



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Sara Madalena Henriques Silvestre

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Atividade antibacteriana do arando vermelho face a infeções do trato urinário causadas por *Escherichia coli*” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Isabel Folhas, da Dra. Cláudia Gama e da Professora Doutora Gabriela Jorge da Silva e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Sara Madalena Henriques Silvestre

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Atividade antibacteriana do arando vermelho face a infeções do trato urinário causadas por *Escherichia coli*” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Isabel Folhas, da Dra. Cláudia Gama e da Professora Doutora Gabriela Jorge da Silva e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021

Eu, Sara Madalena Henriques Silvestre, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016231361, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Atividade antibacteriana do arando vermelho face a infeções do trato urinário causadas por *Escherichia coli*” 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, 28 de outubro de 2021.

Sara Madalena Henriques Silvestre

(Sara Madalena Henriques Silvestre)

*“It takes guts to be gentle and kind.”*

The Smiths

## Agradecimentos

A Coimbra, onde sempre vivi, mas que apenas há cinco anos me ensinou a vivê-la.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra: ao corpo docente, por todo o processo de aprendizagem que me permitiu concluir esta etapa; ao corpo não docente – em especial, à Patrícia, à dona Ana e à dona Graça –, pelo carinho e pela simpatia constante.

À Dra. Isabel Folhas, pela confiança que depositou em mim ao aceitar-me na sua Farmácia e por tudo o que me ensinou durante o Estágio. À equipa técnica da Farmácia Isabel Folhas – Nélia, Susana, Bruna, João, Raquel, Inês e Zaida –, pelo exemplo de profissionalismo, pelo espírito de equipa e pela amabilidade.

À Bluepharma e aos seus elementos que se cruzaram comigo nesta jornada e que a tornaram mais bonita. À Dra. Cláudia Gama, pela oportunidade de estagiar no Laboratório de Microbiologia do departamento de Controlo de Qualidade. À *Team Micro* – Marta, Ana Paula, João e Bruno –, pelos ensinamentos, pelos valores que me transmitiram e pela amizade.

À Professora Doutora Gabriela Jorge da Silva, pelo exemplo de docente que é, pela excelente orientação que me prestou, pelo apoio, pela motivação e pelo carinho.

Às minhas madrinhas e aos meus padrinhos, por me guiarem e por terem sempre uma palavra amiga. Às minhas “filhas”, por serem as minhas maiores *cheerleaders* e pelos momentos de alegria que partilhámos.

Aos amigos que me deram força perante as adversidades e que aplaudiram as minhas conquistas – Hidro, Bea, Mineiro, Lena, Fu, Rafa e Vânia. Obrigada por tornarem estes cinco anos mais felizes.

À Cat, por me acompanhar em qualquer hora do dia (literalmente), por compreender o meu incompreensível e pela amizade genuína. Obrigada por seres tão tu.

À Edna, pela força que sempre me deu, por me completar tão bem e por alegrar os dias mais tristes. Obrigada pelo apoio incondicional, *bestie*.

Aos pais e aos avós do Renato, por me acolherem na família de forma tão feliz e por serem um pilar tão importante na minha vida.

À minha família, por acreditar sempre em mim.

À Luna, ao Leo e à Zara, pela companhia durante as intermináveis sessões de estudo e por me ensinarem o que é amor sem dizer uma palavra.

Aos meus avós, Zélia e Joaquim, por nunca me deixarem cair, por festejarem as minhas vitórias com tanto orgulho e por me ensinarem a nunca desistir. Obrigada por mostrarem o vosso amor em todos os momentos. Guardar-vos-ei para sempre no meu coração, com um sentimento de sorte por ter uma segunda mãe e um segundo pai, sempre comigo.

Ao Renato, pelo ser humano maravilhoso que é, por ser a minha força em momentos de quebra, por ser o meu pilar, por ser o meu porto seguro, por acalmar as minhas tempestades e por me fazer sorrir todos os dias. Agradeço-te eternamente pelo amor, compreensão, paciência, carinho e felicidade.

Aos meus pais, Margarida e Messias, por me educarem segundo os melhores valores, por me ensinarem a lutar pelo que quero e por me apoiarem em todas as etapas da minha vida. Obrigada pelo vosso amor, por me ajudarem a tornar-me na Mulher que sou e por serem os meus maiores exemplos. Nunca terei palavras suficientes para vos agradecer e para expressar o orgulho que é ser vossa filha.

A todos vós, o meu sincero e eterno Obrigada!

## Índice

### PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	9
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2. FARMÁCIA ISABEL FOLHAS</b> .....	11
<b>3. ANÁLISE SWOT</b> .....	12
<b>3.1. Pontos Fortes (Strengths)</b> .....	12
3.1.1. Localização e contexto da farmácia .....	12
3.1.2. Utentes .....	12
3.1.3. Equipa técnica.....	13
3.1.4. Plano de estágio .....	13
3.1.5. Automatização da farmácia.....	14
3.1.6. Área da Cosmética.....	15
<b>3.2. Pontos Fracos (Weaknesses)</b> .....	16
3.2.1. Insegurança no atendimento .....	16
3.2.2. Área dos produtos de uso veterinário .....	16
3.2.3. Área da puericultura.....	17
<b>3.3. Oportunidades (Opportunities)</b> .....	17
3.3.1. Programa VALORMED® .....	17
3.3.2. Serviço permanente .....	17
3.3.3. Sifarma 2000® .....	18
<b>3.4. Ameaças (Threats)</b> .....	18
3.4.1. Medicamentos esgotados.....	18
3.4.2. Mercado competitivo .....	19
3.4.3. Pandemia COVID-19 .....	19
<b>4. CASOS PRÁTICOS</b> .....	21
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	23
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b> .....	24
<b>7. ANEXO</b> .....	25

