



Elsa Sofia Cardoso Duarte

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ação Terapêutica do Mel de Manuka em Feridas Crônicas Infetadas com *Staphylococcus aureus* Resistentes à Meticilina” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Graciete Loureiro, da Dra. Susana Carvalho e do Professor Doutor Artur Figueirinha e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Elsa Sofia Cardoso Duarte

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ação Terapêutica do Mel de Manuka em Feridas Crônicas Infetadas com *Staphylococcus aureus* Resistentes à Metilina” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Graciete Loureiro, da Dra. Susana Carvalho e do Professor Doutor Artur Figueirinha e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017

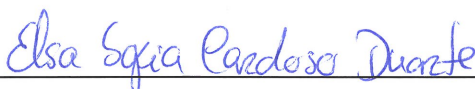


UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Elsa Sofia Cardoso Duarte, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011168085, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ação Terapêutica do Mel de Manuka em Feridas Crônicas Infetadas com *Staphylococcus aureus* Resistentes à Meticilina” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 17 de julho de 2017.



(Elsa Sofia Cardoso Duarte)

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço ao Professor Doutor Artur Figueirinha, orientador da monografia, pela sua disponibilidade, apoio e rigorosa orientação.

Agradeço a toda a equipa da Farmácia Mouro, em especial à minha orientadora de estágio, Dra. Graciete Loureiro, pelos bons momentos partilhados e pela sabedoria que me transmitiu.

Agradeço, de igual forma, a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar de Tondela Viseu, em especial à minha orientadora de estágio, Dra. Susana Carvalho, pelos ensinamentos transmitidos e bons conselhos.

Ao Eduardo Almeida, por me fomentar o interesse pelo tratamento inovador de feridas e por ter partilhado a sua recente experiência na Nova Zelândia, acabando por trazer à conversa o Mel de Manuka.

E, finalmente, agradeço a amigos e família, em especial aos meus pais, que sempre suportaram o que teve de bom e de menos positivo esta caminhada, pela paciência e pelo seu contributo, de modo a tornar este sonho real.

A todos um enorme Obrigada.

Índice Geral

Índice Geral.....	II
Índice de Figuras.....	V
Índice de Tabelas.....	V
Resumo.....	VI
Abstract.....	VII
Abreviaturas.....	1
Capítulo I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.....	3
1. Introdução.....	4
2. Organização do Espaço Físico e Funcional da Farmácia.....	5
2.1. Pontos Fortes.....	5
2.2. Pontos Fracos.....	6
3. Encomendas e Aprovisionamento.....	6
3.1. Pontos Fortes.....	6
3.2. Pontos Fracos.....	8
4. Bibliografia e Fontes de Informação.....	9
4.1. Pontos fortes.....	9
5. Qualidade.....	9
5.1. Pontos fortes.....	9
6. Receituário/Faturação.....	9
6.1. Pontos Fortes.....	10
7. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos.....	10
7.1. Pontos Fortes.....	10
8. Medicamentos e Produtos Manipulados.....	11
8.1. Pontos Fortes.....	11
9. Indicação Farmacêutica.....	12
9.1. Pontos Fortes.....	12
9.2. Pontos Fracos.....	13
10. Oportunidades.....	14
11. Ameaças.....	14
12. Caso Clínico.....	15
13. Conclusão.....	16
14. Bibliografia.....	17
15. Anexos.....	18

Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar.....	21
1. Introdução.....	22
1.1. Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Tondela-Viseu.....	23
2. Organização do espaço físico e funcional.....	24
2.1 Pontos Fortes.....	24
3. Ambulatório.....	25
3.1 Pontos Fortes.....	25
3.2 Pontos Fracos.....	26
4. Distribuição Tradicional.....	26
4.1 Pontos Fortes.....	27
4.2 Pontos Fracos.....	27
5. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária.....	27
5.1 Pontos Fortes.....	28
5.2 Pontos Fracos.....	29
6. Farmacotecnia.....	29
6.1 Pontos fortes.....	29
6.2 Pontos Fracos.....	31
7. Aprovisionamento e Ensaio Clínicos.....	31
7.1 Pontos fortes.....	32
8. Caso Clínico.....	33
9. Oportunidades.....	34
10. Ameaças.....	34
11. Conclusão.....	34
12. Bibliografia.....	36
13. Anexos.....	38
Capítulo III - Monografia.....	45
1. Introdução.....	46
2. A Pele, a Ferida e a Cicatrização.....	47
2.1 Fases de Cicatrização.....	47
2.2 Ferida crónica.....	48
3. Terapêutica Convencional de Feridas.....	49
4. Mel de Manuka, Origem e Composição.....	51
4.1 Compostos Específicos do Mel de Manuka.....	52
5. Ação do Mel de Manuka em Feridas Crónicas.....	54
5.1 Efeito Osmótico.....	54
5.2 Oxigenação de Tecidos.....	54

5.3	Modelação da Atividade da Protease.....	55
5.4	Efeito Anti-inflamatório.....	56
5.5	Ação Antibacteriana.....	56
5.5.1.	Inibição da Urease.....	56
5.6	Evidências Clínicas.....	57
6.	Ação do Mel de Manuka em Feridas Crónicas Infetadas com MRSA.....	57
6.1	Inviabilização do Biofilme.....	58
6.2	Paragem do Ciclo Celular.....	59
6.2.1.	Inibição da Proteína Universal de Stress A.....	60
6.2.2.	Alteração da hidrolases da mureína.....	60
6.3	Efeito Sinérgico do Mel de Manuka com Antibióticos.....	61
6.3.1.	Sinergismo com Oxacilina.....	61
6.3.2.	Sinergismo com Vancomicina.....	61
6.3.3.	Sinergismo com Rifampicina.....	62
6.4	Evidências Clínicas.....	62
7.	Discussão e Conclusão.....	63
8.	Bibliografia.....	65
9.	Anexos.....	70

Índice de Figuras

Figura 1 - Análise SWOT- Elaborado pelo autor, com base em Aguiar, A.....	4
Figura 2 - Resumo da análise SWOT.....	16
Figura 3 - Análise SWOT- Elaborado pelo autor, com base em Aguiar, A.....	22
Figura 4 - Política de Qualidade dos SF.....	23
Figura 5 - Resumo da análise SWOT.....	35
Figura 6 - Cicatrização normal vs cicatrização em ferida crónica.....	49
Figura 8 - Estrutura molecular do MGO.....	53
Figura 7 - Quantificação do UMF TM	54
Figura 9 - Efeito do pH na curva de dissociação oxigénio-hemoglobina.....	55
Figura 10 - Efeito do MM na estrutura de MRSA. Incubação a 120 minutos (A) em meio nutritivo, (B) em meio nutritivo com MM 10% (m/V).....	60

Índice de Esquemas

Esquema 1 - Enquadramento do MM na terapia habitual de tratamento de feridas.....	64
---	----

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Fatores de propensão no desenvolvimento de feridas crónicas.....	48
Tabela 2 - Compostos mais comuns identificados no MM.....	52

Resumo

O presente documento aborda os estágios e a monografia realizados no âmbito do programa curricular do curso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Coimbra.

Os relatórios de estágio em Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar estão estruturados mediante uma análise do tipo SWOT, que instiga uma visão crítica das atividades desenvolvidas durante o período de estágio.

Quanto à monografia, desenvolveu-se uma revisão bibliográfica acerca do mel de manuka (MM), produzido por abelhas (*Apis mellifera*), a partir da manuka (*Leptospermum scoparium*) uma árvore da família Myrtaceae, característica da Nova Zelândia. A sua composição passa por uma alta concentração em glicose e frutose, baixo teor em água, compostos fenólicos e um composto com atividade antibacteriana que o torna singular, o metilglioxal (MGO). Este composto tem origem na di-hidroxiacetona (DHA) que está presente no néctar de flores da manuka.

O objetivo principal desta revisão é enquadrar a atividade antimicrobiana distinta do mel de manuka (MM) no problema de saúde pública com que nos deparamos atualmente: o surgimento de feridas, na maioria crónicas, infetadas com estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA).

A atividade antibacteriana deste mel tem sido estudada e consiste, sobretudo, na inibição de produtos de síntese das bactérias como a urease e a proteína universal de stress A (UspA). Tem sido, igualmente, estudado o mecanismo de ação específico na erradicação de MRSA, tendo sido observadas alterações na divisão celular e diminuição da viabilidade do biofilme instalado em feridas infetadas.

Conclui-se, assim, que o MM tem um potencial no combate a MRSA, sendo já poucos os antibióticos capazes de os eliminar. O uso deste mel pode vir a ter um papel importante no sentido de aumentar a suscetibilidade a antibióticos.

Palavras-chave: Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar, Mel de Manuka, MRSA, Feridas Crónicas.

Abstract

This document approaches the internships and the monography that I've completed within the scope of the curricular programme of the Master's Degree in Pharmaceuticals Sciences from Universidade de Coimbra.

The internship's reports in Community Pharmacy and Hospital Pharmacy are structured through a SWOT type analysis, which instigates a critical vision from the developed activities within the internship period.

In regards to the monography, I've developed a review in which the main purpose is to frame the recent discovery of the noticeable antimicrobial activity of the Manuka honey (MH) with the public health problem that we currently face: the onset of wounds, most of them with a chronic origin, infected with strains of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

The MH is produced by honey bees - *Apis mellifera*, from the Manuka - *Leptospermum scoparium*, a tree from the family Myrtaceae, typical in New Zealand. Its composition includes a high concentration of glucose and fructose, low content of water, phenolic compounds and the compound that makes it unique, the Methylglyoxal (MGO) in high amounts. This compound is originated from the dihydroxyacetone (DHA), a part of the nectar of the Manuka flowers, occurring in variable amounts.

The MH has been studied and its activity is characterized by the inhibition of the urease produced by bacteria, inhibition of the viability of MRSA on biofilms, inhibition of the synthesis of the Universal stress protein (UspA) and the cessation of the cell division of the MRSA on the Cytokinesis phase.

It is therefore concluded that the MH has potential to fight MRSA, as there are few antibiotics able to eliminate it. The use of this honey may play an important role in the future in the way that it can increase the susceptibility to antibiotics.

Key-words: Community Pharmacy, Hospital Pharmacy; Manuka honey; MRSA; Chronic wounds.

Abreviaturas

AB - Antibiótico

AH - Ambiente Húmido

ANP - Atividade não Peróxido

AO - Assistentes Operacionais

CE - Controlo do Exsudado

CHTV - Centro Hospitalar Tondela- Viseu, E.P.E.

CI - Controlo da Infecção

CME - Componentes da Matriz Extracelular

CMI - Concentração Mínima Inibitória

DCI - Denominação Comum Internacional

DHA - Di-hidroxiacetona

DIDDU - Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

DT - Diretora Técnica

eDNA - DNA extracelular

FBEC - *Fractional biofilm eradication concentration*

FC - Farmacêutico Comunitário

FH - Farmacêutico Hospitalar

FICI - *Fractional Inhibition Concentration Index*

FM - Farmácia Mouro

GI7 - Gene atl I7

HDL - Lipoproteína de Alta Densidade

HM - Hidrolases de Mureína

IAP - Inibidor do Ativador do Plasminogénio

INFARMED - Autoridade Nacional do MED e Produtos de Saúde, I. P

IV - Intravenoso

LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade

MED - Medicamento

MGO - Metilglioxal

MM - Mel de Manuka

MMPs - Metaloproteinases

MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MP - Matéria Prima

MPP - Medicamentos e Produtos Farmacêuticos

MRSA - *Staphylococcus aureus* Resistentes à Meticilina

MSRM - Medicamento Sujeito a Receita Médica

OX - Oxacilina

PL - Proteção da Pele Circundante à Lesão

PO - *Per Os*

PV - Prazo de Validade

PVF - Preço de Venda à Farmácia

PVP - Preço de Venda ao Público

RCM - Resumo de Características do Medicamento

RH - Recursos Humanos

SA - *Staphylococcus aureus*

SC - Superfície Corporal

SF - Serviços Farmacêuticos

SGICM - Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento

SGQ - Sistema de Gestão da Qualidade

SNC - Sistema Nervoso Central

SWOT (FFOT) - Strengths (Forças), Weaknesses (Fraquezas), Opportunities (Oportunidades) e Threats (Ameaças)

TA - Técnicos Administrativos

TDT - Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica

UFC - Unidades Formadoras de Colónias

UMFTM - *Unique Manuka Factor*

UspA - Proteína Universal de Stress A

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

VRSA - *Staphylococcus aureus* Resistentes à Vancomicina

Capítulo I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

**Relatório de Estágio realizado na Farmácia Mouro, orientado pela
Dra. Graciete Loureiro**

I. Introdução

Como primeira experiência profissional, optei por integrar-me na equipa da Farmácia Mouro (FM) em Viseu. Assim, o estágio curricular teve início no dia 9 de janeiro e término a 18 de abril, sob orientação da Dra. Graciete Loureiro. A equipa com quem colaborei conta com 14 profissionais, dos quais 7 são Farmacêuticos Comunitários (FCs). O rigor, o profissionalismo e a dedicação ao utente são as prioridades desta farmácia.

No que se refere ao medicamento (MED) é necessário investigar, produzir, industrializar e distribuir com o objetivo de, na farmácia, ser aconselhado/cedido ao utente, indo, desta forma, ao encontro das suas necessidades.

O FC exerce um ato de extrema responsabilidade e competência. O utente deve sair da farmácia totalmente esclarecido e confiante, de modo a iniciar a terapêutica. Para além disso, cabe ao FC realizar tarefas que envolvem a gestão interna e de Recursos Humanos (RH), marketing e deontologia.

O presente Relatório de Estágio está estruturado mediante uma análise do tipo SWOT fundamentada em: Pontos fortes (*Strengths*), Pontos fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*). Esta análise pretende fundamentar uma visão crítica das atividades desenvolvidas durante o período de estágio (Figura I).



Figura I - Análise SWOT- Elaborado pelo autor, com base em Aguiar, A.¹

2. Organização do Espaço Físico e Funcional da Farmácia

Na farmácia realizam-se atividades dirigidas para o MED e atividades dirigidas para o utente. Para que o FC possa realizar estas atividades, necessita de instalações, equipamentos e fontes de informação apropriadas, ou seja, necessita que a farmácia possua a estrutura adequada para o cumprimento das suas funções².

2.1. Pontos Fortes

Considero como pontos fortes, o conhecimento adquirido sobre a segurança, a conservação e a acessibilidade dos diferentes MEDs. É notável a organização de produtos na farmácia Mouro, com zonas diferenciadas para:

- MEDs sujeitos a receita médica (MSRM);
- MEDs não sujeitos a receita médica (MNSRM):
 - Produtos cosméticos e de higiene corporal;
 - MEDs homeopáticos;
 - Produtos dietéticos;
 - Produtos para alimentação especial;
 - Fitofarmacêuticos;
 - Produtos e MEDs de uso veterinário.

Os MEDs de maior rotação encontram-se junto dos balcões, os MEDs de menor rotação ficam no armazém e os MEDs controlados em lugar seguro e, não alcançável pelo utente.

A gestão dos artigos distintos de MEDs expostos no local de venda, também foi algo fácil de gerir, uma vez que técnicas de *merchandising* não foram novidade para mim. Tive a oportunidade de construir algumas montras para a mudança de estação, modificar lineares, adequar a luminosidade, a decoração e as cores. Estas estratégias têm por objetivo aumentar a rotatividade do *stock* e, portanto, têm necessariamente que ser dinâmicas de forma a acompanhar as expectativas/necessidades do utente.

Quanto à organização das diferentes áreas de trabalho, a farmácia Mouro apresenta espaços diferenciados para as diversas tarefas, em conformidade com as Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária². Tive a oportunidade de colaborar nas seguintes áreas: receção de encomendas, sala de faturação, sala de atendimento ao público, gabinete

de atendimento personalizado ao público para a prestação de serviços, laboratório e gabinete de análises clínicas.

2.2. Pontos Fracos

Como ponto fraco no meu estágio considero o facto de nunca ter trabalhado com o sistema informático e operativo utilizado na farmácia Mouro.

Durante o último semestre de ensino, tive a oportunidade de assistir a uma formação sobre o sistema operativo *Sinfarma 2000*[®], no entanto, o sistema instalado na farmácia é o *Soft Reis*. Este programa, embora com algumas diferenças logísticas comparativamente ao *Sinfarma 2000*[®], acaba por ser muito intuitivo, tanto na área da receção e criação de encomendas, como na parte de vendas ao balcão.

No que diz respeito aos equipamentos instalados na farmácia, posso considerar como ponto fraco a falta de conhecimento do aparelho *Reflotron*[®] *Plus* (ver anexo I). Apesar de ter realizado um estágio extracurricular em análises clínicas, não tinha conhecimento de como manusear o equipamento. O *Reflotron*[®] *Plus* é um equipamento de extrema eficácia com resultados comparáveis a análises clínicas e com a vantagem de obter resultados em dois ou três minutos, dependendo do parâmetro a medir. As amostras usadas incluem sangue capilar ou venoso, plasma ou soro³. Com este aparelho podem ser calculados o risco cardíaco, o colesterol LDL, o rácio de colesterol total/colesterol HDL e a depuração da creatinina. Conseguimos, assim, fornecer cuidados de saúde primários, tais como o controlo da diabetes, dislipidemias, doenças renais, enfarte do miocárdio, anemia, doenças hepáticas, pancreatite, gota e doenças ósseas³.

3. Encomendas e Aprovisionamento

Na farmácia devem existir procedimentos e critérios para a verificação, aceitação ou rejeição do produto ou serviço comprado, assim como, a garantia de condições para uma correta conservação dos MEDs e outros produtos de saúde².

3.1. Pontos Fortes

A elaboração e a receção de vários tipos de encomendas: diretas a laboratórios, através de distribuidores (*Cooprofar* e *Alliance Healthcare*) e a farmácias do mesmo grupo não foram novidade para mim, devido à experiência adquirida em estágios de verão. Quanto às

encomendas diretas a laboratórios, estas são feitas por um grupo de funcionários, devidamente organizados e direcionados para a gestão de *stock* de artigos de um determinado laboratório, a estes cabe-lhes a função de gerar encomendas, quando necessário. As encomendas a distribuidores, feitas 3 vezes ao dia, são realizadas tendo em conta o *stock* máximo e mínimo para cada produto. Por fim, as encomendas a farmácias do grupo são feitas quando existe *stock* favorável numa outra farmácia.