### PARTE II – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas.....	31
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	32
<b>2. BLUEPHARMA – INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, S.A.</b> .....	33
<b>2.1. Controlo de Qualidade – Laboratório de Microbiologia</b> .....	34
<b>3. ANÁLISE SWOT</b> .....	36
<b>3.1. Pontos Fortes (Strengths)</b> .....	36
3.1.1. Sessão de acolhimento e integração .....	36
3.1.2. Espírito <i>BlueFamily</i> .....	36
3.1.3. Equipa do Laboratório de Microbiologia.....	37
3.1.4. Metodologia <i>Kaizen</i> .....	37
3.1.5. Sistema de Comunicação Interna .....	38
3.1.6. Plano de estágio .....	39
<b>3.2. Pontos Fracos (Weaknesses)</b> .....	43

3.2.1. Métodos de análise .....	43
3.2.2. Registos e documentação .....	44
<b>3.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>)</b> .....	44
3.3.1. Formação contínua.....	44
3.3.2. Contacto com mercado internacional.....	45
3.3.3. Auditorias.....	45
<b>3.4. Ameaças (<i>Threats</i>)</b> .....	46
3.4.1. Pandemia COVID-19.....	46
3.4.2. Formas farmacêuticas alvo de avaliação microbiológica.....	46
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	48
<b>5. BIBLIOGRAFIA</b> .....	49
<b>6. ANEXOS</b> .....	51

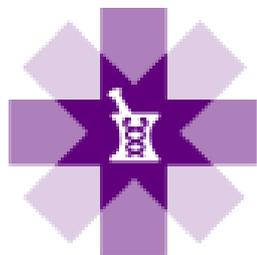
**PARTE III – Monografia “Atividade antibacteriana do arando vermelho face a infeções do trato urinário causadas por *Escherichia coli*”**

<b>Índice de Figuras</b> .....	55
<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	56
<b>Resumo</b> .....	57
<b>Abstract</b> .....	58
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	59
<b>2. INFEÇÕES DO TRATO URINÁRIO</b> .....	60
2.1. Anatomofisiologia do trato urinário.....	60
2.2. Fisiopatologia das ITUs.....	60
2.3. Caracterização clínica .....	61
<b>3. BACTÉRIAS UROPATOGÉNICAS</b> .....	62
3.1. <i>Escherichia coli</i> uropatogénica (UPEC).....	62
3.1.1. Mecanismos de patogenicidade de UPEC .....	63
<b>4. TERAPÊUTICA ANTIBIÓTICA</b> .....	67
4.1. Resistência a antibióticos .....	68
<b>5. TERAPÊUTICA NÃO-ANTIBIÓTICA</b> .....	68
5.1. Arando vermelho ( <i>Vaccinium macrocarpon</i> ).....	69
5.1.1. Composição química .....	70
5.1.2. Mecanismo de ação em ITUs.....	71
5.1.3. Evidência clínica.....	74
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	77
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	78

# **PARTE I**

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

**Farmácia Isabel Folhas**



**FARMÁCIA  
ISABEL FOLHAS**

## **Lista de Abreviaturas**

ARS – Administração Regional de Saúde

COVID-19 – *Coronavirus Disease 2019*

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DGS – Direção-Geral da Saúde

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FIF – Farmácia Isabel Folhas

FPS – Fator de Proteção Solar

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

SARS-CoV-2 – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

## I. INTRODUÇÃO

O farmacêutico é, por excelência, um agente de saúde pública especialista do medicamento. Em Farmácia Comunitária, o papel deste profissional destaca-se pelo contacto próximo com o público, permitindo uma relação de confiança e cumplicidade com o utente, a qual é dignificada pelas competências técnicas e científicas do farmacêutico. A qualidade da atividade farmacêutica alicerça-se em valores como a transparência, a integridade e o empenho, com o objetivo essencial de assegurar e promover a saúde e o bem-estar do cidadão em geral e do doente em particular.<sup>1</sup>

Atualmente, a intervenção do farmacêutico comunitário envolve cada vez mais vertentes, sendo exigidos níveis de rigor e de responsabilidade crescentes.<sup>2</sup> As suas funções incluem a dispensa e o aconselhamento no que concerne medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), suplementos alimentares, dispositivos médicos e produtos cosméticos; a medição de parâmetros bioquímicos, fisiológicos e físicos; a administração de injetáveis; a revisão e a otimização da terapêutica. Estes serviços, prestados com qualidade e diligência, diferenciam o farmacêutico dos demais profissionais de saúde, dotando-o de um papel privilegiado e essencial na promoção da saúde e do uso racional do medicamento.<sup>3</sup>

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) inclui um Estágio Curricular em Farmácia Comunitária. O Estágio Curricular conecta a aprendizagem e o exercício profissional, permitindo a consolidação e a aplicação dos conhecimentos adquiridos durante os cinco anos de formação, bem como a sua integração na realidade da profissão, dotando os estudantes da experiência necessária à sua entrada no mercado de trabalho, o que torna esta etapa imprescindível no percurso do estagiário, enquanto futuro farmacêutico.

O meu Estágio Curricular foi realizado na Farmácia Isabel Folhas (FIF), escolha que se baseou na localização das instalações, na afluência e diversidade de utentes e na sua reputação como farmácia de referência no atendimento de excelência. Estagiei sob orientação da Dra. Isabel Maria Fresco Costa Folhas, entre janeiro e abril e durante o mês de agosto de 2021, perfazendo um total de 810 horas.

Este relatório foi desenvolvido através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), visando uma apreciação crítica deste processo de aprendizagem e de integração de conhecimentos teóricos na atividade prática.

## **2. FARMÁCIA ISABEL FOLHAS**

A Farmácia Isabel Folhas encontra-se estrategicamente localizada na Rua Carolina Michaellis, fazendo parte do bairro da Solum.

A entrada é constituída por uma porta móvel ao nível do passeio exterior, facilitando o acesso a utentes com mobilidade reduzida, nomeadamente idosos e pessoas em cadeira de rodas. Ao entrar na farmácia, o utente encontra cinco balcões de atendimento; o balcão mais próximo da entrada dispõe de uma cadeira para que utentes com maiores dificuldades motoras possam ser atendidos de forma confortável. Na espaçosa zona de atendimento, o utente pode ainda atentar nos diversos lineares, nos quais são expostos produtos de dermofarmácia e cosmética, suplementos alimentares e produtos de uso veterinário, bem como gôndolas, normalmente contendo produtos sazonais.

A FIF é composta por dois pisos: o piso 0 e o piso I. No piso 0 localiza-se a zona de atendimento, o gabinete de atendimento ao utente, a zona de receção de encomendas, o robot e as instalações sanitárias para o uso por utentes. No piso I encontra-se o gabinete da direção, o gabinete do utente para consultas (nomeadamente, de nutrição), o laboratório e o armazém. No armazém, são acondicionados produtos e medicamentos que existem em maior quantidade, organizados alfabeticamente por categoria.

O horário de funcionamento da FIF, de segunda a sexta-feira, está compreendido entre as 9h e as 20h e, ao sábado, entre as 9h e as 13h. Em conformidade com a Administração Regional de Saúde (ARS) do Centro, a farmácia efetua serviço permanente de vinte em vinte dias, mantendo-se em funcionamento desde a hora de abertura até à hora de fecho do dia seguinte.

### **3. ANÁLISE SWOT**

A análise SWOT é estruturada em duas dimensões: a interna, na qual são avaliados os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*); e a externa, na qual são avaliadas as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*).<sup>4</sup>

#### **3.1. Pontos Fortes (*Strengths*)**

##### **3.1.1. Localização e contexto da farmácia**

A FIF localiza-se numa zona privilegiada da cidade de Coimbra, estando no centro de uma ampla zona habitacional, rodeada de estabelecimentos de ensino primário, secundário e superior, grandes superfícies comerciais, locais de restauração e outros serviços de interesse. Estes fatores demarcam a adesão populacional ao bairro da Solum, tornando o posicionamento da FIF bastante favorável para a satisfação da necessidade dos utentes, sem prejuízo no deslocamento até à mesma.

##### **3.1.2. Utentes**

Atualmente, o leque de utentes que a FIF possui é amplo. A sua maioria acompanhou a própria história e desenvolvimento da farmácia e da equipa técnica, sendo clientes habituais já fidelizados, com “Ficha de Cliente” criada. Este fator é vantajoso para os farmacêuticos, uma vez que dispõem do histórico farmacológico do utente, disponibilizando um atendimento mais pessoal e um aconselhamento mais seguro.

É de notar, porém, que as atrações desta zona da cidade permitem que utentes se dirijam à FIF apenas ocasionalmente ou até apenas uma vez, contribuindo para o aumento da heterogeneidade de utentes.

A diversidade de utentes é representada em várias vertentes – faixa etária, condição socioeconómica, patologia(s), histórico farmacológico – e permite explorar a pluralidade de personalidades, enriquecendo a minha experiência em diferentes tipos de atendimento. Esta variedade obrigou-me a adaptar a minha comunicação de acordo com o utente à minha frente, conduzindo a uma maior perceção de que cada atendimento é singular e distinto, com necessidades diferentes do ponto de vista social.

### **3.1.3. Equipa técnica**

A equipa da FIF evidencia-se pelo elevado profissionalismo, simpatia, cooperação e empenho. Desde o meu acolhimento, todos os profissionais me integraram e, gradualmente, senti uma relação forte de segurança e cumplicidade, o que me deu confiança para questionar, para falhar, para aprender, para melhorar e para crescer pessoal e profissionalmente.

O sucesso dos meus quatro meses e meio de estágio deve-se profundamente à relação estabelecida com a equipa técnica da farmácia. Além de todo o conhecimento que absorvi, foram-me transmitidos, de forma magnífica, valores de rigor e atenção. Demonstraram-me, também, que me posso destacar transmitindo bom caráter, simpatia, humildade, cuidado e resiliência.

A excelência desta equipa mantém níveis de exigência e de qualidade que sempre me motivaram a aprender, a crescer e a melhorar, proporcionando-me uma experiência completa, enriquecedora e desafiante.

### **3.1.4. Plano de estágio**

A FIF prima pela sua organização, virtude que senti na planificação do meu estágio. A fase inicial do estágio pode ser intimidante, devido às várias tarefas que temos de cumprir e os vários postos de trabalho pelos quais necessitamos de passar. Através do meu plano de estágio, foi possível planear as suas várias etapas de forma bem delineada e faseada. No primeiro dia, a Dra. Isabel Folhas forneceu o “Manual de Estagiário”, que inclui a apresentação da FIF, os objetivos do estágio, os principais valores e missões da equipa e um sumário do modo de funcionamento das instalações.