A observação de conformidades, no decorrer do processo de receção, dos produtos de saúde encomendados é obrigatória. Verificar sempre o preço de venda à farmácia (PVF), o preço de venda ao público (PVP) e as validades são atividades de extrema importância. Uma validade mal introduzida no sistema pode traduzir-se, mais tarde, num produto fora de validade não perceptível. Assim como, um produto com a etiqueta mal marcada ou um MSRM que tenha mudado o PVP e não tenha sido, devidamente, introduzido no sistema, pode gerar algum tipo de conflito, aquando do atendimento ao balcão.

MEDs e produtos manipulados são pedidos com frequência na Farmácia Mouro, o que me proporcionou a oportunidade de fazer a receção de matérias-primas e reagentes. Para além dos procedimentos normais, como conferir sempre as validades, confirmar se o estado de conservação foi adequado, tanto na receção, como no armazém, é também necessário confirmar a veracidade dos boletins de análise.

Quanto ao aprovisionamento, o tempo dedicado no armazém foi bastante útil para a minha prestação no atendimento ao balcão. Após a receção de encomendas, procedia à arrumação dos produtos nas devidas áreas. Este exercício ajudou-me a assimilar a área respetiva para cada tipo de produtos e, mais tarde, já ao balcão, facilitou o tempo de procura do artigo pretendido pelo utente. Além disso, o primeiro contacto com os produtos é uma ótima oportunidade de começar a associar nomes de marcas comerciais a substâncias ativas.

As condições de iluminação, temperatura (entre $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ em armazenamento no frio e $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ MEDs que não necessitem de frio), humidade ($60 \pm 5\%$) e ventilação são verificadas e registadas periodicamente.

As diferentes formas de devolução de MEDs ou outros produtos de saúde e os processos consequentes destas devoluções também foram bem frisados pela equipa. Ao longo do estágio, tive a oportunidade de fazer devoluções por diversos motivos e de diferentes formas. Devoluções por defeito de fabrico, por o artigo estar fora do prazo de validade, por quebra durante a distribuição, por reclamação do utente ou por erro na encomenda. O modo de processar a devolução é distinto e varia de laboratório para laboratório, alguns exigem que a devolução seja feita diretamente à instituição, outros

facilitam a entrega por um distribuidor associado. Como resolução, a entidade procede ao envio de uma nota de crédito no valor do produto.

No que diz respeito à gestão de *stocks*, é essencial implementar um sistema bem definido, devido ao número elevado de referências e reduzidas margens de comercialização. A unidade curricular “Gestão e garantia de qualidade” foi essencial para perceber as metodologias e importância desta organização.

O sistema implementado na farmácia é o “*first in, first out*”, ou seja, o primeiro produto a entrar na farmácia é o primeiro a ser cedido. Este tipo de sistema reduz a probabilidade de ficar algum artigo na farmácia fora de validade. Apesar de existirem estas regras bem marcadas de gestão de *stock*, temos que admitir que podem, por algum lapso, existir artigos com prazo de validade a caducar, sem estarem a ser cedidos em primeira linha. Para diminuir este erro, são feitos controlos de validades mensalmente, com o objetivo de verificar a conformidade das validades introduzidas no sistema e destacar os artigos com prazo de validade mais curto (até 6 meses de validade).

Durante o estágio, tive também a oportunidade de realizar um inventário. Este procedimento tem que ser feito obrigatoriamente todos os anos, porém, por questões de gestão interna e para controlar o *stock*, a FM realiza vários inventários, ao longo do ano. Este exercício passa por colocar o *stock* a zero e fazer a leitura de código de barras de todos os produtos. No final, é efetuada uma atualização de *stock*.

3.2. Pontos Fracos

As questões relacionadas com documentos contabilísticos. São assuntos, maioritariamente, organizados e resolvidos mensalmente pela DT. Apesar de unidades curriculares como a Gestão e Garantia de Qualidade e a Organização e Gestão Farmacêutica serem uma base fundamental, considero que a existência de uma disciplina com assuntos de contabilidade e documentação seria uma mais valia, no enriquecimento da nossa formação académica.

4. Bibliografia e Fontes de Informação

4.1. Pontos Fortes

A existência de uma biblioteca na farmácia, atualizada e organizada com Prontuário Terapêutico e Índice Terapêutico, foi essencial para esclarecer algumas dúvidas, que surgiam à medida que acompanhava um atendimento ao balcão e sempre que surgia um MED novo.

5. Qualidade

A Ordem dos Farmacêuticos tem a responsabilidade de definir padrões de qualidade, que permitam a autoavaliação da qualidade da atividade profissional e que, simultaneamente, possam servir de base para uma auditoria externa, como forma de acreditação profissional, (Anexo II)².

5.1. Pontos Fortes

A existência de procedimentos operativos normalizados, normas de orientação clínica bem definidas, foram pontos positivos no sentido de me proporcionarem bagagem para o meu futuro profissional. É certo que as farmácias têm sistemas de gestão distintos, no entanto, é sempre positivo conhecer outros procedimentos, de forma a nos tornarmos mais independentes.

6. Receituário/Faturação

A prescrição de MEDs é feita por via eletrónica ou, em casos excepcionais, por via manual. As regras de prescrição são definidas por portaria do membro do Governo, responsável pela área da saúde. A prescrição inclui, obrigatoriamente, a denominação comum internacional da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação e a posologia. Pode, ainda, incluir uma denominação comercial, por marca ou indicação do nome do titular da autorização de introdução no mercado⁴.

6.1. Pontos Fortes

A conferência de receituário é feita ao detalhe, por um dos profissionais da Farmácia Mouro. Tive a oportunidade de assistir a todos os processos de revisão de receitas manuais, que têm como objetivo a antecipação de erros de receituário.

No final do mês, com as receitas já divididas por sistema de comparticipação para os diferentes organismos (e.g., Sistema Nacional de Saúde, Serviços de Assistência Médico-Social - Sindicato dos Bancários, Serviços Sociais da Caixa Geral de Depósitos, etc.) são reencaminhadas para as respetivas instituições para que seja devolvida a comparticipação. Este exercício acabou por facilitar, mais tarde, a minha prestação no atendimento ao balcão, no que diz respeito, aos procedimentos feitos para cada tipo de comparticipação.

7. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

Devem existir na farmácia procedimentos normalizados, que forneçam instruções para o controlo legal de psicotrópicos e estupefacientes, adquiridos e dispensados na farmácia².

7.1. Pontos Fortes

Na Farmácia Mouro, a venda de MEDs com ação no sistema nervoso central (SNC) é frequente, principalmente a buprenorfina, um derivado da morfina para substituição de opiáceos e o metilfenidato, um estimulante do SNC⁵.

No sentido de controlar o cumprimento das medidas de controlo do mercado ilícito de estupefacientes, substâncias psicotrópicas e suas preparações, existem particularidades no que refere às regras de aquisição, de armazenamento e de dispensa. Estes MEDs são controlados e regido segundo a Portaria n.º 981/98 e Decreto-Lei n.º 15/93 pelo que só podem ser dispensados na presença de prescrição médica^{6,7}.

Geralmente, as distribuidoras também destacam estes MEDs da restante encomenda, ao enviarem um documento que serve de controlo para ambas as instituições. O documento original fica na posse da distribuidora e o duplicado fica na farmácia durante três anos. Ambos os documentos são datados, assinados pela DT e carimbados com os dados da farmácia.

É ainda nomeado um FC responsável pela preparação e emissão das listas de entradas e saídas de psicotrópicos e estupefacientes da farmácia, função que tive oportunidade de acompanhar. O envio e arquivo dos documentos de controlo de psicotrópicos e

estupefacientes são feitos no âmbito da legislação, que regulamenta estas matérias. No final do mês, os documentos de entrada, juntamente com o documento emitido na cedência do psicotrópico são enviados para o INFARMED.

Quanto à dispensa destes MEDs, existe um controlo mais rigoroso. A pessoa que vai adquirir o MED tem obrigatoriamente que apresentar o BI/cartão de utente para que possam ser registados o nome, o número, a validade do Bilhete de Identidade, a data de nascimento (é obrigatório ser superior a 18 anos) e a morada.

8. Medicamentos e Produtos Manipulados

Um MED manipulado compreende qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um FC, de acordo com o Decreto-Lei n.º 95/2004⁸.

Os MEDs manipulados são indicados numa terapêutica alternativa à existente no mercado. Estes medicamentos, em alternativa aos comercializados, são usualmente prescritos em pediatria, uma vez que as dosagens pediátricas são por norma inferiores às comercializadas. São também prescritos, quando ainda não existe no mercado a associação de determinadas substâncias ativas, caso exista dificuldade em deglutir um medicamento sob forma farmacêutica sólida, ou então, quando existe algum tipo de intolerância a algum constituinte, como por exemplo, um conservante.

Para preceder à manipulação, é necessário colocar em prática conceitos de farmacotecnia, farmácia galénica entre outros, utilizando recursos como: farmacopeias, formulários galénicos, entre outras fontes bibliográficas de foro científico².

8.1. Pontos Fortes

Todas as semanas tive oportunidade de manipular vários produtos como, por exemplo, pomadas, suspensões, pós compostos, soluções e papéis medicamentosos. Estes produtos são pedidos com frequência na Farmácia Mouro, a sua manipulação é feita de forma rigorosa.

A metodologia utilizada para a preparação de manipulados está bem definida. Primeiro, é necessário ir ao armazém de matérias-primas, uma zona destacada do laboratório em condições de temperatura e humidade controladas para, posteriormente, transportar o que fosse necessário para o laboratório. Já no laboratório, é sempre necessário verificar as condições de higiene e segurança da bancada e do material. De seguida, é preenchida uma

ficha de preparação, onde se calculava o valor dos honorários, das matérias primas, do material de embalagem e o respetivo número de lote (Anexo III).

Ao longo do estágio, assisti a vários tipos de manipulação, o que me permitiu ter contacto com o material de laboratório. Depois de ter acesso às regras de manipulação e sempre sob supervisão, tive ainda a possibilidade.

Dei o meu apoio na manipulação de pomadas (e.g., nitroglicerina 0,4%), suspensões orais (e.g., trimetropim a 1%) pós compostos (e.g., pó transpirante) e papéis MEDsos (e.g., nitrofurantoína 5mg).

Quanto ao equipamento, para além do obrigatório, a Farmácia Mouro dispõe do *Topitec® Automatic*, usado na formulação de pomadas. Este aparelho permite emulsionar a preparação de forma automática num sistema fechado, proporcionando uma melhor qualidade farmacêutica e segurança dos fármacos. Possibilita, ainda, ajustar o tipo de hélice, conforme a capacidade da embalagem, ajustar as rotações por minuto, assim como, o tempo de preparação (Anexo IV)⁹.

Tive também a oportunidade de realizar novas fórmulas, como por exemplo: um pó composto antitranspirante, para controlo do suor excessivo, prescrito por um dermatologista. Este pó composto tem na sua composição talco, ácido bórico, ácido salicílico e mentol, esta constituição evita a contaminação por bactérias e fungos oportunistas que são propícios aos ambientes húmidos provocados pela transpiração.

Por fim, como último passo no fabrico de um manipulado, é necessário proceder à formação de um rótulo identificativo. Neste rótulo deve constar informações sobre a constituição do produto acabado, dosagens, forma farmacêutica, indicação de uso externo, validade, número de lote e identificação do utente.

9. Indicação Farmacêutica

9.1. Pontos Fortes

No que diz respeito à fidelização dos utentes, no início é notável a sua falta de confiança, quando são atendidos por “uma cara nova e jovem”, associando, quase sempre, ao fator inexperiência. No entanto, a nossa missão, enquanto estagiários, é demonstrar a alta formação profissional que se traduz numa competência adquirida. Nesse sentido, passados dois meses, já conhecia alguns utentes habituais e conseguia ir ao encontro às suas necessidades, tendo em conta a condição clínica de cada um. Para tal, foi crucial o apoio de

toda a equipa na minha integração e no facto de me deixarem interagir com os utentes de forma independente.

Quanto ao aconselhamento/indicação farmacêutica, ao longo do estágio, a minha prestação foi aprimorando. Com os nossos conhecimentos base, a apreensão de receitas com MSRM foi fácil, embora no que diz respeito ao aconselhamento de MNSRM e produtos de saúde, porém, a sua enorme diversidade possa causar algum receio. No entanto, ao longo do estágio tive a oportunidade de assistir a diversas formações por parte de laboratórios, que me deixaram muito mais à vontade para desempenhar estas funções.

Ainda neste campo de indicações terapêuticas é necessário sublinhar a averiguação de interações e/ou contraindicações feitas pelo FC. Em unidades curriculares como farmacologia e intervenção farmacêutica em autocuidados de saúde foi possível fazer este tipo de exercício, para alguma da medicação estudada. Em algumas situações específicas, durante o estágio, tive a oportunidade de intervir neste sentido e aconselhar o utente a pedir uma revisão da sua terapêutica ao seu médico.

A transmissão clara da informação oral e escrita é fundamental para o utente. Deve-se ter especial atenção aos idosos mais debilitados e a viver sozinhos pois, por vezes, têm poucas ou nenhuma habilitações literárias. Uma boa disposição da informação pode reduzir os erros na forma da administração do MED. Neste sentido, fui orientada a usar diferentes formas de comunicação, consoante o utente, de modo a realizar o melhor atendimento possível.

9.2. Pontos Fracos

No que diz respeito à avaliação risco/benefício da medicação prescrita, por vezes, deparava-me com alguma dificuldade, em termos de gestão de tempo disponível para analisar com detalhe cada prescrição. Para além disso, os utentes que se deslocam à farmácia esporadicamente, não têm ficha de cliente impossibilitando dessa forma o acesso à medicação usual. Caso o utente não tenha conhecimento da medicação que toma, a única forma de obter alguma informação, passa por tentar perceber qual a patologia associada, o que continuava a ser incerto, pois a medicação é muito divergente.

10. Oportunidades

Ao longo do estágio, frequentei formações complementares externas de suplementos alimentares da ADVANCIS® e Absorvit® da farmodiética, produtos de higiene oral da GUM®, dispositivos médicos não ativos da Aero-Om®, *workshop* de amamentação e formação sobre produtos de puericultura da Medela e produtos de cosmética da SkinCeuticals. Depois destas formações, senti-me completamente à vontade para aconselhar estes produtos, tendo sempre em conta a possível existência de efeitos colaterais e interações medicamentosas.

O *farma drive* existente na FM deu-me a oportunidade de experienciar um novo tipo de atendimento. Este atendimento é frequentado, maioritariamente, por utentes com algum tipo de incapacidade ou problemas de locomoção como idosos acompanhados, grávidas e mães com filhos pequenos. Tive ainda a oportunidade de gerir o meu horário, abrangendo o horário noturno, o horário de abertura da farmácia e o horário de fim de semana.

11. Ameaças

Considero como maior ameaça a atual situação económica do país. Por vezes, o utente, por falta de poder económico não leva o MED que o beneficia ou opta por outro mais em conta, mas menos específico para o fim a que se destinava. A modo de exemplo, uma pessoa com diarreia há dois dias só conseguia levar loperamida genérico, em vez de um probiótico tal como o Atyflor® que ajuda a restabelecer a microflora intestinal.

Atualmente, a dispensa de MNSRM em outros locais de venda ao público como parafarmácias, tornou banal o aconselhamento do FC. Ao longo do meu estágio, não tive essa perceção, muito pelo contrário, um MNSRM não necessita de prescrição médica para ser dispensado, no entanto, é um MED e como tal, tem indicações clínicas, interações e efeitos adversos que devem ser devidamente interpretados. A função de um FC vai muito além de técnico especialista na eficácia e segurança do MED, a nossa ação deve ir também ao encontro da análise objetiva e cuidada do utente, apelando sempre ao uso racional do MED. É necessário enfatizar esta ideia e com esta equipa percebi o carinho e credibilidade que os utentes debitam no trabalho do FC.

12. Caso Clínico

Ao longo do estágio, deparei-me com vários casos clínicos distintos, no entanto, um chamou-me particularmente à atenção. Um utente dirigiu-se à farmácia com uma embalagem de Cipamox[®] 1000mg, queixando-se de dor de dentes aguda. Informou que tinha em casa aquele MED, dentro da validade e perguntou se o podia tomar. Referiu que quando sentia alguma dor mais forte tinha por hábito tomar um daqueles comprimidos, obtendo o alívio desejado. Porém, nunca antes tinha perguntado se poderia tomar este produto e para que efeito é destinado.

Cipamox[®] a 1000mg é um antibiótico (AB) com substância ativa amoxicilina, esta molécula pertence à família das penicilinas (incluídas no grupo dos ABs β -lactâmicos). O seu mecanismo de ação passa por inibir uma ou mais enzimas essenciais na via de síntese metabólica do peptidoglicano bacteriano, um bpolímero estrutural da parede celular das bactérias, que tem como função manter a forma e integridade celular da bactéria, uma vez destruído, a bactéria torna-se disfuncional¹⁰.

Antes de mais, tentei perceber a razão da utente, pelo qual, tinha em casa embalagem incompleta. Provavelmente quando lhe foi prescrita esta medicação, não a tomou corretamente, ou seja, não tomou o número de dias indicado pelo médico. E assim foi, o utente afirmou ter-se sentido melhor após tomar um blister de comprimidos e abandonou a medicação, passando a tomar somente quando voltava a dor.

Neste caso, a utente cometeu dois erros, inicialmente, fez uma toma incorreta e depois tomou indevidamente o resto da medicação.

A resistência a ABs é um problema de saúde pública a nível mundial, este problema advém principalmente do uso desmedido e irracional de ABs.

Aquando da toma de um AB, as bactérias mais sensíveis são eliminadas, no entanto, existem bactérias mais resistentes que por processos distintos podem sobreviver, tornando-se assim resistentes àquele AB específico. Os processos de resistência podem ser causados por vários mecanismos, nomeadamente a mutação, ou seja, alterações na estrutura dos genes, que podem ocorrer durante a replicação, por transferência horizontal de genes, por resistência natural (característica intrínseca de um microrganismo, que ocorre sem uma exposição prévia ao AB) ou, ainda, por resistência adquirida, esta ocorre quando o AB seleciona as bactérias mais resistentes e possibilita o seu crescimento e desenvolvimento¹⁴. Por todos estes motivos, a toma de um AB tem que ser muito rigorosa e feita sempre

durante o tempo prescrito, de forma a para prevenir o aparecimento deste tipo de resistências.

No diálogo com o utente tentei transmitir-lhe de que, ao estar a tomar aquela medicação sem indicação médica, estava a tornar as bactérias resistentes àquele AB. É que o utente reconheça que os AB são um recurso reservado para infeções mais graves. O utente em causa estava a colocar a sua saúde em risco, pois podia, quando necessário não ter nenhum AB eficaz para ela, e, em simultâneo, a saúde dos que a rodeiam, uma vez que a transmissão daquelas bactérias, já resistentes, nas outras pessoas vai provocar o mesmo efeito.

13. Conclusão



Figura 2 - Resumo da análise SWOT.

Em suma, o trabalho desenvolvido na farmácia comunitária, exige muito conhecimento e responsabilidade. Aqui o FC põe em prática toda a bagagem teórica adquirida. Sendo a farmácia o primeiro local a que o utente se dirige, quando necessita de aconselhamento terapêutico, é essencial, como agentes de saúde pública que somos, perceber quando podemos ter uma intervenção direta e quando temos de direcionar o utente para o meio hospitalar. Ainda inexperientes no que diz respeito ao contacto com o utente, é nesta fase que surgem os receios de errar. No entanto, com a fantástica equipa com que me cruzei ao longo destes quatro meses, o balanço só poderia ser positivo (Figura 2).

14. Bibliografia

1. AGUIAR, A. - **A Gestão da Farmácia – Ultrapassar os Novos Desafios**. Lisboa. Hollyfar, 2009.
2. SANTOS, H., CUNHA, I., COELHO, P., CRUZ, P., BOTELHO, R., FARIA, G., MARQUES, C., GOMES, A. «**Boas Práticas Farmacêuticas para a FC**». Ordem dos Fs- Departamento da Qualidade. 3ª Edição. 2009. [Acedido a 9 de fevereiro de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc3082.pdf
3. Grupo Belmed. «**Reflotron® Plus**». 2017. [Acedido a 20 de fevereiro de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.grupobelmed.pt/page/43/reflotron>
4. PORTUGAL. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. «**Estabelece as novas regras de prescrição e dispensa de MEDs, procedendo à sexta alteração ao regime jurídico dos MEDs de uso humano, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, e à segunda alteração à Lei n.º 14/2000, de 8 de agosto**». Lei n.º 11/2012, de 8 de março.
5. PORTUGAL. INFARMED. CARAMONA, M., P., GONÇALVES, OSSWALD, W., POLÓNIO, J., SEPODES, B., COSTA, F., MACEDO, T., PINHEIRO, L., RODRIGUES, L., TEIXEIRA, A. «**Prontuário Terapêutico**». [Acedido a 17 de fevereiro de 2017]. Disponível na Internet: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>
6. PORTUGAL. Ministério da Saúde. - **Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos**. Portaria n.º 981/98 de 8 de junho. 2ª Série.
7. PORTUGAL. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. «**Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos**». Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro.
8. PORTUGAL. INFARMED- Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. «**Prescrição e a preparação de medicamentos manipulados.**» Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril. [Acedido a 24 de março de 2017].
9. TOPITEC® AUTOMATIC. 2016. Disponível na Internet: <http://www.topitec.de/site/topitec/Mischsysteme/TOPITEC%C2%AE%20Automatic/> [Acedido a 24 de março de 2017].
10. RICE, L., Bonomo, R. (2005). Genetic and Biochemical mechanisms of bacterial. em Viclor Lorian, M. D. (Eds), Antibiotics in Laboratory Medicine (5ª ed., pp. 441-476). Nova Iorque.

15. Anexos

Anexo I - Aparelho Reflotron® Plus.



Anexo II - Sistema de gestão da qualidade adaptado de Santos et al. (2009) ⁽²⁾.

Diretor Técnico

- Responsável por: Documentação, Implementação, manutenção e melhoria contínua do Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ)

Documentação do SGQ

- Declarações documentadas quanto à política e aos objetivos da qualidade
- Manual de Qualidade
- Documentos requeridos pelo SGQ da Farmácia
- Procedimentos técnicos documentados abrangendo todas as atividades relevantes
- Gestão dos equipamentos
- Controlo das instalações, condições ambientais e segurança
- Gestão das compras
- Gestão da formação e RH

Anexo III - Ficha de Preparação de MEDs Manipulados.

FARMÁCIA Mouro
 Dir. Téc.: Dr.ª Ana Paula Pires
 NIPC: 509.878.898 | Tel.: 332 425 276
 Cda. S. José - 1B - Qda. do Galo - VISEU

Ficha de Preparação

Forma farmacéutica: _____ Data de preparação: _____

Número do lote: _____ Quantidade a preparar: _____

Matéria-prima	Nº do lote	Origem	Farmacopela	Quantidade para 100g	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Assinatura do Operador e data	Assinatura do Supervisor e data

Cálculo do preço de venda:

MATÉRIAS-PRIMAS:

matérias-primas:	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (sIVA)		factor multiplicativo	preço da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (sIVA)	quantidade	preço		
					x	=
					x	=
					x	=
					x	=
subtotal A						

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

forma farmacéutica preparada	quantidade	valor
subtotal B		

MATERIAL DE EMBALAGEM:

materiais de embalagem	preço de aquisição (sIVA)	quantidade	preço
subtotal C			

Anexo IV - Aparelho Topitec® Automatic.



Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Relatório de Estágio realizado no Centro Hospitalar Tondela-Viseu

**Orientado:
Dra. Susana Carvalho**

I. Introdução

O papel do farmacêutico na farmácia hospitalar é diferente do assumido na farmácia comunitária, enquanto nesta desempenha um papel chave na cedência de cuidados primários de saúde, na farmácia hospitalar é-lhe exigido uma postura mais clínica, cuja intervenção implica responsabilidades num conjunto de práticas relacionadas com MEDs de alto risco e margem terapêutica estreita.

Os Serviços Farmacêuticos (SF) Hospitalares são departamentos com autonomia técnica e científica que asseguram tarefas como, a gestão, a produção, o aprovisionamento e a distribuição de MEDs e produtos farmacêuticos (MPF), assim como, a participação em comissões técnicas e em ensaios clínicos, a promoção de ações de investigação científica e de ensino a doentes e profissionais de saúde, cuja direção e supervisão são obrigatoriamente asseguradas por um farmacêutico hospitalar (FH)^{1,2}.

Apesar da grande maioria das administrações hospitalares não se dedicar a uma política de modernização, reestruturação e investimento nos SF Hospitalares, a atividade desenvolvida pelo FH, consoante as limitações impostas, sempre foi um assunto que me despertou interesse, logo, este estágio revela-se, de certo modo, uma concretização profissional³.

O presente Relatório de Estágio está estruturado mediante uma análise do tipo *SWOT* fundamentada em: Pontos fortes (*Strengths*), Pontos fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*). Esta análise pretende fundamentar uma visão crítica das atividades desenvolvidas durante o período de estágio (Figura 3).

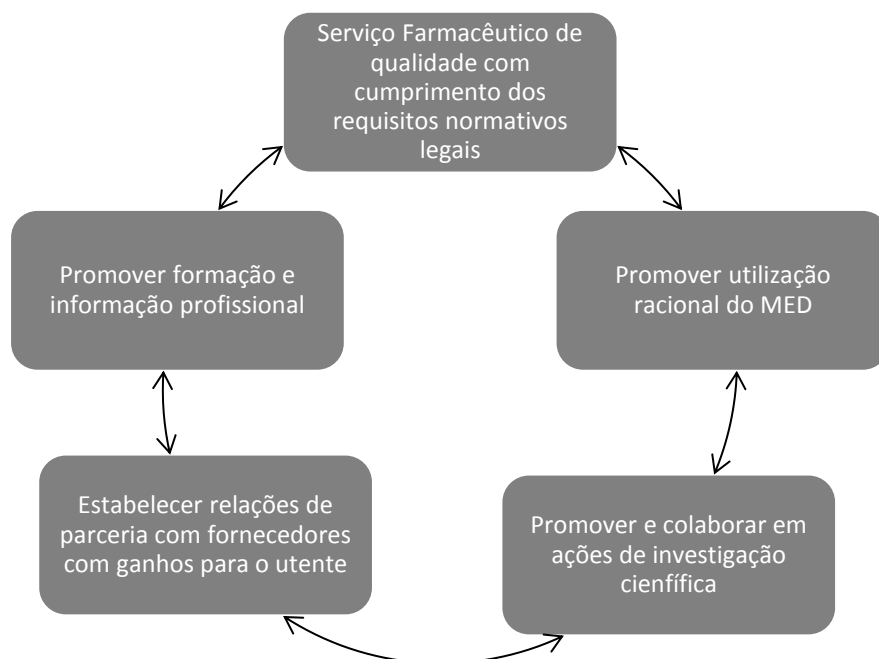


Figura 3 - Análise SWOT- Elaborado pelo autor, com base em Aguiar, A.⁴

I.1. Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Tondela-Viseu

No âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, numa tentativa de adquirir uma perceção prática da atividade de um FH, optei por ingressar num estágio curricular nos SF do Centro Hospitalar Tondela-Viseu (CHTV). O estágio teve início a 2 de maio de 2017 e término a 19 de junho de 2017, sob orientação da Dra. Susana Carvalho.

O Centro Hospitalar Tondela-Viseu foi criado de acordo com o Decreto-Lei n.º 30/2011 de 2 de março, unindo o Hospital de São Teotónio – Viseu e o Hospital Cândido de Figueiredo – Tondela. Os SF são constituídos pela unidade de Viseu e pela unidade de Tondela, dois espaços diferentes, porém, com interligação. A unidade de Viseu, local onde realizei o meu estágio, conta com a colaboração da Diretora Técnica, 12 Farmacêuticos, 14 Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), 3 Técnicos Administrativos (TA) e 7 Assistentes Operacionais (AP). Uma equipa multidisciplinar que presa por uma política de qualidade e eficácia do serviço prestado, com ação centrada no doente e no uso racional do MED (Figura 4).



2. Organização do espaço físico e funcional

Os SF encontram-se localizados no piso I do CHTV com facilidade de acesso interno e externo. O espaço físico encontra-se de acordo com o disposto no Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962, que estabelece a existência das seguintes secções: armazenamento e distribuição, produção, controlo de qualidade, vigilância da conservação e consumo, documentação e arquivo¹.

2.1 Pontos Fortes

Ao longo do estágio tive oportunidade de passar por todas as divisões dos SF. Assimilei a estrutura organizacional do serviço, que tem uma interligação obrigatória entre todas as secções, de forma a garantir uma intercomunicação entre os profissionais e agilizar o circuito do MED.

As diferentes áreas estão devidamente diferenciadas, identificadas e estruturadas da seguinte forma: sala de espera, onde os utentes e auxiliares de ação médica aguardam; o ambulatório com capacidade de dois farmacêuticos para atendimento; a secção de distribuição tradicional com acesso ao armazém de MPF, com armários distintos de MEDs citotóxicos (temperatura $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ e humidade inferior a 60%) e em anexo uma câmara frigorífica com sistema de alarme automático (temperatura $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$); a secção de distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU) com acesso à secção de reembalagem; a sala destinada a medicação de ensaios clínicos; a zona de receção de encomendas; a sala de farmacêuticos, onde se realiza a validação de prescrição, entre outros serviços; o arquivo de documentação; a sala de gestão de aprovisionamento; a sala da direção; a sala de administrativos e, por fim, um laboratório, uma câmara de preparação de estéreis e uma câmara de preparação de citotóxicos.

Todos os computadores do serviço têm instalado o Sistema Informático de Gestão do Circuito do MED (SGICM), o que me proporcionou a oportunidade de consolidar algumas das suas utilidades. Este sistema é fundamental, não só na gestão do circuito do MED, no sentido de permitir a gestão de stocks e discriminação da forma de distribuição dos MPF, como também, no acesso ao perfil do doente com consequente monitorização da terapêutica associada.

Ao longo do estágio, integrei todas as secções do SF. Segue-se uma análise crítica dos meus pontos fracos e pontos fortes, enquanto estagiária nas diferentes secções.

3. Ambulatório

Os MEDs de uso exclusivo hospitalar, que podem ser dispensados em ambulatório estão descritos no Decreto-lei 176/2006⁶.

O sistema de preparação e distribuição em regime ambulatório tem como objetivo principal a análise ponderada da viabilidade da prescrição médica e a garantia da chegada do MED em tempo útil aos doentes⁵. Este serviço resulta da necessidade de um controlo e vigilância a determinadas terapêuticas com estreita margem terapêutica, da supervisão da adesão dos doentes à terapêutica e, ainda, pelo facto da comparticipação de certos MEDs ser a 100%, quando dispensados pelos SF³. Este serviço é feito exclusivamente pelo FH em condições apropriadas, apoiados pelo SGICM e em instalações reservadas^{2,7}.

As patologias mais comuns no atendimento são de foro oncológico, esclerose múltipla e lateral amiotrófica, vírus da imunodeficiência humana (VIH) e insuficiência renal crónica. Este atendimento permite ao utente beneficiar da redução de custos relacionados com o internamento hospitalar, protege-o dos riscos inerentes a um internamento e, ainda, lhe é dada a possibilidade de fazer o tratamento em ambiente familiar³.

Para além da cedência em regime ambulatório de MPF a doentes externos, este serviço também assegura a distribuição de hemoderivados administrados a doentes internos.

3.1 Pontos Fortes

Considero como ponto positivo, o aconselhamento/indicação farmacêutico prestado neste setor. Começando pela interpretação da receita médica (eletrónica ou manual), o FH tem acesso ao histórico de medicação e patologia associada, logo, dispõe de meios mais adequados para um aconselhamento farmacêutico de qualidade, em contrapartida, o farmacêutico comunitário vê-se limitado neste sentido. Ainda que, sempre que conveniente, o FH presta as informações necessárias à correta utilização do MED, indicando para que serve, quando tomar, as interações com outros MEDs, entre outros⁵.

A terapêutica é cedida para um mês, exceto na consulta externa de urologia e a doentes VIH positivo em que a medicação é cedida para um período de três meses. Quando o doente inicia a medicação em ambulatório, é-lhe entregue um cartão de terapêutica, um suporte extra para controlar a adesão à terapêutica, e ainda, preenchido um termo de responsabilidade em que o doente se responsabiliza pela manutenção da cadeia de frio, durante o transporte da medicação e sua adequada conservação.

Ao longo das três semanas que estive em contacto com o ambulatório, tomei consciência que esta atividade é intensamente legislada, chegando a haver casos especiais, como os MEDs biológicos, os hemoderivados, a talidomida e os novos tratamentos para hepatite C.

Nos MEDs biológicos, o FH tem sempre que verificar se o local de onde provém a receita faz parte da lista de consultas certificadas e garantir o preenchimento da lista de regime especial de comparticipação para os MEDs destinados ao tratamento de doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas⁸.

Os MEDs hemoderivados são MEDs derivados do sangue ou do plasma humano, esta natureza biológica acarreta um risco de transmissão de doenças infecciosas, daí a necessidade de regulamentação especial segundo o despacho n.º 1051/2000⁹. É obrigatório que estes MEDs ao saírem do SF se encontrarem devidamente etiquetados com o nome do doente, n.º do processo, serviço a que se destina, prazo de validade (PV) e a folha de requisição de MEDs hemoderivados (ver Anexo I) corretamente preenchida com o n.º de lote fornecido, nome do laboratório e n.º de Certificado de Autorização de Utilização do Lote da Autoridade Nacional do MED e Produtos de Saúde-INFARMED.

Quanto ao MED Talidomida, devido a seus efeitos teratogénicos, a prescrição é sempre acompanhada do formulário de autorização de prescrição do programa de prevenção de gravidez “*Thalidomide Celgene*®”.

Os novos tratamentos para Hepatite C são submetidos a autorização de compra. Devido ao seu valor económico, as encomendas são recebidas de acordo com os doentes que estão a realizar o tratamento.

3.2 Pontos Fracos

No ambulatório consegui perceber que existem algumas lacunas no programa curricular, no que diz respeito à abordagem de fármacos cedidos com frequência nesta secção, é o caso dos MEDs homoderivados, citostáticos e anticorpos monoclonais.

4. Distribuição Tradicional

O sistema de distribuição tradicional faz parte do regime de internamento e diferentes urgências. Aqui, são distribuídos MEDs de uso geral, material de penso com efeito terapêutico, injetáveis de grande volume, estupefacientes, psicotrópicos e gases medicinais,

desinfetantes e antissépticos. Num dia definido para a distribuição é repostos a cada serviço os *stocks* fixos, previamente ponderados. Neste setor cabe ao FH fazer a receção e validação do pedido de medicação e avaliar a justificação do pedido de MEDs extra formulário.

4.1 Pontos Fortes

Permaneci neste setor durante uma semana, onde me foi explicado o geral funcionamento deste sistema de distribuição. Tive, igualmente, a oportunidade de preparar algumas das requisições dos serviços. Destaco o procedimento específico para a distribuição de estupefacientes e psicotrópicos (controlo regido pela Portaria n.º 981/98, de 8 de junho)¹⁰. Este procedimento exige um controlo apertado, uma vez que, a distribuição só é realizada na presença da ficha de controlo destes fármacos. Esta ficha é destacável, uma parte dela fica nos SF para controlo do destino de cada fármaco (nome do fármaco, forma farmacêutica, doente, data e cama, assinatura TDT responsável pela entrega e o enfermeiro que requisitou) e outra parte vai para o serviço que faz requisição para controlo próprio (esta inclui data, identificação do doente e do enfermeiro responsável pela administração e dosagem administrada). Estes registos são enviados trimestralmente ao INFARMED.

4.2 Pontos Fracos

Neste tipo de distribuição, tive contacto com a medicação que é usada nos diferentes serviços clínicos, no entanto, tive oportunidade de perceber que não existe total controlo por parte do FH na distribuição de MEDs por reposição de *stocks*, apesar de apontar como um ponto fraco compreendo que é crucial o acesso rápido a medicação de emergência.

5. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

Neste setor é realizada a distribuição diária de MEDs em dose individual unitária aos doentes hospitalizados para um período de 24 horas, com exceção de fins de semana e feriados, onde o período engloba 48 horas. Aqui, os módulos são organizados por serviço clínico e apresentam gavetas, devidamente, identificadas com nome do doente, número de processo e número de cama; quanto à distribuição, esta é feita em horário estipulado, conforme o horário estabelecido com o serviço. Até à hora de administração da medicação deve ser verificado se existem alterações ao mapa geral, caso existam, efetuam-se mapas de medicação alterada. A medicação devolvida é registada de forma a controlar situações como

alterações da medicação ou alta dos doentes ou, até, a não adesão à terapêutica. (ver Anexo II- circuito de distribuição).

5.1 Pontos Fortes

Neste setor percebi a necessidade de cooperação entre o FH, os TDTs e os prescritores. Inicialmente, o FH procede à validação das prescrições médicas e *a posteriori*, com acessibilidade à informação já validada, os TDT procedem à preparação da respetiva medicação.

Neste setor, onde permaneci uma semana, tive a oportunidade de experienciar horários de fim de semana e noturno, ficando assim, com uma visão do que é o serviço de 48 horas e da disparidade de prescrições entre o horário diurno e o noturno, sendo o horário noturno um serviço com uma vertente mais direcionada para a medicação de “urgência”. Tive a oportunidade de assistir à validação de prescrição junto de um FH responsável, permitindo-me notar que o FH tem acesso a toda a terapêutica do doente, desde análises bioquímicas, microbiológicas, dados de valores de temperatura corporal, tensão arterial e saturação de oxigénio, dieta instaurada, entre outros dados de foro clínico. Neste exercício, o FH verifica a adequação do MED quanto à dosagem, à via de administração, à forma farmacêutica, à frequência e ao perfil farmacoterapêutico do doente, bem como à inexistência de incompatibilidade e interações que ponham em causa a sua segurança. Ao longo desta análise, percebi a importância do trabalho em equipa, já que, em caso de dúvida em algum destes critérios, o FH esclarece-a num contacto direto e acessível com o prescritor⁵.

Quanto à distribuição de medicação pelas gavetas individuais, tive a oportunidade de participar na preparação de módulos, alterações de medicação e devoluções.

Após a validação concluída o FH, através do SGICM, envia de forma eletrónica a prescrição para os sistemas automatizados *Kardex Pharmatriever* e o *Fast Dispensing System* da Baxter (FDS). O *Kardex* é um sistema semi-automático de armazenamento rotativo vertical que auxilia o TDT na distribuição de formas farmacêuticas líquidas e sólidas, indicando a gaveta com a medicação prescrita e a quantidade a retirar por cama/ doente. Já o FDS é um equipamento de distribuição automatizada que permite reembalar e identificar formas sólidas orais (comprimidos inteiros, metades ou quartos e cápsulas). Neste equipamento são impressas fitas de medicação por doente com a informação do serviço clínico, isto é, o

nome do doente, o MED, a dose e a hora da toma de forma individualizada, de acordo com a dose unitária prescrita para cada doente.

O contacto com estes equipamentos permitiu-me compreender as vantagens adjacentes a este tipo de distribuição, quando comparadas com uma distribuição totalmente manual. A redução de erros, o tempo destinado a esta tarefa, a qualidade de trabalho efetuado e a racionalização de stocks são benefícios associados e de extrema importância.

5.2 Pontos Fracos

Aponto como ponto fraco no meu estágio o facto de não contactar diretamente com o doente internado, o que limita de alguma forma a validação da prescrição, no entanto, as limitações a nível de recursos humanos tornam compreensível a execução de tarefas prioritárias.

6. Farmacotecnia

A farmacotecnia é uma área especializada dedicada à preparação de determinadas formas farmacêuticas com qualidade, eficácia e segurança. Para que este objetivo seja alcançado é necessário haver uma estrutura adequada e um “Sistema de Qualidade na Preparação de Formulações Farmacêuticas”.

O Decreto-lei n.º 95/2004 regula a prescrição e a preparação de MEDs manipulados, assim como, as matérias-primas permitidas; a Portaria n.º 594/2004 regula as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados, inclui normas relativas ao pessoal, às instalações e equipamentos, à documentação, às matérias-primas (MPs), aos materiais de embalagem, à manipulação, ao controlo de qualidade e rotulagem, de forma a assegurar qualidade e segurança^{11,12}.

Nos SF existem duas câmaras e um laboratório com preparação de MEDs manipulados estéreis e não estéreis, respetivamente.

6.1 Pontos fortes

Quanto à preparação de medicamentos manipulados não estéreis (não citotóxicos) tive oportunidade de assistir à validação do pedido pelo FH e verificar o rigor e segurança no que respeita às dosagens, caso a manipulação não tenha ficha técnica (Ficha de Preparação de

Medicamentos Manipulados- Anexo III), o FH analisa a viabilidade de preparação do medicamento manipulado, MP e equipamento.

Neste setor é crucial a existência de um arquivo com fonte de informação legislada para consulta e de registos e cálculos com informação de todas as substâncias usadas, respetivos lotes e PV, assim como os materiais de embalagem para acondicionamento. Neste sentido, nos SF tive acesso a fontes de informação muito úteis, como exemplo, Manual de Dados de Segurança das MP, Guia para o Bom Fabrico de MEDs, Boletins de Análise das MP, Monografias das MP, Registos de Preparação de Medicamentos Manipulados, Registo de Erros, Formulário Galénico Português IX e Certificados de Qualidade de Material de Embalagem.

A manipulação é feita em laboratório, por vezes, com *hotte* de extração de gases, entre outros equipamentos, normalmente é o TDT que faz a manipulação tendo sempre um FH a supervisionar. No final de cada manipulação, é feito o devido controlo de qualidade, no mínimo, a verificação dos caracteres organoléuticos e a verificação final da massa ou volume, com registo de resultados na ficha de preparação. As unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica I, II e III foram fundamentais para acompanhar este processo.

Neste setor assisti à preparação de xarope comum, solução aquosa de ácido acético a 4% e nistatina composta (nistatina + lidocaína + solução de bicarbonato). Este último é usualmente prescrito para a mucosite, uma inflamação da mucosa de revestimento do tubo digestivo causada por um efeito citotóxico direto dos agentes de quimioterapia. A medicação sai do SF devidamente rotulada com o nome do manipulado, composição, dosagem, nome do doente, número de cama, prazo de utilização, condições de armazenamento e número de lote interno.

No que diz respeito à preparação de medicamentos manipulados estéreis (não citotóxicos), a manipulação é feita numa sala própria, com câmara de fluxo de ar laminar horizontal e uma antecâmara anexada, como está descrito na Portaria n.º 42/92¹³. Os procedimentos farmacêuticos são idênticos aos descritos anteriormente, neste setor tive oportunidade de assistir à manipulação do colírio de voriconazol 10mg/mL e o colírio de cefuroxima intracamerular, conforme definição da monografia “Preparações Oftálmicas da Farmacopeia Portuguesa IX”. Ambas as soluções oftálmicas são usadas na prevenção de endoftalmite que podem surgir numa pós-cirurgia da remoção da catarata.

Quanto à preparação de medicamentos manipulados citotóxicos e imunomodoladores, tive a oportunidade de assistir ao rigor exigido nesta secção que conta com a presença de

dois FH fixos que fazem sempre dupla confirmação da medicação a manipular, da manipulação em si e da distribuição.

Neste setor, a atividade de um FH inicia-se com a verificação dos agendamentos dos doentes com ciclos de quimioterapia, posteriormente, confirmam com o médico ou com o enfermeiro do serviço se os doentes, após realizarem análises clínicas específicas, continuam com a mesma terapêutica ou se é necessário fazer ajustes. (Anexo IV e V).

Assisti à validação das prescrições feitas de acordo com os protocolos de terapêutica antineoplásica, ditados pelas *guidelines* nacionais e internacionais para a patologia em questão. Constatei a importância do controlo do número de ciclos previstos, a medicação concomitante, pré e pós hidratação durante a quimioterapia, parâmetros clínicos que levaram à seleção do regime de terapia em causa e patologias secundárias conhecidas. Caso não exista protocolo deve ser sempre especificado na terapêutica a dose, tempo de perfusão, solução de diluição, ritmo e via de administração, superfície corporal e/ou peso. No rótulo, para além da informação detalhada do MED em causa, é também obrigatório o número mecanográfico do FH responsável⁵.

A preparação propriamente dita é feita por TDTs com supervisão de um FH. Na manipulação de citotóxico é essencial a proteção do manipulador, do ambiente e do produto, sendo a câmara de fluxo de ar laminar vertical descendente e unidirecional a indicada, assim como, a manutenção da pressão negativa da sala de preparação com registos automáticos. A ordem de preparação dos manipulados está sob responsabilidade do FH e é feita por MED, começando, preferencialmente, pelos anticorpos monoclonais, dando prioridade aos tratamentos com tempo de administração mais longa^{5,14}.

6.2 Pontos Fracos

Aponto como ponto fraco o facto de neste setor apenas ter observado os FHs e TDTs e auxiliado quando necessário, no entanto, compreendo que duas semanas neste setor não é um período suficiente para apreender todo o trabalho aqui realizado, de forma a ter alguma autonomia.

7. Aprovisionamento e Ensaio Clínicos

O aprovisionamento traduz-se na compra de MEDs e dispositivos médicos, de forma a assegurar as necessidades do doente e a conformidade com os requisitos.

Os SF dispõem também de uma sala destinada à medicação de ensaios clínicos, onde o FH tem que garantir condições de qualidade e segurança, tendo em conta as Boas Práticas Clínicas na condução dos ensaios clínicos de MEDs para uso humano, em conformidade com a diretiva 2001/20/CE¹⁵.

7.1 Pontos fortes

Neste setor, foi-me explicado todo o processo de aprovisionamento de MPFs e de ensaios clínicos. Nos SF existem FH especializados nestas duas áreas críticas, daí a junção destes dois temas.

Quanto ao aprovisionamento, todos os anos no mês de setembro é feita uma previsão de consumo anual e conseqüente compra para ao ano seguinte devidamente ponderada, de acordo com os valores em causa. O aprovisionamento e o diretor de serviço elaboram um caderno de encargos que, por sua vez, desencadeia o processo de compra. Para além desta compra fixa anual, outras compras singulares são feitas de acordo com os *stocks* existentes, falhas de reposição, por parte de fornecedores e necessidades pontuais do hospital.

O processo de compra consiste na identificação da necessidade de compra pelo FH. A compra é, preferencialmente, efetuada através da plataforma “Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde”, desenvolvida pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, que compara os preços dos diversos fornecedores do produto em causa, caso o produto não se encontre disponível, é realizado um concurso público¹⁶. O FH analisa as propostas tendo em conta a viabilidade técnica do MED face ao solicitado: preço, quantidade e qualidade do fornecedor. O pedido de compra segue para o serviço de aprovisionamento do CHTV e para o conselho de administração, caso seja aceite, é gerada uma nota de encomenda e o FH assina o mapa de adjudicação e o relatório de contratação. Quanto aos estupefacientes e psicotrópicos é necessário anexar à nota de encomenda o VII da Portaria n.º 981/98 (ver Anexo VI).

No que diz respeito ao serviço de ensaios clínicos, existe nos SF uma sala própria com acesso restrito aos FHs responsáveis pelo armazenamento e cedência destes fármacos. Esta sala com temperatura, humidade e luminosidade adequadas, para além de armazenar os fármacos em estudo, arquiva também, o dossiê com toda a informação de cada fármaco em estudo.

Neste setor é crucial compreender a importância da participação de FHs em comissões como a Comissão de Ética, responsável por zelar pela salvaguarda da dignidade e integridade

humanas e pela promoção dos princípios gerais da bioética. Outras comissões importantes: Comissão de Farmácia e Terapêutica, responsável pela aprovação da utilização de MEDs, pela promoção de Protocolos terapêuticos e pela emissão de pareceres em matéria de MED (e.g., manutenção ou exclusão na adenda Nacional do respetivo hospital do Formulário Hospitalar do MED) e a Comissão de Controlo da Infecção e Resistências Antimicrobianas, responsável pela prevenção e controlo da transmissão de infeções, associadas aos cuidados de saúde e promoção do uso racional dos antimicrobianos, reduzindo a incidência de microrganismos multirresistentes¹⁷.

8. Caso Clínico

Durante o meu tempo de estágio nos SF, um surto de escabiose obrigou doentes internados e profissionais de saúde (incluindo mulheres a amamentar), que de alguma forma estiverem em contacto direto com doentes infetados, a fazer tratamento profilático. O tratamento convencional é a solução cutânea de benzoato de benzilo - Acarilbial®, no entanto, não há estudos da utilização desta solução realizado por mães a amamentar pelo que, a sua prescrição deve ser feita com precaução, avaliando a relação risco-benefício, tendo sido prescrito, como alternativa segura, pomada de enxofre a 8%. Esta pomada não comercializada, pelo que houve necessidade de proceder à manipulação de 400g de pomada com as seguintes matérias-primas: 32g de enxofre sublimado, 24g de vaselina líquida e 344g de vaselina branca. A preparação do manipulado foi executada por um TDT sob supervisão de um FH. Depois de verificar o estado de limpeza do material a utilizar, pesou-se em balança analítica as matérias primas e manipulou-se o enxofre ao abrigo da luz e da humidade. A manipulação é feita em placa de espatulação, incorporando aos poucos o enxofre na vaselina líquida, de forma a obter uma dispersão homogénea. Esta dispersão é depois espatulada com quantidade equivalente de vaselina branca, adicionando sempre quantidades homogéneas, até obtenção de uma pomada com coloração homogénea amarela. De seguida, prosseguiu-se ao controlo de qualidade que englobou a avaliação da cor, do odor e do aspeto, em conformidade com a definição da Farmacopeia Portuguesa. Por fim, procedeu-se ao acondicionamento em frasco fotoprotetor e rotulagem com indicação de conservação em ambiente ao abrigo da luz em local fresco e seco, com prazo de utilização de 30 dias.

9. Oportunidades

Ao longo do estágio tive a oportunidade de conhecer as instalações do hospital de dia hemato-oncológico e de alguns setores de especialidade, como a Ortopedia e Diálise, de forma a perceber, numa vertente prática, o circuito do MED no hospital. Esta visita permitiu-me ter contacto próximo com outros profissionais de saúde e verificar algumas diferenças nos *stocks* reais e *stocks* do SGICM. Este estágio também proporcionou uma bagagem adicional à minha formação, visto que contactei com MEDs de uso exclusivo hospitalar, assim como, protocolos na área de oncologia. Apesar da maior parte desta atividade em meio hospitalar ser nova para mim, adaptei-me rapidamente, em grande parte devido à formação polivalente ao longo do curso que nos incentiva a um espírito crítico e que nos educa no sentido de, em caso de dúvida, sabermos quais as fontes de informação a que devemos recorrer.

10. Ameaças

Apondo como principal ameaça a situação económica do país e consequentes cortes na despesa do Estado na saúde, que têm repercussões a vários níveis. Podemos apontar em primeiro lugar a falta de recursos humanos em alguns setores, o reduzido número de FHs no serviço tem como resultado a subcarga de trabalho, o que, não raras vezes, os deixa, com tempo limitado para o acompanhamento/orientação dos estagiários. Além disso, o tempo que estive no ambulatório e no aprovisionamento permitiu-me observar a limitação do farmacêutico, que devido ao orçamento reduzido, tem de dar prioridade à aquisição de medicação urgente e abdicar de outra medicação. Este tipo de gestão prejudica não só o trabalho do FH, mas acima de tudo, pode por em causa a condição clínica do doente.

11. Conclusão

A respeito da situação atual do país e da consequente estagnação de recursos humanos de FHs, vejo este estágio curricular como uma mais-valia na minha formação académica. Apesar da curta duração do estágio, adquiri novas perspetivas e entrei em contacto com outras realidades do quotidiano de um FH, fundamentais, quanto a mim, para o meu futuro como profissional (Figura 5). Dou ênfase à relação do FH com outros profissionais de saúde, como médicos e enfermeiros, com quem não tive contacto direto na Farmácia Comunitária. Ressalvo ainda o papel ativo que o FH desempenha e da necessidade permanente de

formação para acompanhar o constante crescimento do mercado do MED e as necessidades específicas do doente



Figura 5 - Resumo da análise SWOT.

12. Bibliografia


1. PORTUGAL. INFARMED- Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. «**Regulamento geral de Farmácia Hospitalar**». Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962.
2. PORTUGAL. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos. «**Boas Práticas da Farmácia Hospitalar**». 1999. 1ª edição.
3. BROU, M., FEIO, J., MESQUITA, E., RIBEIRO, R., BRITO, M., PINHEIRO, E. «**Manual da Farmácia Hospitalar**». MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. março 2005.
4. AGUIAR, A. «**A Gestão da Farmácia – Ultrapassar os Novos Desafios**». Lisboa. Hollyfar, 2009.
5. GONÇALVES, A., COELHO, H. «**Manual do Sistema de Gestão da Qualidade**». Centro Hospitalar CHTV. Serviços Farmacêuticos 2012.
6. PORTUGAL. INFARMED- Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. «**Estatuto do Medicamento**». Decreto-Lei n.º 176, de 30 de Agosto 2006.
7. PORTUGAL. Ministério da Saúde. «**Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos**». Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro.
8. PORTUGAL. Direção-Geral da Saúde. «**Agentes Biológicos/Requisitos da Consulta Especializada**». Circular Normativa n.º 23/DQS. Outubro 2008.
9. PORTUGAL. Ministério da defesa nacional e da saúde. «**Identificação e registo dos MEDs hemoderivados**». Despacho conjunto n.º 1051/2000. 2ª Série.
10. PORTUGAL. Ministério da Saúde. «**Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos.**» Portaria n.º 981/98 de 8 de junho. 2ª Série.
11. PORTUGAL. INFARMED- Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. «**Prescrição e a preparação de MEDs manipulados**». Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril.
12. PORTUGAL. Ministério da Saúde. «**Aprova as boas práticas a observar na preparação de MEDs manipulados em farmácia de oficina e hospitalar**». Legislação Farmacêutica Compilada. 2004. 1ª Série-IB. Portaria n.º 594/2004.
13. PORTUGAL. INFARMED- Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. «**Guia para o bom fabrico de MEDs**». Portaria n.º 42/92, de 23 de janeiro.