A primeira fase do estágio consistiu no trabalho de *backoffice*, nomeadamente na receção e arrumação de encomendas. Este primeiro contacto facilita a compreensão do circuito dos produtos desde a sua chegada, da logística interna da farmácia e dos locais de acondicionamento e respetiva organização. Esta etapa é primordial, pois proporciona a familiarização com o *software* Sifarma 2000®, com o sistema de arrumação no *robot* e no armazém e com os nomes comerciais dos medicamentos e referentes embalagens, bem como a associação destes elementos ao princípio ativo. Com o desenvolvimento destas apetências, outras tarefas de importante valor na gestão de *stocks* foram delegadas – gestão de reservas e arrumação do armazém e das prateleiras, gavetas e lineares da sala de atendimento.

Numa fase seguinte, em períodos de menor atividade em *backoffice*, foi-me possível observar membros da equipa técnica nos seus atendimentos, surgindo a minha primeira interação com o receituário, o funcionamento do *Pharmashop24* e a medição dos valores de pressão arterial dos utentes e a interpretação dos mesmos. Acompanhei, ainda, a organização do laboratório (registo de entradas e saídas de matérias-primas e arrumação) e a preparação de diversos medicamentos manipulados. Aqui, surgiu a oportunidade de preparar uma pomada de enxofre a 8 % em vaselina, indicada para o combate à sarna, e o preenchimento da ficha de preparação (Anexo).

A última fase correspondeu ao atendimento, inicialmente sob supervisão e acompanhada de membros da equipa técnica e, gradualmente, de forma mais autónoma, à medida que consolidava as minhas capacidades de comunicação, a dinâmica do atendimento e os meus conhecimentos teóricos e práticos. Realço o apoio fantástico que obtive de toda a equipa, que me forneceu uma base sólida para aprender, evoluir e tornar-me mais segura, confiante e autónoma.

### **3.1.5. Automatização da farmácia**

A FIF aposta na tecnologia de vanguarda, tendo presente que este aspeto apresenta importância crescente na atualidade. O seu investimento na inovação constante é visível, particularmente, em duas tecnologias que auxiliam as tarefas na farmácia: o sistema *CashGuard*<sup>®</sup> e o *robot* modular *Cube+*<sup>®</sup>.

O *CashGuard*<sup>®</sup> é um equipamento utilizado por todos os colaboradores que realizam atendimento, com a função de armazenar o lucro monetário físico das vendas, registando cada movimento realizado em dinheiro. Esta tecnologia minimiza o erro humano, pois calcula o troco de cada pagamento, permite um atendimento mais célere e aumenta a segurança contra roubos.

O *robot Cube+*<sup>®</sup> está diretamente associado ao *Sifarma 2000*<sup>®</sup> e é uma tecnologia de extrema utilidade na receção e armazenamento de encomendas, bem como na entrega de produtos junto aos balcões de atendimento. Ao rentabilizar o tempo do farmacêutico (evita a deslocação até gavetas/prateleiras e perda de tempo à procura do produto), permite que este esteja totalmente dedicado ao atendimento e às necessidades do utente; adicionalmente, permite economizar espaço físico útil na farmácia.

### 3.1.6. Área da Cosmética

Um produto cosmético é definido como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais”.<sup>5</sup>

Os produtos cosméticos são cada vez mais atrativos e a sua procura tem vindo a crescer, tanto para fins terapêuticos, como para cumprir objetivos estéticos. Esta área está em constante atualização, sendo crucial a adaptação da farmácia e do farmacêutico ao lançamento de novos produtos.

A FIF dispõe de uma ampla gama de marcas, nomeadamente *Avène*<sup>®</sup>, *Galénic*<sup>®</sup>, *Klorane*<sup>®</sup>, *La Roche Posay*<sup>®</sup>, *Lierac*<sup>®</sup>, *René Furterer*<sup>®</sup>, *Skinceuticals*<sup>®</sup>, *Uriage*<sup>®</sup> e *Vichy*<sup>®</sup>. Com um leque de opções tão variado, foi importante contactar com conselheiras dos diversos grupos (ex. *Pierre-Fabre*<sup>®</sup>), que visitam a farmácia mensalmente e se disponibilizam para aconselhar os utentes, informar os farmacêuticos sobre novidades, esclarecer dúvidas e ceder documentos informativos, como fluxogramas. Além do vantajoso tempo de aprendizagem com as conselheiras, foi-me cedido acesso a plataformas *online* onde são realizados *webinars* sobre determinadas condições da pele, afeções cutâneas e linhas de produtos, podendo consolidar o meu conhecimento por via remota.

A heterogeneidade de utentes reflete-se nitidamente nesta área, que já é tão heterogénea *per si*: além das diferentes faixas etárias e classes socioeconómicas, contactei com diversos tipos de pele, necessidades, motivações e preferências. A maioria dos utentes já é fiel a determinada marca ou produto, mas são muitos os utentes que necessitam de comparar várias formulações e marcas, necessitando de aconselhamento que só é possível quando o farmacêutico tem a devida formação e conhecimento.

Aliando o aconselhamento de excelência dos farmacêuticos da FIF ao conhecimento profundo e detalhado transmitido pelas representantes das marcas, aprimorei as minhas bases nesta área e tornei-me confiante no atendimento ao público.

## **3.2. Pontos Fracos (Weaknesses)**

### **3.2.1. Insegurança no atendimento**

O plano de estudos do MICF destaca-se pela excelente preparação teórica que confere, particularmente nas áreas de Farmacologia, centrando-se, sobretudo, no medicamento. Não obstante a sua extrema importância, o farmacêutico vai além do âmbito do medicamento, devendo ser capaz de responder a questões relacionadas com ortopedia, puericultura, dispositivos médicos e produtos de uso veterinário – áreas menos desenvolvidas durante os cinco anos de formação.

O atendimento ao público requer muito mais responsabilidades além da dispensa de medicamentos inscritos em receitas médicas, sobretudo no que respeita o aconselhamento. A fase mais desafiante no meu estágio foi, indubitavelmente, o atendimento. Inicialmente, o nervosismo e a hesitação, derivados da inexperiência, afetaram o meu papel ao balcão, não sendo capaz de transmitir a confiança e segurança de que os utentes necessitam; nesta fase, foi notável a sua apreensão, perante uma estagiária com a qual nunca contactaram. Com a experiência, desenvolvi as minhas aptidões sociais e científicas, conquistando confiança por parte dos utentes.

Em particular, no período inicial, recorri bastante à equipa técnica da FIF, que me auxiliou, esclareceu dúvidas e transmitiu os seus conhecimentos. Além da cooperação em tempo real, a equipa expôs-me bastantes casos práticos, de forma a preparar-me para potenciais atendimentos e dúvidas dos utentes. Este apoio foi crucial para melhorar o meu método de trabalho, tornando o atendimento mais célere, confiante e competente.

### **3.2.2. Área dos produtos de uso veterinário**

A área veterinária gerou-me alguma insegurança no atendimento e senti-me um pouco vencida perante questões deste domínio, uma vez que reconhecia a minha própria incerteza e desconforto, o que impossibilitava um aconselhamento confiante e seguro.

Apesar de a FIF apresentar diversos produtos de uso veterinário expostos e de a equipa técnica estar sempre pronta para me esclarecer, sinto que me faltava uma base sólida e sistematizada para poder aplicar os meus conhecimentos no exercício prático.

### **3.2.3. Área da puericultura**

A FIF dispõe de alguma variedade de produtos de puericultura leve, destinados ao aumento do conforto e a promoção do desenvolvimento do bebé nos primeiros anos de vida, tais como chupetas, biberões, fraldas, papas e leites. Contudo, a maioria das utentes fidelizadas já não se encontra em fase reprodutiva, pelo que a procura deste tipo de produtos é relativamente baixa. Assim, sinto que não tive o contacto que desejava com esta área.

## **3.3. Oportunidades (*Opportunities*)**

### **3.3.1. Programa VALORMED®**

A FIF colabora com a VALORMED®, uma sociedade sem fins lucrativos, responsável pela gestão de medicamentos fora de uso e de resíduos de embalagens vazias, garantindo a sua recolha correta e tratamento seguro. Estes resíduos são armazenados em contentores específicos que, uma vez preenchidos, são fechados, para posterior recolha.<sup>6</sup>

É cada vez mais importante investir na consciencialização da população no que toca à reciclagem de medicamentos, um passo fundamental para preservar o ambiente e proteger a saúde pública. Verifiquei com grande satisfação a abertura dos utentes da FIF a esta iniciativa, uma vez que surgia regularmente a necessidade de preparar novos contentores ao longo do mesmo dia. A grande adesão ao programa VALORMED® é refletida pela equipa técnica, que estimula a sensibilização da comunidade para o uso racional do medicamento e para a responsabilidade de cada indivíduo na promoção da saúde ambiental.

### **3.3.2. Serviço permanente**

Como referido anteriormente, a FIF efetua serviço permanente de vinte em vinte dias, isto é, mantém-se em funcionamento desde a hora de abertura até à hora de fecho do dia seguinte. Durante o meu estágio, experienciei um dia de serviço permanente, vivenciando a atividade farmacêutica após a hora normal de fecho. O ambiente é totalmente diferente ao que conhecia: o fluxo de utentes é relativamente baixo e as situações que os trazem à farmácia são, geralmente, de carácter mais urgente, tratando-se, sobretudo, de pessoas provenientes do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Hospital Pediátrico e Hospital da Luz.

Devido à reduzida afluência, é possível proporcionar a cada utente um atendimento mais pessoal, um aconselhamento mais pormenorizado e alimentar uma atmosfera de maior confiança e conforto. Além das vantagens no atendimento, foi gratificante para mim, enquanto

estagiária, ter períodos com a equipa técnica para esclarecer dúvidas e fomentar conhecimentos, arrumar e organizar lineares e o armazém, efetuar reposições de produtos no *robot* e concluir tarefas não concretizadas na totalidade durante o dia.

### **3.3.3. Sifarma 2000®**

A FIF utiliza o Sifarma 2000® como ferramenta auxiliar na gestão da farmácia e no processo de atendimento.<sup>7</sup> A minha primeira interação com o Sifarma 2000® ocorreu durante a transição de versões, sendo vantajoso para mim conhecer ambas as versões de raiz. Fui-me adaptando moderadamente ao mesmo ritmo da equipa técnica, pois esta implementação era relativamente recente aquando do início do meu estágio.

Tendo em conta que a versão mais recente ainda não contempla todos os módulos, trabalhei diariamente com ambas as versões do Sifarma 2000®: utilizava o “Sifarma novo”, sobretudo, para o atendimento e gestão de reservas e operava o “Sifarma antigo” para receção de encomendas, impressão de códigos de barras e consulta de vendas.

## **3.4. Ameaças (*Threats*)**

### **3.4.1. Medicamentos esgotados**

Os medicamentos esgotados constituíram uma grande problemática durante o meu estágio. O meu primeiro contacto com este problema ocorreu durante a receção de encomendas, onde me deparei com a listagem de alguns medicamentos esgotados ou rateados. Ao iniciar a fase de atendimento, a minha perceção da situação tornou-se mais real, uma vez que observei de perto a frustração dos utentes, que lhes estava impossibilitado o acesso às terapêuticas necessárias para melhorar e manter a sua saúde.