14. GOUVEIA, A., SILVA, A., BERNARDO, D., FERNANDES, J., MARTINS, M., CUNHA, M., BORGES, S., SERNACHE, S. «**Manual de Preparação de Citotóxicos**». Ordem do Farmacêuticos- Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Novembro 2003.
15. PORTUGAL. Parlamento Europeu e do Conselho. «**Boas Práticas Clínicas na condução dos ensaios clínicos de MEDs para uso humano**». Diretiva 2001/20/CE, de 4 de abril de 2001.
16. PORTUGAL. Sistema Nacional de Saúde. «**Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde: SPMS**». [Acedido a 24 de junho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.catalogo.min-saude.pt/cec/Publico/Default.aspx>
17. PORTUGAL. Ministério da Saúde. «**Regulamento Interno CHTV, E.P.E.**». Outubro 2015. [Acedido a 24 de junho de 2017]. Disponível na Internet: http://www.hstviseu.min-saude.pt/Regulamento_CHTV.pdf
18. SANTOS, A. «**Anticorpos monoclonais no tratamento do carcinoma colorrectal**». Volume I. Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade de Coimbra. Setembro 2011.

13. Anexos

Anexo I - Requisição de Medicamentos Hemoderivados- Via Farmácia.

Número de série 2200361 VIA FARMÁCIA



MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos^(*))

HOSPITAL _____
 SERVIÇO _____

Médico _____ <small>(Nome legível)</small> N.º Mec. ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____	Identificação do doente <small>(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)</small> Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.	QUADRO A
---	--	-----------------

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____ <small>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</small> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____	QUADRO B
--	-----------------

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ *(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

(*) Excepcionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante (Assinatura) _____ N.º Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação:

A requisição, constituída por **2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO)**, é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIA SERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

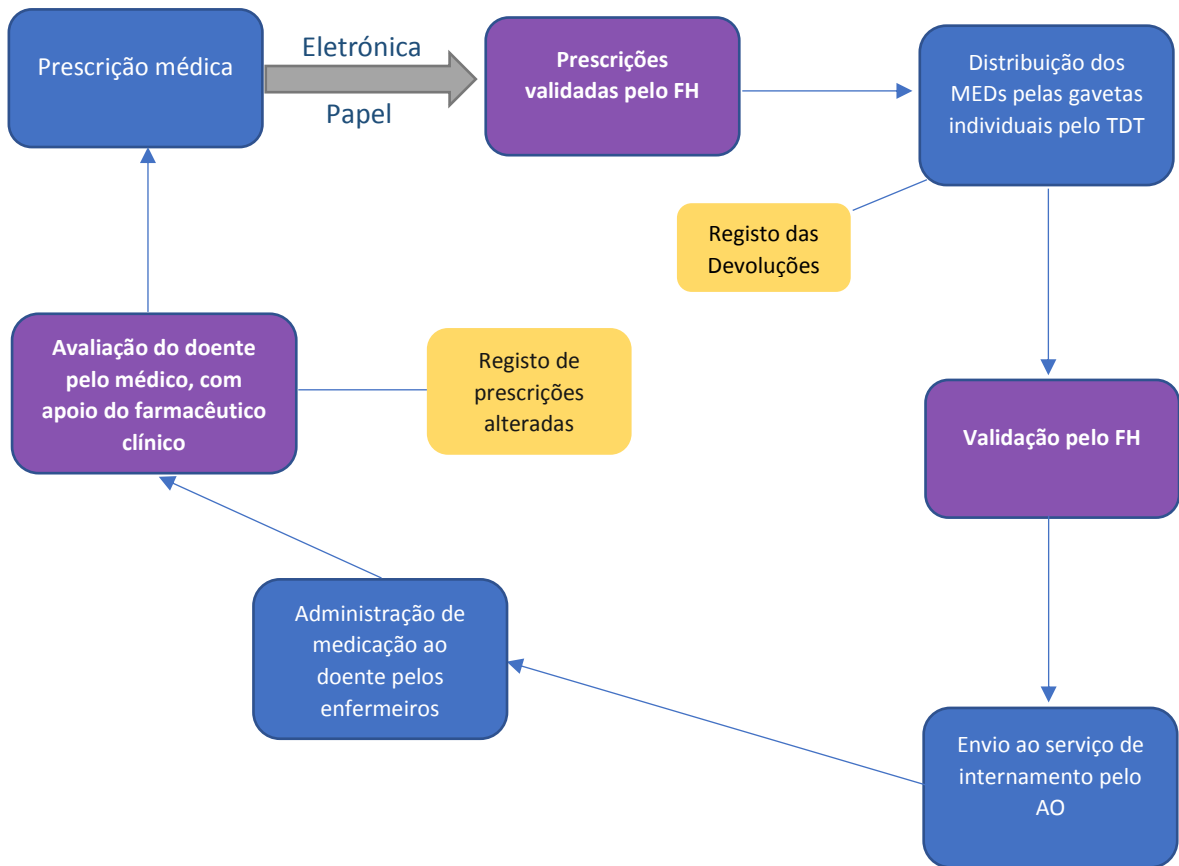
a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;

b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de outubro de 2000.

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Anexo II - DDDU- Elaborado pelo autor com base em Gonçalves & Coelho 2012.⁵



Anexo III - Ficha de Preparação do Medicamento Manipulado.

FICHA DE PREPARAÇÃO DO MEDICAMENTO MANIPULADO

Nistatina Composta (Colutório)

Data:

100 ml solução contém 1,26 g de Bicarbonato sódio, de 80 mg de cloridrato de lidocaína e 600000 U.I. de Nistatina
 Forma Farmacêutica Colutório
 Número do Lote _____
 Quantidade a preparar 5000 ml

Matérias-primas	Lote nº	Validade	Quantidade calculada	Quantidade pesada/medida	Rubrica do Operador	Rubrica do Supervisor
Gel de Lidocaína a 2%			200 g			
Suspensão oral de Nistatina			300 ml			
Solução de Bicarbonato a 1,4%			q. b. p. 5000 ml			

Preparação

Rubrica do Operador

1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.	
2. Tarar uma proveta rolhada e introduzir 200 g de gel de lidocaína a 2%.	
3. Adicionar à proveta cerca de 3000 ml de solução de bicarbonato de sódio a 1,4 % e agitar.	
4. Adicionar à mistura anterior os 300 ml de Nistatina, lavando posteriormente o frasco com solução de bicarbonato de sódio a 1,4 %.	
5. Transferir para a proveta o líquido das lavagens.	
6. Homogeneizar.	
7. Adicionar à mistura anterior a solução de bicarbonato de sódio a 1,4% restante, agitando até completa homogeneização.	
Rubrica do Supervisor:	

Especificação do equipamento usado (assinalar o equipamento usado):

<input type="checkbox"/> E3 Balança analítica SP061	<input type="checkbox"/> 6641 Proveta graduada 50 ml	<input type="checkbox"/> 5944 Proveta graduada 250 ml
<input type="checkbox"/> E4 Balança analítica SBC031	<input type="checkbox"/> 6642 Proveta graduada 50 ml	<input type="checkbox"/> 5945 Proveta graduada 500 ml
<input type="checkbox"/> 5937 Proveta graduada 25 ml	<input type="checkbox"/> 5941 Proveta graduada 100 ml	<input type="checkbox"/> 5946 Proveta graduada 500 ml
<input type="checkbox"/> 6604 Proveta graduada 25 ml	<input type="checkbox"/> 6606 Proveta graduada 100 ml	<input type="checkbox"/> 5947 Proveta graduada 1000 ml
<input type="checkbox"/> 6605 Proveta graduada 25 ml	<input type="checkbox"/> 6607 Proveta graduada 100 ml	<input type="checkbox"/> 5948 Proveta graduada 1000 ml
<input type="checkbox"/> 5939 Proveta graduada 50 ml	<input type="checkbox"/> 5943 Proveta graduada 250 ml	
Rubrica do Supervisor:		

Prazo de utilização e Condições de conservação

Rubrica do Operador

Condições de conservação	No frigorífico (2 – 8° C)	
Prazo de utilização	14 Dias	

Anexo III (Continuação) - Ficha de Preparação do Medicamento Manipulado.

**FICHA DE PREPARAÇÃO DO MEDICAMENTO
MANIPULADO**

Embalagem

Tipo de Embalagem	Frasco
Capacidade do recipiente	
Material de embalagem	Vidro âmbar tipo III
Número do Lote	
Operador:	

Verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
Características organolépticas (cor, odor, aspecto)	Solução amarela claro, homogêneo após agitação	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não conforme	
Conformidade com a definição da monografia "Preparações líquidas orais" da FPIX	Conforme definição da monografia "Preparações líquidas orais" da FPIX	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não conforme	
pH Valor: _____	A adquirir experiência	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não conforme	
Quantidade Valor: _____	Consoante quantidade a preparar	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não conforme	
Aprovado <input type="checkbox"/>		Rejeitado <input type="checkbox"/>	
Supervisor: _____		____/____/____	

Dados da Prescrição

Prescritor	
Doente	
Serviço	

Anotações

Nistatina usada Mycostatin®;

Nota: Quando o rótulo não corresponde a um modelo já predefinido deve-se anexar a esta ficha um exemplar igual ao utilizado para rotular o medicamento manipulado.

Rubrica do Responsável	Data
------------------------	------

Anexo IV - Protocolo de quimioterapia citotóxica mais utilizado para o tratamento do carcinoma colorectal nos seus diversos estádios¹⁵.

FOLFOX-4 (NCCN – National Comprehensive Cancer NetWork, 2009)

Oxaliplatina	85mg/m ² de superfície corporal (SC) IV (intravenoso)	Dia 1
Folinato de Cálcio	200mg/m ² de SC IV concomitante com oxaliplatina em 2 horas em sacos separados e em sistema Y	Dia 1
5-flurouracilo	400mg/m ² de SC IV bolus 2-4 min	Dia 1
5-flurouracilo	600mg/m ² de SC IV perfusão 22 horas	Dia 1
Folinato de Cálcio	200mg/m ² de SC IV, em 2 horas	Dia 2
5-flurouracilo	400mg/m ² de SC IV bolus 2-4 minutos	Dia 2
5-flurouracilo	600mg/ m ² de SC IV perfusão 22 horas	Dia 2
Repetir cada 14 dias		

Anexo V - Protocolo quimioterapia citotóxica mais utilizada no cancro da mama, exemplo de prescrição no CHTV baseada no Protocolo AC.

Pré-medicação:

- Lorazepam 1mg Sub-lingual SOS
- Ranitidina 50mg Per os (PO) IV
- Dexametasona 20mg IV
- Ondansetron 8mg IV

Quimioterapia Citotóxica:

- Doxorrubicina IV- antibiótico antraciclínico, promove a quebra das cadeias de DNA pelos seus efeitos antraciclínicos sobre a enzima topoisomerase II. $60\text{mg}/\text{m}^2$ de (SC)
 - Ciclofosfamida IV- inibe a síntese de DNA. $600\text{mg}/\text{m}^2$ de SC
- Repetir de cada 21 dias

Medicação de domicílio:

- Dexametasona 8mg PO (3 dias)
- Ondansetron 8mg PO SOS

Modo de administração:

- Lorazepam Sub-lingual
- NaCl 0,9% 100mL em 15 minutos
- Ranitidina IV 50mg diluído em 20mL NaCl 0,9% (Bólus)
- Dexametasona IV 20mg + ondansetron IV 8mg diluído em 100mL NaCl 0,9% durante 15 minutos
- NaCl 0,9% 100mL 10 minutos
- Doxorrubicina ($\text{SC}=1,15\text{m}^2$, ou seja, 69mg) diluído em 250mL BaCl 0,9% IV 30 minutos
- NaCl 0,9% 500mL IV 10 minutos
- Ciclofosfamida IV ($\text{SC}=1,15\text{m}^2$, ou seja, 690mg) diluído em 250mL de NaCl 0,9% IV 30 minutos
- NaCl 0,9% 100mL 10 minutos

Anexo VI - “Requisição de substâncias e suas Preparações compreendidas nas tabelas I, II, III e IV, com exceção da II-A, anexo ao Decreto-Lei no 15/93 de 22 de janeiro, com retificação de 20 de Fevereiro”

**REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES
COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A,
ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM
RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO**

N.º _____/_____
Nota de encomenda N.º _____/_____

(Nos termos do art.º 18.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro)

Requisita-se a _____

SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E SUAS PREPARAÇÕES				QUANTIDADE	
N.º de Código	Designação	Forma Farmac.	Dosagem	Pedida	Fornecida
Carimbo da entidade requisitante			D.T. ou Farmac. Responsável _____		
			N.º de insc na O. F. _/_/_/_/_		
			Data _/_/_		
			Ass. legível _____		
Carimbo da entidade fornecedora			Director Técnico _____		
			N.º de insc na O. F. _/_/_/_/_		
			Data _/_/_		
			Ass. legível _____		

Capítulo III - Monografia

**Ação Terapêutica do Mel de Manuka em Feridas Crônicas Infetadas com
Staphylococcus aureus Resistentes à Meticilina**

I. Introdução

Os primeiros registos da utilização de mel para fins medicinais, nomeadamente numa formulação para uso tópico, datam de há 3500 anos atrás¹. Em países em desenvolvimento, a utilização de mel para fins medicinais nunca foi interrompida, já nos países desenvolvidos caiu em desuso na década de 1970 com o surgimento da medicina moderna, acoplada à descoberta de ABs eficazes^{1,2}.

Com o aparecimento de estirpes bacteriana resistentes a ABs de primeira linha de largo espectro e a redução significativa no número de novos ABs aprovados para o mercado, os profissionais de saúde viram-se obrigados a procurarem formas alternativas de tratamento. Uma das alternativas passou pelo estudo de mel, com propriedades e origens florais distintas, ressurgindo, assim, o interesse científico e clínico que colocou de parte algum do ceticismo existente em relação ao seu valor no tratamento atual de feridas³.

Já não é novidade a capacidade antimicrobiana do mel, que advém não só das altas concentrações de frutose e glicose, como também, da sua acidez¹. Estudos recentes acrescentam-lhe outras utilidades, como o desbridamento de feridas; a ação anti-inflamatória; a formação de uma barreira protetora que evita infeções cruzadas e o ambiente húmido adequado à cicatrização. Todas estas competências reunidas conduzem a uma redução de custos em materiais de curativo e antibacterianos^{3,4}.

Os *Staphylococcus aureus* (SA) são um dos agentes bacterianos mais frequentes em infeções cutâneas. Se este tipo de infeções não for, devidamente, tratado pode levar a uma invasão dos tecidos por rompimento das membranas mucosas e invasão das bactérias oportunistas com uma consequente septicemia⁵.

Desde o seu surgimento em 1961, os MRSA são frequentemente encontrados em feridas infetadas. Os MRSA são agentes patogénicos nosocomiais que causam infeções graves com morbilidade e mortalidade associada, especialmente em pessoas com sistema imunológico enfraquecido. Tornaram-se, assim, um obstáculo para a saúde pública por adquirirem resistência a um número considerável de ABs⁶.

Com o objetivo de alargar a ação terapêutica do MM a feridas crónicas infetadas com MRSA, tentou-se enquadrar este produto na terapêutica deste tipo de feridas segundo as *Guidelines* de tratamento de feridas crónicas e de feridas infetadas com MRSA.

2. A Pele, a Ferida e a Cicatrização

A pele é o órgão que confere proteção de primeira linha a agentes ambientais nocivos, protegendo, assim, a integridade dos tecidos subjacentes⁷. Constituída pela epiderme, camada mais externa com um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, a derme que acaba por funcionar como um tecido conjuntivo que sustenta a epiderme com predomínio de proteínas estruturais e vasos sanguíneos. Por fim, a camada mais interna, a hipoderme com predomínio de adipócitos. Para além de conferir proteção de agentes agressores mecânicos, químicos e patogénicos, a pele também desempenha funções de termorregulação, percepção e equilíbrio entre fluidos e eletrólitos⁸.

2.1 Fases de Cicatrização

O processo de cicatrização de uma ferida passa, essencialmente, por 3 fases: a fase inflamatória, a fase proliferativa e a fase de remodelação, sendo que, cada uma delas envolve células e ocorrências específicas⁹.

A fase inflamatória envolve mecanismos vasculares e celulares. Inicialmente, a lesão nos tecidos depreende rompimento das camadas cutâneas com vasos sanguíneos anexados que instiga uma hemorragia¹⁰. Com este extravasamento, os componentes da matriz extracelular (CEM) como o colagénio e a fibronectina ficam expostos às plaquetas, ativando-as. Como consequência desta ativação, as plaquetas aderem, agregam e segregam vários mediadores que facilitam a coagulação e consequente hemostase⁹. Os mecanismos celulares são marcados pelo influxo local de leucócitos, como neutrófilos e macrófagos, responsáveis pela fagocitose e digestão de bactérias. Os neutrófilos são ainda responsáveis pela libertação de proteases e os macrófagos pela libertação de fatores de crescimento. De acrescentar que apresentam funções essenciais na migração de células e síntese de CEM, células estas importantes na transição entre a fase de inflamação e a fase proliferativa⁹.

A fase proliferativa, tal como o próprio nome indica, é aquela onde se verifica a formação de tecido novo. A reepitelização permite reconstruir a epiderme lesada, este processo consiste na migração da camada basal (caso a camada basal tenha sido comprometida a migração é iniciada nas extremidades da ferida) e na diferenciação de queratinócitos. A migração é possível devido à existência de componentes, como integrinas à superfície dos queratinócitos, as metaloproteinases (MMPs), com capacidade de degradação da CEM⁹. A fibroplasia e a angiogénese também ocorrem nesta fase. A primeira

inclui a síntese de colagénio, assim como, a migração e proliferação de fibroblastos para o coágulo de fibrina que ocorre, de igual modo, nesta fase. Já a angiogénese (crescimento de novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existentes) é assegurado pelo fator de crescimento do endotélio vascular⁹.