Este cenário é particularmente desafiante, visto que é necessário um atendimento mais cuidado e sensível, sendo difícil explicar aos utentes que as ruturas abruptas de *stock* são falhas alheias à farmácia.

Durante o meu estágio, esta adversidade fez-se notar, particularmente, com o *Prozac*®. A equipa técnica da FIF, perante a incapacidade de contornar este transtorno, adotou a única estratégia que tinha ao seu alcance: foram organizadas listas de reservas de medicamentos esgotados ou rateados, preenchidas por ordem cronológica com o nome e contacto do utente, perante apresentação de receita médica. Assim, à medida que as unidades eram recebidas, os utentes eram contactados, sendo possível a gestão da satisfação das suas

necessidades. Esta falha prejudica não só os utentes, obrigados a suspender ou adiar o início de uma terapêutica, mas também a farmácia, incapaz de cumprir as expectativas e carências da comunidade.

### **3.4.2. Mercado competitivo**

As farmácias portuguesas estão sujeitas a um elevado nível de competição no que concerne MNSRM e produtos de saúde e bem-estar, tais como suplementos alimentares. Os locais de venda destes artigos consistem, especialmente, em parafarmácias. Estas superfícies oferecem uma facilidade desmedida na obtenção destes produtos, constituindo uma ameaça à profissão farmacêutica e ao próprio conceito de medicamento, que inevitavelmente acaba por se tornar banal.

Durante o meu estágio, muitos utentes referiam que não compravam MNSRM ou de venda livre na farmácia devido aos preços mais elevados, vocalizando a sua preferência por outros estabelecimentos que vendiam o mesmo produto a um preço mais baixo. Além desta situação, intrigou-me a quantidade de utentes que demonstravam interesse por determinado produto e pediam aconselhamento, com o intuito de usufruir dos conhecimentos que só obtêm de um profissional qualificado, para depois adquirirem esse mesmo produto numa superfície comercial. É importante que a população esteja consciente de que, apesar dos preços mais acessíveis, parafarmácias e estabelecimentos equivalentes não dispõem de profissionais suficientemente qualificados para oferecer um atendimento personalizado, seguro, responsável e adequado às necessidades de cada indivíduo.

É crucial reconhecer o caráter insubstituível do farmacêutico e a sua prestigante qualificação, sendo preponderante que este profissional invista num aconselhamento completo que o diferencia na promoção da saúde e da segurança da comunidade.

### **3.4.3. Pandemia COVID-19**

A globalidade do meu estágio decorreu sob a nova realidade adaptada à COVID-19. Todas as normas de segurança e recomendações da Direção-Geral da Saúde (DGS) foram seguidas rigorosamente, pelo que se denotaram algumas alterações de logística na FIF.

Cada posto de atendimento está provido de uma barreira de acrílico, o que dificulta a comunicação entre o farmacêutico e os utentes, em particular, os mais idosos. Além de sentir uma relação menos próxima com o utente, experienciei vários momentos de confusão

derivados de medicamentos *sound-alike*, por exemplo, *Cecrisina*<sup>®</sup> e cetirizina ou *Aspirina*<sup>®</sup> C e “*Aspirina 100*” (*Aspirina*<sup>®</sup> 100 mg).

As medidas tomadas pela DGS, por questões de segurança, causaram a suspensão de algumas atividades anteriormente desempenhadas na farmácia, nomeadamente a determinação de parâmetros bioquímicos. Outra vertente afetada foi a da formação complementar; infelizmente, a situação sanitária não permitiu programar a quantidade desejada de formações na FIF, em especial, durante o período de confinamento.

Um aspeto delicado e fatigante que tive de encarar, enquanto futura profissional de saúde, foi a desinformação de alguns utentes perante o SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*). Dentro das minhas capacidades e em conformidade com o conhecimento científico disponível – durante muito tempo, escasso –, exerci a minha função como agente de saúde pública e elucidei utentes sobre tópicos que estes não tinham bem esclarecidos na sua mente.

O SARS-CoV-2 transfigurou a nossa vida e estabeleceu uma nova definição para o conceito de “normalidade”. Cabe aos profissionais de saúde, sobretudo aos farmacêuticos, que estabelecem um contacto tão próximo com a população, educar e esclarecer a comunidade, especialmente num clima tão afetado pelos *media* e com tão pouco contacto com a base científica.

## 4. CASOS PRÁTICOS

### Caso I

Um jovem, com cerca de 18 anos, dirige-se à FIF para solicitar “algo para limpar a oleosidade da pele” do rosto. Queixou-se, ainda, de borbulhas que lhe “aparecem de vez em quando”. Perante a informação cedida e analisando o seu rosto, concluí que apresenta pele oleosa com tendência acneica.

Comecei por referir ao utente que a consistência é essencial para manter uma rotina, recomendando-o a iniciar uma prática simples, com produtos da mesma gama, por uma questão de harmonia entre as formulações. Elucidei, ainda, o utente sobre as principais etapas de uma rotina básica: (i) Limpeza – aconselhei a limpeza do rosto com um gel de limpeza suave, formulado para a remoção de impurezas e do excesso de sebo, pela manhã e ao final do dia; (ii) Hidratação – aconselhei um hidratante de textura ligeira, constituído por ácido salicílico e ácido hialurónico, para uma ação dupla de hidratação e purificação da pele, para correção de imperfeições e controlo da produção de sebo; (iii) Proteção solar – aconselhei um protetor solar de textura fluida e de rápida absorção, não-comedogénico e com fator de proteção solar (FPS), preferencialmente 50+. Para o tratamento rápido de borbulhas, apresentei cuidados de aplicação localizada, compostos por ingredientes que secam a borbulha e apaziguam a pele, que devem ser colocados à noite.

### Caso II

Uma senhora, com cerca de 50 anos, dirige-se à FIF com uma receita de fosfomicina, granulado para solução oral, queixando-se de uma infeção do trato urinário. Ao dialogar com a utente, esta afirma ser a terceira vez que lhe é receitada fosfomicina este ano; após ser questionada sobre patologias ou medicação habitual, esta refere ser saudável e não tomar qualquer medicamento.

Ao dispensar o medicamento, informei-a que este deve ser dissolvido num copo de água e tomado imediatamente após a sua preparação, de bexiga e estômago vazios (2 a 3 horas antes ou depois de uma refeição), preferencialmente, ao deitar.<sup>8</sup>

Recomendei a ingestão de bastante água, para promoção da diurese, a prática de higiene genital adequada com um produto com propriedades antibacterianas (ex. *Lactacyd*<sup>®</sup> Antisséptico) e um suplemento alimentar de vitamina C, para acidificar da urina (ex. *Cecrisina*<sup>®</sup>).

Uma vez que a utente sofre de infeções do trato urinário recorrentes, aconselhei um suplemento alimentar de arando vermelho, composto por 240 mg de proantocianidinas, o componente primário responsável pelas propriedades terapêuticas na prevenção de infeções do trato urinário: *Cysticlean*<sup>®</sup>.<sup>9</sup> Recomendei a toma de uma cápsula por dia, ao deitar.

### **Caso III**

Uma senhora dirige-se à FIF, preocupada, uma vez que encontrou piolhos no cabelo da sua filha de 7 anos, que “de certeza que apanhou na escola”.

Aconselhei-lhe o champô de tratamento da *Paranix*<sup>®</sup>, que reivindica proteção contra reinfestações até 72 horas. A embalagem contém um pente, que deve ser passado por cada madeixa de cabelo, para verificar a presença de piolhos. De seguida, o champô deve ser colocado de forma homogênea no cabelo seco, garantindo que todo o couro cabeludo e cabelo estão envolvidos por uma camada espessa de produto. Deixar atuar 15 minutos, período em que os piolhos e lêndeas são asfixiados e morrem. Voltar a pentear o cabelo e, posteriormente, enxaguar abundantemente com água e massajar, para assegurar que não persiste qualquer resíduo.<sup>10</sup> Após a etapa de tratamento, recomendei o uso de um champô extra suave, para minimizar os danos da agressividade do tratamento.

O champô de tratamento pode ser reaplicado, de acordo com as instruções, após uma semana, para garantir que o ciclo de vida dos piolhos foi interrompido e que todas as lêndeas que possam ter nascido após o primeiro tratamento são eliminadas.

Sugeri, ainda, o champô de prevenção da mesma marca, para utilização pela família que contacta com a menina e até mesmo para a própria, caso o surto de piolhos agravasse na escola e o seu caso já tivesse sido resolvido. Este champô deve ser aplicado 2 a 3 vezes por semana, como substituto do champô regular.<sup>11</sup>

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O meu estágio na Farmácia Isabel Folhas foi essencial na consolidação do conhecimento teórico que adquiri ao longo do MICF e na reavaliação das ideias pré-concebidas que tinha sobre farmácia comunitária. Desde cedo, foi claro que o papel do farmacêutico não se limita a dispensar receitas médicas; muito pelo contrário, o seu contributo exerce um grande impacto na vida dos utentes.

Estes quatro meses e meio permitiram-me desenvolver valências a nível profissional, social e pessoal, graças à incrível equipa da FIF, que me integrou e me incutiu valores como rigor, espírito de equipa, respeito, sensibilidade e responsabilidade para com o utente, motivando-me diariamente a melhorar, desenvolver o meu espírito crítico e agir de forma autónoma com segurança e confiança. Deixo uma palavra de apreço à Dra. Isabel, ao Dr. António, ao Dr. João, à Dra. Nélia, à Dra. Susana, à Dra. Bruna, à Dra. Raquel, à Dra. Inês e à Zaida – obrigada por contribuírem de forma exímia na minha formação, que espero ser tão rica como a de cada um de vós.

Termino esta etapa com um enorme sentimento de gratidão e com grande motivação para encarar o futuro, ambiciosa por aplicar todo o conhecimento e experiência na profissional que desejo tornar-me, sempre com o objetivo de promover a saúde e o bem-estar da comunidade.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. PITA, João Rui; BELL, Victoria - A farmácia em Portugal nos últimos 30 anos. Algumas reflexões sobre a farmácia de oficina ou comunitária. **Debater a Europa**. ISSN 1647-6336. 15 (2016) 197–215.
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária** [Consultado a 14 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria>
3. INFARMED, I. P. - **Farmacêuticos** [Consultado a 14 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/farmaceuticos>
4. LEIGH, Doug - SWOT Analysis. **Handbook of Improving Performance in the Workplace**. 2 (2010) 115–140.
5. UNIÃO EUROPEIA - Regulamento (CE) N°1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho. **Jornal Oficial da União Europeia**. (2009) 151.
6. VALORMED - **Quem Somos** [Consultado a 15 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
7. GLINTT - **Sifarma** [Consultado a 16 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
8. INFARMED, I. P. - **Resumo das Características do Medicamento Fosfomicina Monuril 3 g, granulado para solução oral** [Consultado a 22 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
9. FLORENCIO, Juan *et al.* - Cranberry dosed extract: An effective therapy for recurrent *Escherichia coli* cystitis in elderly patients. The GerHogar Cysticlean® study. (2021) 1–13.
10. PARANIX® - **Champô de tratamento contra piolhos e lêndeas** [Consultado a 23 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.paranix.eu/pt/tratamento-piolhos/paranix-champo-piolhos>
11. PARANIX® - **Champô de proteção contra piolhos e lêndeas** [Consultado a 23 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.paranix.eu/pt/prevencao-piolhos/paranix-champo-protecao>