Por fim, a fase de remodelação, que consiste na organização das novas estruturas com deposição de novos elementos na CEM. O coágulo de fibrina é substituído por tecido de granulação. Primeiro ocorre deposição de fibronectina, colagénio, ácido hialurónico e proteoglicanos.

2.2 Ferida crónica

Atualmente as feridas crónicas são um problema de saúde mundial e estão associadas à diminuição da qualidade de vida e à morbilidade significativa do paciente¹¹. Com a idade/patologia associada, a pele sofre alterações significativas como a perda de elasticidade devido à carência de elementos, como o colagénio e a elastina. Estas alterações, não só tornam a pele menos resistente ao dano tecidular, como também, conduzem a uma diminuta capacidade de reparação que se prolonga para além do tempo normal esperado (até 6 semanas).

Existe um conjunto de fatores que afetam o processo de cicatrização normal e acarretam um risco acrescido de evolução para uma ferida crónica, enumerados na tabela I, sendo a infeção o risco mais comum¹².

Tabela I - Fatores de propensão no desenvolvimento de feridas crónicas^{13,14,15}

Doente:	Ferida:
Idade > 65	Infeção
Diabetes	Extensão da lesão
Patologia Vascular	Natureza da lesão
Obesidade	Tempo até início de tratamento
Fumadores	Instabilidade Hemodinâmica
Imunossupressão	
Cancro	
Anemia	
Hipertensão	

Contrariamente ao processo normal de cicatrização, as feridas crónicas distinguem-se por não serem capazes de prosseguir o processo reparador, ordenado de forma a produzir uma integridade anatómica e funcional (Figura 6)^{7,9}. Uma infeção crónica caracteriza-se por uma fase proliferativa persistente e alterações na fase de remodelação. Clinicamente, pode apresentar tecido necrótico, ausência de tecido de granulação saudável, aumento do nível de bactérias e formação de biofilmes¹⁶. A fisiopatologia associada ainda não se encontra totalmente esclarecida, podendo incluir vários fatores, como o envelhecimento precoce dos fibroblastos, o aumento da atividade das MMPs, a maior degradação da MEC, a falha na perfusão sanguínea ou ainda, a falha na reepitelização^{7,9,10}.

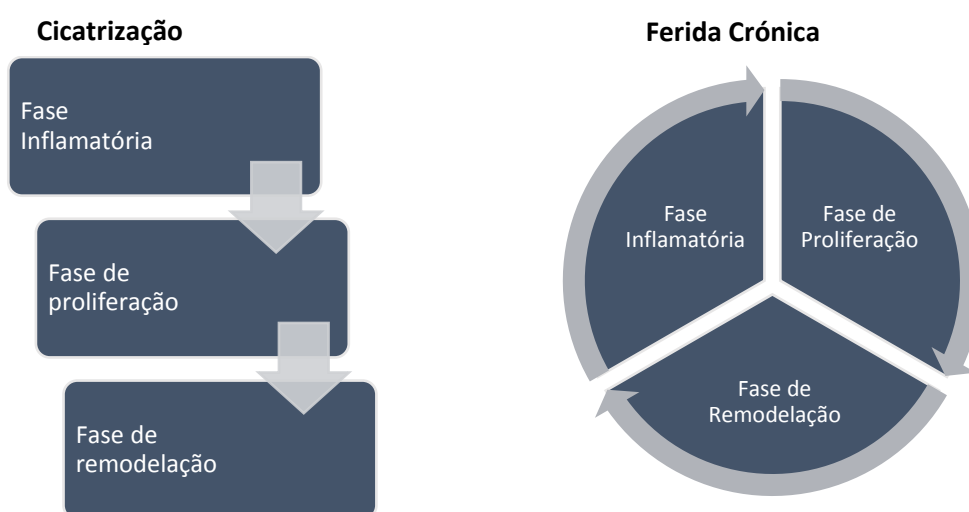


Figura 6 - Cicatrização normal vs cicatrização em ferida crónica.

3. Terapêutica Convencional de Feridas

Num procedimento de tratamento de feridas é de suma importância determinar a causa da ferida, verificar a existência de comorbidades do doente que possam ter implicações na cicatrização, avaliar o estado fisiológico da ferida e, por fim, elaborar um plano de ação adequado. Este tipo de análise só poderá ser feito por uma equipa multidisciplinar, capaz de proceder ao respetivo diagnóstico e optar, perante a diversidade de material disponível, pelo adequado para o tipo de ferida.

Para feridas agudas é conveniente, como primeiro passo, fazer a limpeza da ferida aberta. Somente após limpeza e em feridas com probabilidade de infeção, é adequado fazer o controlo da infeção (CI) a nível tópico. O uso de penso como curativo é aconselhado em

feridas abertas de forma a controlar o exsudado, prevenir a infecção e diminuir exposição a raios ultravioletas¹⁷.

Quanto ao tratamento de feridas crônicas, podemos enumerar dois passos cruciais: a identificação da etiologia da ferida e a prevenção/tratamento da infecção. Assim as feridas crônicas são tratadas a partir da sua etiologia, sendo as patologias mais comuns são a insuficiência venosa, a diabetes e a pressão não aliviada. As *Guidelines* de tratamento de feridas crônicas segundo a “*The Wound Healing Society*” diferenciam a úlcera venosa, a úlcera de pressão, a úlcera diabética e a úlcera de insuficiência arterial¹⁸.

Na úlcera venosa o tratamento passa pela terapia de compressão, seguida de desbridamento (remoção de tecido necrosado). O método de desbridamento pode ser enzimático, autolítico, mecânico, cirúrgico ou biológico. Caso haja suspeita de infecção ou se a epitelização da margem da ferida não evoluir dentro de 2 semanas, após a terapia de compressão e desbridamento, procede-se ao CI. Após a limpeza apropriada, aplica-se um penso que proporcione um ambiente húmido (AH), que controle o exsudado (CE) e que confira proteção da pele circundante da lesão (PL). O penso tem que ter boa aderência, uma vez que os doentes com úlcera venosa facilmente desenvolvem dermatites, relacionadas com terapêuticas tópicas¹⁸.

Na úlcera de pressão, a primeira intervenção é o desbridamento e a limpeza inicial. Posteriormente é necessário voltar a limpar a área sempre que se muda o penso e este tem que apresentar capacidade de proporcionar um AH, CE e PL, caso necessário é conveniente fazer CI. Neste tipo de doentes é aconselhável apurar a sua posição e o seu estado nutricional¹⁸.

A úlcera diabética deve ser prevenida com calçado de proteção para doentes com alto risco de amputação. O tratamento passa pelo desbridamento, preferencialmente cortante, e a limpeza. O penso terá de proporcionar AH, CE e PL. Analisar a necessidade de CI é, igualmente, importante¹⁸.

Por fim, a úlcera de insuficiência arterial passa, inicialmente, pela avaliação da necessidade de cirurgia, na medida em que a restauração do fluxo sanguíneo é crucial. Quanto ao desbridamento, o tecido necrosado não se destrói até que o fluxo arterial seja restabelecido. No CI devem ser administrados ABs sistémicos, mesmo que os sinais clínicos de infecção não estejam presentes. Estas feridas estão associadas a uma carga bacteriana alta que pode impedir a conclusão do processo de cicatrização. Quanto ao penso usado, caso a ferida tenha um influxo arterial suficiente, usa-se um penso que proporcione AH, caso a

ferida apresente tecido necrosado é aconselhado deixar a ferida secar até que a revascularização seja bem sucedida¹⁸.

Em geral, o controlo de infeção, é em regra sustentado por uma biópsia do tecido lesado para averiguar a existência de infeção e qual o agente patogénico. Se a quantidade de Unidades Formadoras de Colónias (UFC) for superior ou igual a 10^6 unidades por grama de tecido procede-se a antibioterapia tópica. O material de penso com ação terapêutica no controlo da infeção poderá incluir ácidos gordos esterificados, iodo, mel, polihexametileno biguanida e prata. Os produtos mais utilizados a nível hospitalar são a prata e o iodo, ainda que nos primeiros tenham sido identificados casos de resistência bacteriana e nos segundos tenha sido reconhecida a presença de toxicidade^{12,19}. Caso se trate de uma infeção por MRSA o tratamento passa por antibioterapia sistémica, sendo a vancomicina o AB de primeira linha¹⁸.

4. Mel de Manuka, Origem e Composição

O mel em geral, tem sido caracterizado como um veículo de transporte de propriedades medicinais de plantas. A identificação de compostos polifenólicos no produto acabado, provou ser adequada na diferenciação das origens florais dos diferentes tipos de mel.

Caracterizado como uma substância líquida viscosa, o mel tem uma composição qualitativa e quantitativa variável dependendo de fatores como a origem floral, as condições de processamento e armazenamento, as condições ambientais predominantes que afetam a fisiologia das espécies florais e, por fim, os fatores relacionados com as abelhas, como a idade ou a saúde das colónias²⁰.

Inicialmente, a capacidade antibacteriana do mel, em geral, prendia-se somente com a formação de peróxido de hidrogénio (H_2O_2), com ação desinfetante, em consequência da oxidação da glicose pela glicose oxidase¹. Sabe-se atualmente, que muitos fatores como a inativação da glicose oxidase pelo calor e luz, assim como a destruição do peróxido de hidrogénio pela catalase no néctar e no pólen inibem a atividade antibacteriana do mel. No entanto, alguns tipos de mel, tal como o mel de Manuka, mantêm a atividade antimicrobiana nestas condições, ou seja, o seu mecanismo de ação não é devido à formação de peróxido de hidrogénio, denominando-se “atividade não peróxido” (ANP), mas sim a outros componentes como o MGO²¹.

O MM é um mel monofloral produzido por abelhas (*Apis mellifera*) a partir do néctar derivado da manuka (*Leptospermum scoparium*) uma árvore da família Myrtaceae que cresce como um arbusto ou uma pequena árvore na Nova Zelândia.^{16,22} Os principais compostos identificados no MM estão presentes na tabela 2.

Tabela 2 - Compostos mais comuns identificados no MM¹⁶

Metilglioxal*	Ácido fenilacético
5-hidroximetilfurfural*	Ácido 4-metoxifenolático
Di-hidroxiacetona*	Ácido Kójico
<i>Leptosperin</i> *	Crisina
Ácido metilsiríngico	Ácido 2-metoxibenzóico
Quercetina	Ácido fenilacético
Luteolina	Ácido Siríngico
8-metoxicamferol	Ácido Isoferúlico
Pinocembrina	Ácido caféico
Isoramnetina	Ácido <i>p</i> -cumárico
Camferol	Pinobanksina
Ácido gálgico	Galangina

* compostos específicos deste mel

4.1 Compostos Específicos do Mel de Manuka

Os compostos específicos do MM são o MGO, a di-hidroxiacetona, o 5-hidroximetilfurfural e a *leptosperin*, sendo úteis para controlo de qualidade do MM.

A atividade antibacteriana do MM é em grande parte devido à presença de MGO (Figura 7), um α -oxaldeído²¹. Este composto é naturalmente sintetizado em células que utilizam a via glicolítica e forma-se a partir de um intermediário desta via, a dihidroxiacetona-fosfato numa reação catalisada pela MGO sintase²³. Por estar envolvido na formação de produtos finais de glicosilação tem ação bacteriostática e bactericida²⁵.

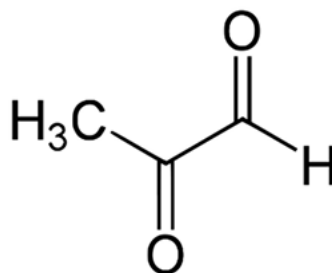


Figura 7 - Estrutura molecular do MGO.

No mel, a origem do MGO era enigmática, até Adams *et al.* (2009), ter descoberto outro composto, a DHA, que mostrou alguma relação com a atividade antibacteriana, embora menos forte que a relação com MGO²⁶. Mais tarde, detetou-se a presença de DHA no néctar da planta manuka. Este composto é recolhido pela abelha juntamente com o néctar e armazenado nos favos da colmeia, onde na presença de ácido, desidrata irreversivelmente em MGO.

Um estudo recente por Rabie *et al.* (2016) reporta que efeitos bacteriostáticos e bactericidas ocorrem, quando níveis de MGO, no meio de crescimento, atingem 0,3mM e a viabilidade diminui a níveis acima de 0,6mM. Quando se verifica uma concentração superior a 1,2mM, o MGO inibe o crescimento de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas²³.

Atualmente só é usado em terapêutica MM com “*Unique Manuka Factor*” (UMFTM) registado pela *Unique Manuka Factor*TM *Honey Association* que depende, essencialmente da concentração do MGO como se pode ver na figura 7. Esta marca registada garante que o MM com ação terapêutica apresenta UMFTM>10, ou seja, MGO>263 mg/kg e a sua esterilização é feita por radiação gama^{23,24}.

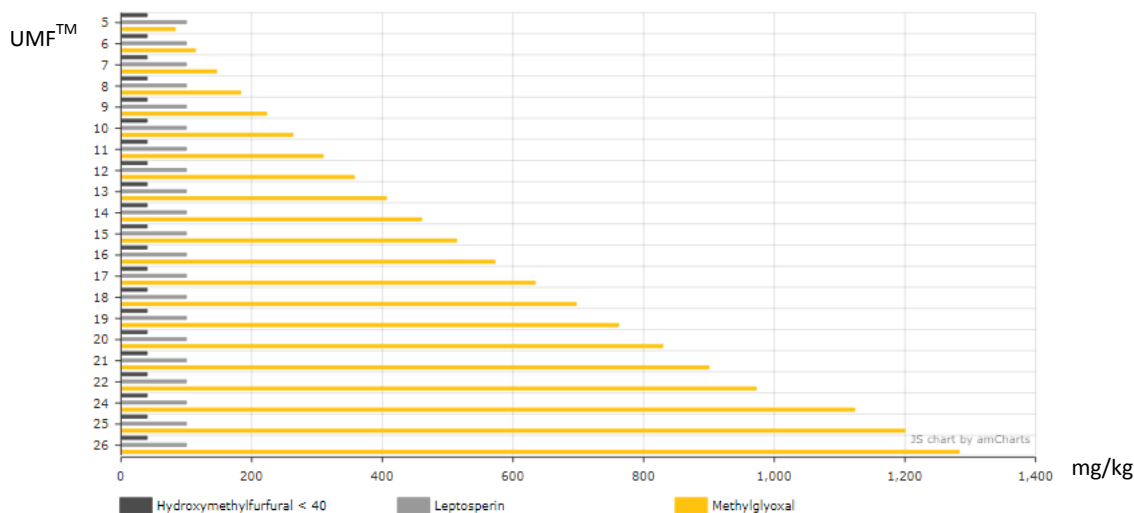


Figura 8 - Quantificação do UMF™ 24.

5. Ação do Mel de Manuka em Feridas Crônicas

5.1 Efeito Osmótico

A alta concentração de açúcares (cerca de 38,2% de frutose e 31,3% glicose) em conjunto com a baixa percentagem de água ($\approx 18\%$) desempenha um efeito osmótico com captação de água retida no leito da ferida, deixando esta de estar disponível para consumo das bactérias oportunistas, reduzindo, desta forma, a proliferação de microrganismos por desidratação. Este efeito osmótico, com controlo de humidade do leito da ferida, previne a maceração da pele em redor da mesma. A pressão osmótica contribui ainda para a extração de líquido linfático, o que ajuda na remoção de detritos, tecidos necróticos e desvitalizados, revelando, assim, algum efeito de desbridamento, efeito este que é potenciado pela inibição do Inibidor do Ativador do Plasminogénio (IAP) pelo MM. O IAP é sintetizado por macrófagos e a sua inibição permite que o plasminogénio se transforme em plasmina. Por sua vez, esta enzima degrada o coágulo de fibrina diminuindo a quantidade de tecido não viável, ou seja, trata-se de um desbridamento autolítico^{10,28,29,30}.

5.2 Oxigenação de Tecidos

O mel desempenha ainda uma ação de manutenção da oxigenação dos tecidos necrosados dependente do seu pH que se situa entre os valores 3,2-4,5. Este pH ácido deve-se, principalmente, à formação de ácido glicónico pela glicose oxidase²⁸.

A variação de pH num processo de cicatrização de uma ferida passa de alcalino (infecção), a neutro e posteriormente a ácido (cicatrização).

A mudança de pH de alcalino para ácido provoca alguns efeitos, como o desvio da curva de dissociação da oxihemoglobina (HbO_2) para a direita (Figura 9), reduzindo a toxicidade de produtos sintetizados por bactérias, como o amoníaco, além de diminuir a atividade da protease³¹.

A curva de dissociação da oxihemoglobina relaciona a pressão parcial de oxigénio (pO_2) e o grau de saturação da hemoglobina. Com a mudança de pH para níveis acídicos, dá-se o designado efeito de *Bohr*, que consiste no aumento da concentração de H^+ levando a ligação deste ião a resíduos de aminoácidos da hemoglobina diminuindo a afinidade desta proteína ao oxigénio, favorecendo a sua libertação e consequente oxigenação de tecidos (Figura 9).

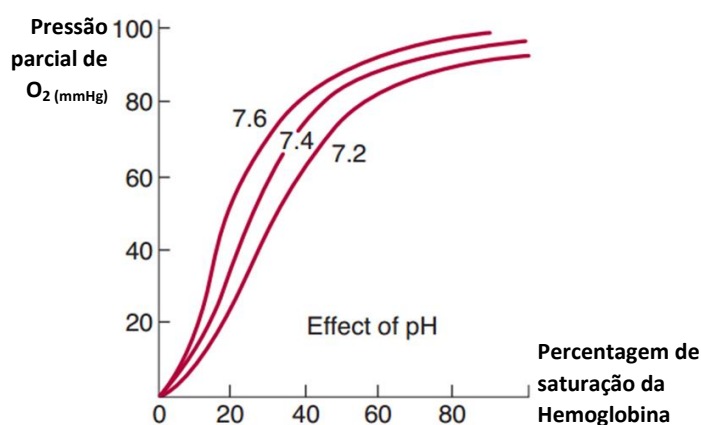


Figura 9 - Efeito do pH na curva de dissociação oxigénio-hemoglobina³².

Este processo tem implicações na cicatrização de feridas, uma vez que a probabilidade de cicatrização é extremamente alta, se a pO_2 rondar os 40mmHg e baixa quando ronda os 20mmHG³¹. Este efeito é particularmente importante em feridas recorrentes, como as úlceras venosas, uma vez que, o local está anóxico, criando um obstáculo ao transporte de oxigénio³³.

5.3 Modelação da Atividade da Protease

O pH do mel é crítico na modulação desta enzima. A atividade das proteases em feridas crónicas é máxima em pH alcalino. Estas enzimas proteolíticas catalisam a quebra das ligações peptídicas das proteínas, durante o processo de cicatrização. A degradação proteolítica da matriz extracelular facilita a remoção de componentes danificados, a migração de células durante e reepitelização e a remodelação, após a formação de tecido

novo. Estas enzimas são essenciais para a epitelização, no entanto, se expressas de forma descontrolada, podem interferir no processo de cicatrização, destruindo fatores de crescimento, a MEC recém-regenerada e a fibronectina^{31,33}.

5.4 Efeito Anti-inflamatório

As feridas crônicas, por não conseguirem progredir de forma ordenada nas fases de cicatrização, permanecem num estado “inflamatório crônico”, caracterizado pela infiltração excessiva de neutrófilos. Os neutrófilos sintetizam espécies de oxigênio reativas, que levam a reações de oxidação prejudiciais ao desenvolvimento saudável da ferida, assim como o recrutamento de mais neutrófilos para a mesma. O mel interrompe esta inflamação crônica pela remoção de radicais livres, através de propriedades antioxidantes atribuídas a compostos polifenólicos (principalmente a *leptosperin* e o ácido metilsiríngico). Este efeito anti-inflamatório a foi já demonstrado em modelos animais²⁹.

5.5 Ação Antibacteriana

5.5.1. Inibição da Urease

Algumas bactérias sintetizam enzimas como a urease que catalisam a hidrólise da ureia em dióxido de carbono e amoníaco, permitindo que se adaptem a um ambiente ácido. Estas enzimas bacterianas são um alvo importante para compostos antibacterianos³⁴.

Ruckriemen *et al.* (2017) concluíram que MM inibe eficazmente a urease e que este efeito é dependente da concentração de MGO e DHA³⁴.

Quando se adicionam quantidades de MGO e DHA a um mel vulgar, na mesma proporção à existente no MM o efeito inibidor da urease é menor do que o efeito obtido pelo MM. Este resultado poderá advir de reações de captura por parte dos polifenóis do mel. As estruturas de benzeno com grupos hidroxilo podem formar adutos com o MGO e este tipo de reações reduz a concentração aparente de MGO e a capacidade de inibir a urease³⁵. No MM, o MGO é formado naturalmente durante a maturação do mel e há um equilíbrio entre a quantidade de MGO livre e sequestrado³⁵.

5.6 Evidências Clínicas

Um ensaio clínico realizado por Gethin *et al.* (2008) comparou a eficácia da cicatrização de úlceras venosas nos membros inferiores após tratamento com MM e um grupo controle tratado com hidrogel.

Na 4ª semana de tratamento do grupo controle, verificou-se: uma redução do tecido necrótico de 52,9% e uma redução do tamanho da úlcera de 13%. Na 12ª semana de tratamento, em 33% dos utentes a úlcera cicatrizou e 12 desenvolveram infecção.

Após 4 semanas, os doentes tratados com MM (n=54) evidenciaram uma redução do tecido necrótico de 67% e uma redução do tamanho da úlcera de 34%. Na 12ª semana de tratamento, 44% dos utentes tinha a úlcera cicatrizada e apenas 6 utentes desenvolveram infecção.

Observou-se assim, uma maior incidência de cicatrização para o grupo tratado com MM. A cicatrização foi mais eficaz neste grupo devido ao maior efeito de desbridamento do tecido necrótico e maior controlo de infecção³⁶.

6. Ação do Mel de Manuka em Feridas Crônicas Infetadas com MRSA

Uma vez que o MM tem ação num largo espectro de bactérias, tem sido estudado o mecanismo de ação específico para cada espécie bacteriana.

A infecção, 90% dos casos provocada por bactérias e fungos, é uma das principais causas de desenvolvimento de feridas crônicas. Doentes com este tipo de feridas estão 10 vezes mais suscetíveis a resistências a ABs que a população em geral.

O crescimento de biofilmes de bactérias e a sua persistência é um fator que contribui para a não cicatrização da ferida. O *Staphylococcus aureus* (SA) é o agente patogénico mais encontrado em feridas crônicas infetadas com incidência para os MRSA, de 20-50% dos casos. No presente trabalho optou-se por desenvolver uma pesquisa acerca da ação do MM neste agente em concreto^{7,11}.

Os MRSA são um tipo específico de SA que desenvolveram multirresistências a ABs, sendo já poucos, aqueles capazes de o eliminar. O fato das bactérias se agruparem em biofilmes complexos, envolvidos numa matriz de polissacarídeos e de outros componentes limita a disponibilidade de ABs para cicatrização de feridas¹⁶. Atualmente, os ABs beta-lactâmicos são ineficientes contra MRSA e já se observa multirresistência a fluoroquinolonas e glicopeptídeos³⁷.

6.1 Inviabilização do Biofilme

Embora o desenvolvimento do biofilme não seja um pré-requisito para uma infecção persistente, a erradicação de infecções baseadas em biofilmes é particularmente difícil. O epitélio danificado fornece uma via de entrada com fácil acesso ao hospedeiro, além disso, exibe uma matriz de proteínas, incluindo colagénio, albumina, fibronectina e fibrinogénio, que fornecem coletivamente uma infinidade de ligandos, aos quais agentes patogénicos oportunistas, incluindo SA aderem^{38,39}.

Os biofilmes, de uma forma simplista, são agregados multicelulares em que as células têm uma forte interação entre si. As bactérias geram uma matriz extracelular com textura viscosa composta por proteínas, hidratos de carbono e/ou DNA extracelular (eDNA), que envolve as células alvo e facilita a sobrevivência das mesmas em ambientes desfavoráveis.

A formação de um biofilme de SA envolve 5 etapas, a primeira passa pela adesão: SA expressa numerosas adesinas específicas, ancoradas à parede celular de células planctónicas de SA. Estas proteínas reconhecem moléculas da matriz adesiva como a fibronectina, colagénio e fibrinogénio, cada adesina tem especificidade para uma única molécula hospedeira⁴⁰. Segue-se a fase de multiplicação. Na presença de nutrientes as células aderentes de SA sofrem constante divisão celular com consequente acumulação. Na fase seguinte, de formação do exsudado, as células filhas recém-formadas são vulneráveis ao desprendimento, algumas destas células libertam-se do biofilme, especialmente na presença das forças de cisalhamento, associadas ao fluxo de fluido e da ação de nucleases que degradam o eDNA. Na fase de maturação, as microcolónias formadas por células que se mantiveram coesas sofrem uma rápida divisão celular, formando-se agregados robustos que proporcionam maior área de superfície para troca de nutrientes. Por fim, quando o biofilme atinge uma massa crítica e o equilíbrio dinâmico é alcançado, dá-se a fase de dispersão, as camadas mais externas do biofilme começam a libertar células que podem rapidamente dispersar e multiplicar, colonizando outras áreas desprotegidas e originando novos biofilmes³⁹.

Lu *et al.* (2014) testaram o efeito de vários tipos de MM quimicamente bem caracterizados em diferentes estirpes de SA, com o intuito de analisar a prevenção de formação de biofilmes e a eliminação de biofilmes já instalados. O MM em concentrações de 16 a 32% (m/v) (diluído em meio de cultura), foi o mais eficaz na remoção do biofilme, eliminando quase todas as estirpes de SA. Estas concentrações com atividade “anti-biofilme”

significativa são facilmente alcançáveis na clínica, uma vez que, os curativos com mel, geralmente, contêm MM numa concentração superior a 80% (m/v)⁴¹.

Quanto à prevenção da formação de biofilme de SA, esta ocorre em concentrações de MM que também inibem o crescimento de células planctónicas sugerindo que a prevenção do biofilme é consequência da inibição de células planctónicas⁴¹.

No sentido de perceber qual o componente do mel com efeito “anti-biofilme”, testaram-se vários tipos de mel, alguns com origem na manuka, mas também multiflorais com diferentes percentagens de MGO, tendo concluído que o que tinha mais eficácia era o MM (que também possuía mais concentração de MGO)⁴¹.

Na generalidade, a viabilidade celular diminui proporcionalmente com a eliminação da biomassa do biofilme, contudo, neste estudo concluiu-se que concentrações subinibitórias de MM aumentavam a formação do biofilme, todavia, a viabilidade celular não acompanhou o crescimento. Assemelhou-se este resultado a uma resposta ao *stress*, quando as bactérias são expostas a concentrações subinibitórias de ABs. Noutros casos, não se observava redução na biomassa do biofilme, todavia, a viabilidade celular foi significativamente reduzida, o que sugere que o MM, ou alguns dos seus componentes, pode penetrar a matriz do biofilme, inviabilizando as bactérias ao mesmo tempo que deixa a matriz intacta⁴¹.

6.2 Paragem do Ciclo Celular

Antes da divisão propriamente dita, as proteínas envolvidas formam uma estrutura semelhante a um anel na zona do equador da célula formando um *septum* pela deposição de camadas paralelas de peptidoglicano (Figura 10). A separação das células filhas é, então, mediada por autolisinas que separam a linha mediana do *septum*. A acumulação de células com este “septum” depreende um defeito no processo que facilita a separação celular⁴².

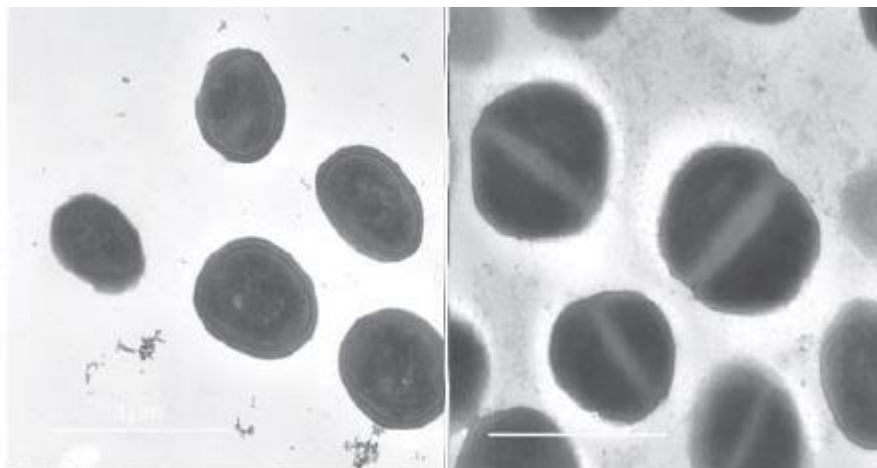


Figura 10 - Efeito do MM na estrutura de MRSA. Incubação a 120 minutos (A) em meio nutritivo, (B) em meio nutritivo com MM 10% (m/V)²⁵.

6.2.1. Inibição da Proteína Universal de Stress A

Num estudo realizado por Jenkins *et al.* (2011), observou-se a paragem da divisão de MRSA na fase citocinese por ação do MM²⁵.

Com o intuito de elucidar o mecanismo de ação e a resposta de MRSA ao *stress* causado pelo MM, Jenkins *et al.* (2011), investigou as proteínas expressas por estas bactérias durante o ciclo celular⁴³.

Normalmente a proteína universal de *stress* UspA é sintetizada em condições de *stress*, provocado, por exemplo, por exposição a temperaturas extremas ou tratamento com ABs como as tetraciclina. No entanto, verificou-se uma expressão inferior desta enzima em células tratadas com MM em comparação com células controlo⁴³.

Após tratamento com MM, a diminuição da expressão de UspA torna a célula mais vulnerável a perturbações do ambiente não sendo capaz de realizar divisão celular, acabando por morrer, por um mecanismo de ação ainda incerto⁴³.

6.2.2. Alteração da hidrolases da mureína

As hidrolases de mureína (HM), enzimas autolisinas, são uma família diversificada que hidrolisam componentes estruturais da parede celular, neste caso o peptidoglicano, importante na separação das células filhas, aquando do processo de divisão celular. Uma deficiência nestas enzimas, codificadas pelo “gene *atl 17*” (G17), pode conduzir a uma falha na divisão celular. A causa desta deficiência pode passar pelo aumento da sensibilidade de SA (causada pelo decréscimo de UspA), provocado pelo contacto com MM, implicando uma mutação no G17, não sendo assim, possível completar o ciclo de divisão celular²⁵.

Concluiu-se assim, que os MRSA expostos a MM com concentrações entre os 5-20% (m/v) apresentam um aumento significativo na proporção de células contendo *septum* total ou parcial comparativamente a células não tratadas²⁵. Não foram detetadas diferenças estruturais entre os septos das células tratadas e não tratadas. Isto sugere que as células tratadas com mel foram capazes de completar a formação do septo, mas não se conseguiram separar⁴⁴.

. A expressão do GI7 aumentou em MRSA tratados com MM, apesar deste facto, a atividade da enzima HM não foi detetada em MRSA e a digestão das paredes foi marcadamente reduzida. Uma hipótese para explicar este resultado passa por deduzir que o MM afeta a atividade da enzima HM por modificação pós-tradução da enzima²⁵.

6.3 Efeito Sinérgico do Mel de Manuka com Antibióticos

6.3.1. Sinergismo com Oxacilina

A atividade antibacteriana em MRSA de novos ABs é, geralmente, comparada à suscetibilidade à oxacilina (OX). Jenkins *et al.* (2012) observou uma concentração mínima inibitória (CMI) de 64 mg/L para a OX, CMI de 6% (60 000 mg/L) para o MM e CMI de 0,075 mg/L para OX em meio contendo MM a 5% (m/v). Com estes resultados foram calculados os valores de *Fractional Inhibition Concentration Index* (FICI) concluindo-se que o MM em combinação com OX apresenta efeito sinérgico contra MRSA (FICI<0,5), isto em concentrações inferiores aos valores de MIC individuais^{6,45}.

A resistência à meticilina é conferida pelo gene *mecRI*, responsável pela regulação de *mecA* que codifica uma proteína de ligação à penicilina com baixa afinidade para ABs beta-lactâmicos, o que permite que a biossíntese de peptidoglicano continue na presença destes ABs⁶. Neste estudo verificou-se uma subexpressão de *mecRI* que pode ser a causa do aumento da suscetibilidade de MRSA a penicilinas.

6.3.2. Sinergismo com Vancomicina

Segundo as *Guidelines da Infectious Diseases Society of America*, a vancomicina IV (via intravenosa) é o AB de primeira linha no tratamento de feridas infetadas com MRSA⁴⁶.

O aparecimento de VRSA (SA resistentes a vancomicina) torna o tratamento de infeções cada vez mais difícil.

Um estudo realizado por Campeau *et al* (2014), demonstrou que MM em concentrações subinibitórias aumenta a erradicação do biofilme de SA. Para esse efeito, calculou-se o

Fractional biofilm eradication concentration (FBEC) com base na concentração mínima que erradica o biofilme de SA. O FBEC calculado foi de 0,34 (< 0,5) indicando efeito de sinergismo para a combinação de VC com MM na erradicação do biofilme de SA⁴⁷.

6.3.3. Sinergismo com Rifampicina

Turnbull *et al.* (2013), demonstrou o efeito sinérgico do MM com a rifampicina com FICI igual a 0.41. Observou-se ainda, no antibiograma realizado segundo o teste de difusão em difusão, o aumento da zona de inibição de crescimento da estirpe MRSA em meio de cultura com MM. O diâmetro da zona de inibição de crescimento bacteriano para um disco com 4µg de rifampicina, aumentou cerca de 18mm com a presença do mel⁴⁸.

Uma vez que os MRSA adquirem facilmente resistência à rifampicina, este AB não é recomendado no tratamento de feridas infectadas. A rifampicina apenas é usada, como adjuvante no controlo de feridas colonizadas com MRSA⁴⁸.

Com o referenciado estudo, conclui-se que na presença de concentrações subinibitórias de MM não foi detetada resistência dos MRSA à rifampicina. Ainda não foi detetado o mecanismo responsável por este sinergismo, no entanto, poderá ser uma solução para o uso eficaz da rifampicina em feridas infectadas com MRSA⁴⁸.

6.4 Evidências Clínicas

Os ensaios clínicos com MM em feridas infectadas com MRSA ainda são limitados. São apresentados neste trabalho, um caso clínico e um ensaio clínico realizados em feridas infectadas com MRSA.

Natarajan *et al* (2001) investigaram o efeito do MM numa úlcera da perna com infeção subclínica de MRSA, provocada por terapia citotóxica (hidroxiureia). Inicialmente, a ferida foi tratada com pensos contendo prata. Após 3 meses de tratamento a úlcera permaneceu inalterada. Como alternativa, e sem fazer paragem da terapia citotóxica, colocou-se MM, previamente, submetido a radiação gama, diretamente na úlcera coberto por um penso Granuflex®, um hidrocolóide. Como resultado, a cicatrização ocorreu em duas semanas⁴⁹.

Uma vez que, o MM não teve ação na causa etiológica da ferida, apenas se pode concluir que a razão da cicatrização da ferida advém da erradicação da infeção subclínica por MRSA. Todavia, este ensaio clínico não foi realizado só com mel, tendo a variante do hidrocolóide. Também não se usou um produto creditado pela UMF™, e por isso, não é conhecida a concentração do mel⁴⁹.

Um ensaio clínico realizado por Gethin *et al.* (2008) acompanhou durante 4 semanas a evolução de úlceras venosas crônicas tratadas com penso impregnado com MM (n=54) e um grupo controle de doentes tratados com hidrogel (n=54)⁵⁰.

No início do estudo comparou-se a incidência de infecção nos dois grupos, Foram identificadas 10 feridas infetadas com MRSA no grupo a ser tratado com MM versus 6 feridas infetadas no grupo controle. Passadas 4 semanas de tratamento verificou-se em 70% das feridas infetadas erradicação de MRSA versus 16% no grupo controle. Concluiu-se que o penso impregnado com MM foi eficaz na erradicação de MRSA⁵⁰.

7. Discussão e Conclusão

A necessidade de novas terapêuticas contra MRSA concede a oportunidade de trazer à vanguarda terapias alternativas às pré-estabelecidas como no caso do mel. A efetividade desta substância em feridas, tanto em termos de adjuvante de cicatrização, como no controle da infecção, tem sido abordada em estudos, acabando por ser reintroduzido no seu tratamento.

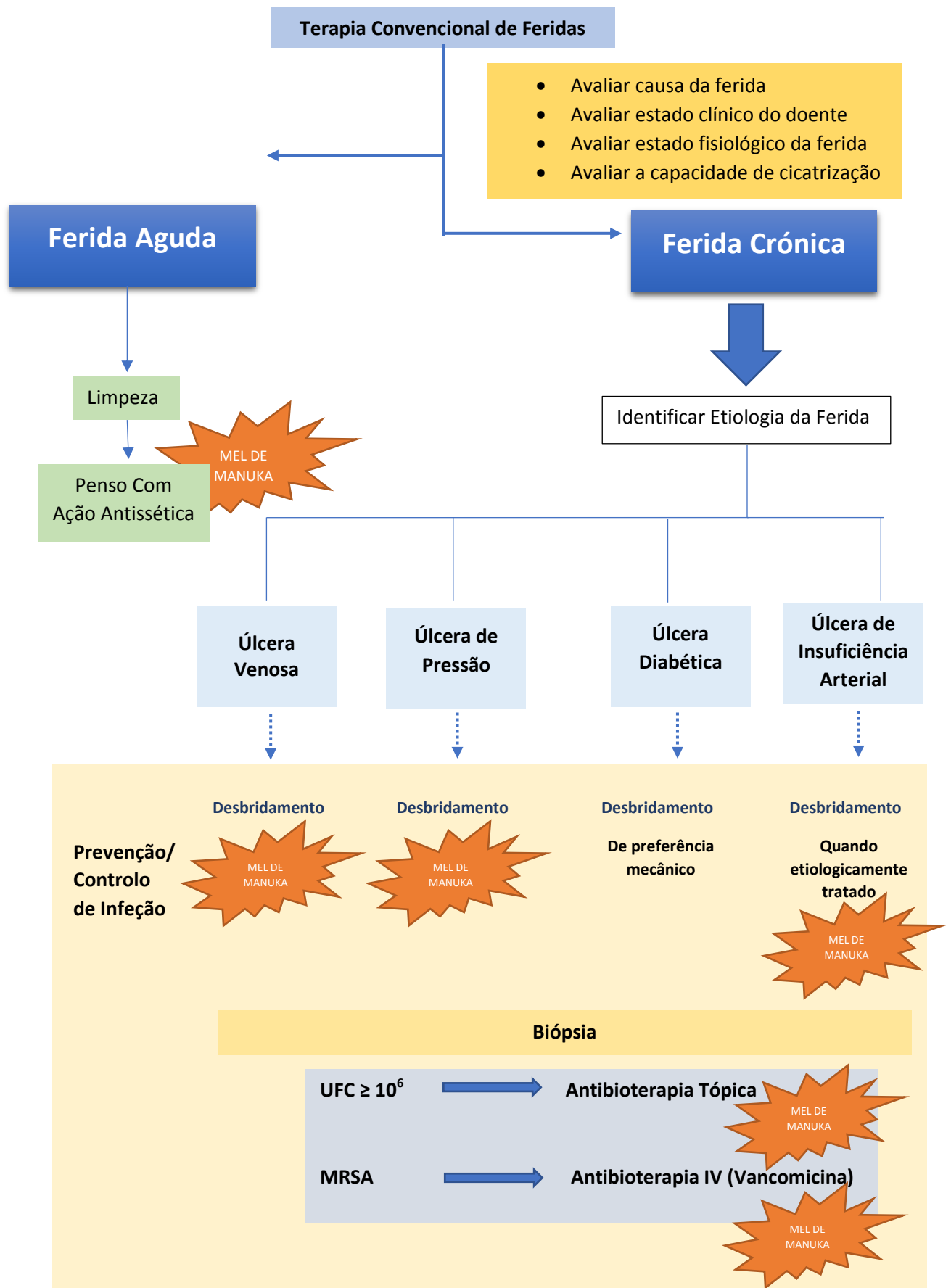
Na prática, o uso de MM em feridas crônicas como promotor da cicatrização está bem estabelecido, apesar de não ser o método mais usado, já se verifica a sua prática. No entanto, o uso em feridas infetadas com MRSA não faz parte da terapêutica convencional.

Não foram encontradas evidências clínicas do uso do MM em combinação com ABs para efeito de sinergismo, apenas testes *in vitro*. Esta falta de evidências foi considerada um fator que limita o uso do MM como adjuvante terapêutico a ABs.

Com o objetivo de alargar a ação terapêutica do MM a feridas crônicas infetadas com MRSA propôs-se o enquadramento deste produto na terapêutica habitual (Esquema I).

O MM, a meu ver, pode ter mais utilidades para além das que lhes estão atribuídas. O seu robusto efeito antibacteriano pode ser um recurso na erradicação de MRSA, no entanto, sou de opinião que é necessário desenvolver mais estudos de modo a melhor compreender o mecanismo de ação, assim como, averiguar a necessidade de extração de compostos responsáveis pela atividade antimicrobiana. Isto de forma a desenvolver novas formas farmacêuticas, direcionadas para feridas infetadas com MRSA, por exemplo, com incorporação de AB, de forma a diminuir a resistência das bactérias, aumentando a suscetibilidade.

Esquema I - Enquadramento do MM na terapia habitual de tratamento de feridas.



8. Bibliografia

1. COOPER, Rose - Honey in wound care: antibacterial properties. **GMS Krankenhaushygiene interdisziplinär**. ISSN 1863-5245. 2:2 (2007) Doc51.
2. COOPER, R. - Honey for wound care in the 21st century. **Journal of Wound Care**. ISSN 0969-0700. 25:9 (2016) 544–552.
3. WHITE, R. - Manuka honey in wound management: greater than the sum of its parts? **Journal of Wound Care**. ISSN 0969-0700. 25:9 (2016) 539–543.
4. LAY-FLURRIE, Karen - Honey in wound care: effects, clinical application and patient benefit. **Br. J. Nurs**. ISSN 0966-0461. 17:11 (2008) S30, S32–6.
5. MADDOCKS, Sarah Elizabeth *et al.* - Manuka honey inhibits adhesion and invasion of medically important wound bacteria in vitro. **Future Microbiology**. ISSN 1746-0913. 8:12 (2013) 1523–1536.
6. JENKINS, Rowena E.; COOPER, Rose - Synergy between oxacillin and manuka honey sensitizes methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to oxacillin. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 67:March (2012) 1405–1407.
7. WERDIN, Frank; TENNENHAUS, Mayer; SCHALLER, Hans-eberhardt - Evidence-based Management Strategies for Treatment of Chronic Wounds. **Eplasty**. 9:2009) 169–179.
8. PROST-SQUARCIONI, Catherine - Histology of skin and hair follicle. **Medecine/Sciences**. 22:2 (2006) 131–137.
9. LAUREANO, André; RODRIGUES, Ana - Cicatrização de feridas. **Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia**. 69:3 (2011) 355–367.
10. FIGUEIRA, Patrícia - **Aplicação tópica do mel no controlo da infeção em feridas crónicas: uma revisão sistemática** [Em linha]. [S.l.] : Universidade Católica Portuguesa, 2014 Disponível em:[http://repositorio.ucp.pt/bitstream/10400.14/16394/1/Dissertação Defesa RSL Mel - Patrícia Figueira.pdf](http://repositorio.ucp.pt/bitstream/10400.14/16394/1/Dissertação%20Defesa%20RSL%20Mel%20-%20Patr%C3%ADcia%20Figueira.pdf)>
11. SOJKA, Martin *et al.* - Antibiofilm efficacy of honey and bee-derived defensin-I on multispecies wound biofilm. **Journal of Medical Microbiology**. 65:2016 (2017) 337–344.
12. HAN, George - Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. **Advances in Therapy**. ISSN 1865-8652. 2017).
13. RIOU, Jean; JOHNSON, Houston; COHEN, Jon - Factors Influencing Wound Dehiscence. **The American Journal of Surgery**. 163:March (1992) 324–330.
14. ABBAS, Saleh M.; HILL, Andrew G. - Smoking is a major risk factor for wound dehiscence after midline abdominal incision; case–control study. **ANZ Journal of Surgery**.

79:2009) 247–250.

15. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Wound Management** [Em linha], atual. 2009. [Consult. 13 mar. 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.who.int/surgery/publications/WoundManagement.pdf>>

16. ALVAREZ-SUAREZ, José *et al.* - The Composition and Biological Activity of Honey: A Focus on Manuka Honey. **Journal of Food Science**. 2014) 420–432.

17. UBBINK, Dirk *et al.* - Evidence-Based Care of Acute Wounds : A Perspective. **Wound Healing Society**. 4:5 (2015) 286–294.

18. THE WOUND HEALING SOCIETY - **Chronic Wound Care Guidelines** [Em linha], atual. 2007. [Consult. 5 jul. 1]. Disponível em WWW:<URL:www.woundheal.org>.

19. LOH, Jia V *et al.* - Silver resistance in MRSA isolated from wound and nasal sources in humans and animals. **International Wound Journal**. 6:1 (2009) 32–38.

20. COKCETIN NN, PAPPALARDO M, CAMPBELL LT, BROOKS P, CARTER DA, BLAIR SE, Harry EJ - The Antibacterial Activity of Australian Leptospermum Honey Correlates with Methylglyoxal Levels, 2016.

21. PACKER, Joanne M. *et al.* - Specific non-peroxide antibacterial effect of manuka honey on the Staphylococcus aureus proteome. **International Journal of Antimicrobial Agents**. ISSN 09248579. 40:1 (2012) 43–50.

22. SCHOOL OF CHEMISTRY, University Of Bristol - **The Chemistry of Bees** [Em linha], atual. 2001. [Consult. 2 jul. 2017]. Disponível em:<http://www.chm.bris.ac.uk/webprojects2001/loveridge/index.html>>

23. RABIE, Erika *et al.* - Ultrastructural Pathology How methylglyoxal kills bacteria: An ultrastructural study How methylglyoxal kills bacteria: An ultrastructural study. **Ultrastructural Pathology**. ISSN 0191-3123. 40:2 (2016) 107–111.

24. UNIQUE MANUKA FACTOR HONEY ASSOCIATION - **UMF Honey Association** [Em linha], atual. 2017. [Consult. 13 jun. 2017]. Disponível em <http://www.umf.org.nz/>>

25. JENKINS, Rowena; BURTON, Neil; COOPER, Rose - Manuka honey inhibits cell division in methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. ISSN 03057453. 66:11 (2011) 2536–2542.

26. ADAMS, Christopher J.; MANLEY-HARRIS, Merylyn; MOLAN, Peter C. - The origin of methylglyoxal in New Zealand manuka (Leptospermum scoparium) honey. **Carbohydrate Research**. ISSN 00086215. 344:8 (2009) 1050–1053.

27. ATROTT, Julia; HABERLAU, Steffi; HENLE, Thomas - Studies on the formation of methylglyoxal from dihydroxyacetone in Manuka (Leptospermum scoparium) honey.

Carbohydrate Research. ISSN 00086215. 361:2012) 7–11.

28. ORYAN, Ahmad; ALEMZADEH, Esmat; MOSHIRI, Ali - Biological properties and therapeutic activities of honey in wound healing : A narrative review and meta-analysis.

Journal of Tissue Viability. ISSN 0965-206X. 25:2 (2016) 98–118.

29. SECKAM, Abdul; COOPER, Rose - Understanding how honey impacts on wounds: an update on recent research findings. **Wounds International.** 4:1 (2013) 20–24.

30. BOATENG, Joshua; DIUNASE, Keshu Nso - Comparing the antibacterial and functional properties of cameroonian and manuka honeys for potential wound healing-have we come full cycle in dealing with antibiotic resistance? **Molecules.** ISSN 14203049. 20:9 (2015) 16068–16084.

31. GETHIN, Georgina T.; COWMAN, Seamus; CONROY, Ronan M. - The impact of Manuka honey dressings on the surface pH of chronic wounds. **International Wound Journal.** ISSN 17424801. 5:2 (2008) 185–194.

32. BARRETT, Kim *et al.* - **Ganong's Review of Medical Physiology.** ISBN 9780071605687.

33. LEVEEN, H. H. *et al.* - Chemical acidification of wounds. An adjuvant to healing and the unfavorable action of alkalinity and ammonia. **Annals of surgery.** ISSN 0032-1052. 178:6 (1973) 745–753.

34. RÜCKRIEMEN, Jana; KLEMM, Oliver; HENLE, Thomas - Manuka honey (*Leptospermum scoparium*) inhibits jack bean urease activity due to methylglyoxal and dihydroxyacetone. **Food Chemistry.** ISSN 18737072. 230:2017) 540–546.

35. LO, Chih Yu; HSIAO, Wen Tuan; CHEN, Xiu Yu - Efficiency of trapping methylglyoxal by phenols and phenolic acids. **Journal of Food Science.** ISSN 00221147. 76:3 (2011) 90–96.

36. GETHIN, Georgina; COWMAN, Seamus - Manuka honey vs . hydrogel – a prospective , open label , multicentre , randomised controlled trial to compare desloughing efficacy and healing outcomes in venous ulcers. **Journal of Clinical Nursing.** 18:2008) 466–474.

37. WERNER, G.; CUNY, C.; SCHMITZ, F. - Staphylococcus aureus with Reduced Sensitivity to Glycopeptides. **Journal of clinical microbiology.** ISSN 0095-1137. 39:10 (2001) 3586–3590.

38. MADDOCKS, Sarah E. *et al.* - Manuka honey inhibits the development of Streptococcus pyogenes biofilms and causes reduced expression of two fibronectin binding proteins. **Microbiology.** ISSN 135008721. MADDOCKS, Sarah E. *et al.* - Manuka honey inhibits the development of Streptococcus pyogenes biofilms and causes reduced expression of two

- fibronectin binding proteins. *Microbiology*. ISSN 13500872. 158:3 (2012) 781–790.
39. MOORMEIER, Derek E.; BAYLES, Kenneth W. - Staphylococcus aureus biofilm: a complex developmental organism. **Molecular Microbiology**. ISSN 13652958. 104:3 (2017) 365–376.
40. GILLASPY, Allison F. *et al.* - Factors Affecting the Collagen Binding Capacity of Staphylococcus aureus Factors Affecting the Collagen Binding Capacity of Staphylococcus aureus. 66:7 (1998) 3170–3178.
41. LU, Jing *et al.* - Manuka-type honeys can eradicate biofilms produced by Staphylococcus aureus strains with different biofilm-forming abilities. **PeerJ**. ISSN 2167-8359. 2:2014) e326.
42. ERRINGTON, Jeffery; DANIEL, Richard A.; SCHEFFERS, Dirk-jan - Cytokinesis in Bacteria. **Microbiology and Molecular Biology Review- American Society for Microbiology**. 67:1 (2003) 52–65.
43. JENKINS, Rowena; BURTON, Neil; COOPER, Rose - Effect of manuka honey on the expression of universal stress protein A in meticillin-resistant Staphylococcus aureus. **International Journal of Antimicrobial Agents**. ISSN 09248579. 37:4 (2011) 373–376.
44. HENRIQUES, A. F.; JENKINS, R. E.; BURTON, N. F. - The intracellular effects of manuka honey on Staphylococcus aureus. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**. (2010) 45–50.
45. ODDS, F. C. - Synergy , antagonism , and what the chequerboard puts between them. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 52:June (2003) 273144.
46. LIU, Catherine *et al.* - **Management of Patients with Infections Caused by Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA)** [Em linha], atual. (2011). [Consult. 22 mai. 1]. BCDisponível em:http://www.idsociety.org/Guidelines/Patient_Care/IDSA_Practice_Guidelines/Infections_By_Organism-28143/Bacteria/MRSA/
47. CAMPEAU, Michelle; PATEL, Robin - Antibiofilm Activity of Manuka Honey in Combination with Antibiotics. **International Journal of Bacteriology**. 2014:2013).
48. TURNBULL, Lynne *et al.* - Synergism between Medihoney and Rifampicin against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA). **PLOS one**. 8:2 (2013).
49. NATARAJAN, S. *et al.* - Healing of an MRSA-colonized , hydroxyurea-induced leg ulcer with honey. **Journal of Dermatological Treatment**. 12:2001) 33–36.
50. GETHIN, G.; COWMAN, S. - Bacteriological changes in sloughy venous leg ulcers treated with manuka honey or hydrogel: an RCT. **Journal of Wound C**. 17:6 (2008) 241–247.

51. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS- CONSELHO DE COLÉGIO DO ESPECIALIDADE DE FARMÁCIA HOSPITALAR - **Manual de material de penso com ação terapêutica** [Em linha], atual. 2012. [Consult. 14 mar. 1]. BCDisponível em:<http://www.ordemfarmaceuticos.pt/pensosAccaoTer/>>
52. QUEENLABS - **Produtos Farmacêuticos para tratamento de feridas** [Em linha], atual. 2017. [Consult. 20 abr. 1]. BCDisponível em:<https://www.queenlabs.pt/produtos/material-penso>>

9. Anexos

Anexo I - Produtos para tratamento de feridas com MM da Queenlabs - Especialidades Farmacêuticas, Lda englobado no catálogo do SPMS 29,51.52.

Forma Farmacêutica com MM	Tipo de ferida
<p>Gel ou pomada</p> 	<p>Feridas com alguma profundidade, onde alginatos são difíceis de colocar. Feridas com pouco exsudado.</p> <p>Úlceras de pressão (UP) grau I-IV, úlceras diabéticas (UD), feridas cirúrgicas (FC) queimaduras (Q) de 1º e 2º graus, feridas infetadas (FI)</p>
<p>Malha de viscosa</p> 	<p>Curativo de material sintético, de tecido fino, não aderente. Baixo poder de absorção, para uso em feridas superficiais com níveis de exsudato baixos a moderados.</p> <p>UP, UD, feridas com mau odor (FMO), feridas com necrose (FN)</p>
<p>Penso de alginato</p> 	<p>Adequa-se bem às superfícies de feridas irregulares. Feridas com pouco exsudado</p> <p>UP, FMO, FC, Q, úlceras diabéticas (UD) e tumores proliferativos e ulcerativos (TPU)</p>