**Verificação**

Ensaio efectuado	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
		Conforme	Não Conforme	
<b>1 CRACTERISTICAS ORGANOLÉPTICAS</b>				
1.1 <b>Cor</b> (verificar conformidade com a especificação)	Amarela	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.2 <b>Odor</b> (verificar conformidade com a especificação)	Leve odor a enxofre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.3 <b>Aspecto</b> (verificar conformidade com a especificação)	Homogéneo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>2 CONFORME COM A DEFINIÇÃO DA MONOGRAFIA DA FARMAC. PORT.</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>3 QUANTIDADE</b> Tara previamente o recipiente de dispensa e, em seguida, pesar com o respetivo conteúdo		100 g (± 5%)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Supervisor:		<b>Aprovado</b> <input type="checkbox"/>		<b>Rejeitado</b> <input type="checkbox"/> Data: 22/03/2021
<b>Embalagem</b>				
Embalar a pomada em recipiente opaco (FP IX)				
Capacidade do Recipiente: 100 g				
<b>Material de Embalagem</b>	<b>Data de Aquisição ou nº da Factura</b>		<b>Origem</b>	
Caixa plástica 100 g	8205705689		Plural	
Operador:				
<b>Nome, morada e telefone do doente</b>				
<b>Nome do médico prescriptor</b>				
<b>ANOTAÇÕES</b>				
Rubrica da DT:			Data 22/ 03/2021	



Cálculo do preço de venda									
Matérias-primas:									
Matérias-primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/ IVA)		Quantidade a usar	Factor multiplicativo	Preço da matéria-prima utilizada na preparação		
	Quantidade adquirida	Preço de aquisição (s/ IVA)	Quantidade unitária	Preço					
Enxofre	250	6.58		0.026	X 8	X 2.2	=	0.46	
Vaselina	900	4.84		0.005	X 92	X 1.9	=	0.87	
					X	X	=		
					X	X	=		
					X	X	=		
					X	X	=		
<b>Subtotal A</b>									€ 1.33
HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:									
		Forma Farmacêutica	Quantidade	F (€)	Factor Multiplicativo		Valor		
Valor referente à quantidade base		pomada	100 g	5,05	X 3	=	15.15		
Valor adicional					X	X	=		
<b>Subtotal B</b>									€ 15.15
MATERIAL DE EMBALAGEM:									
	Materiais de embalagem		Preço de aquisição (S/ IVA)	Quantidade	Factor Multiplicativo		Valor		
	Caixa de plástico 100 g		0,40	1	X 1,2	=	0.48		
					X	=			
					X	=			
<b>Subtotal C</b>									€ 0.48
<b>PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:</b>						<b>(A +B +C) x 1.3</b>		22,05	
						<b>IVA</b>		1,32	
						<b>D</b>		23,37	
OUTROS CUSTOS INCORPORADOS:									
Rótulo (s)			Preço de Aquisição (C/ IVA)	Quantidade	Valor		Subtotais		
Dispositivos Auxiliares									
<b>Subtotal E</b>									
<b>PREÇO FINAL D + E</b>									€23,37
Operador:					Supervisor:				
					Rubrica da DT:				
					Data 22/ 03/2021				

<b>PRAZO DE UTILIZAÇÃO E CONDIÇÕES DE CONSERVAÇÃO:</b>																				
Condições de conservação: A pomada é estável, quando conservado à temperatura ambiente em recipiente opaco bem fechado.	Operador: _____																			
Prazo de Utilização: 90 dias	Operador: _____																			
<b>Rotulagem</b>																				
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito de seguida.</li> <li>2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.</li> </ol>																				
<table border="1"> <tr> <td rowspan="2">  <b>FARMÁCIA ISABEL FOLHAS</b>                  Direcção Técnica: Isabel Maria Fresco Costa Folhas                  R. Carolina Michãellis, 20 D – F - 3030-324 COIMBRA                  Telef. 239404543 Fax 239780829             </td> <td>Médico Prescritor: _____</td> </tr> <tr> <td>Identificação do doente: _____</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"> <b>DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO</b>                  Pomada de enxofre a 8%             </td> </tr> <tr> <td>100 g de pomada contém 8 g de Enxofre precipitado</td> <td>Data de Preparação: 22/03/2021</td> </tr> <tr> <td>Quantidade dispensada: 100 g</td> <td>Posologia: Aplicar durante 3 dias</td> </tr> <tr> <td>Medicamento <b>Uso externo</b></td> <td>Prazo de utilização: 90 dias</td> </tr> <tr> <td>Preço: € 23,37</td> <td>Conservar à temperatura ambiente em embalagem bem fechada</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Manter fora do alcance das crianças</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Nº Lote: 014/21</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Operador: _____</td> </tr> </table>		 <b>FARMÁCIA ISABEL FOLHAS</b> Direcção Técnica: Isabel Maria Fresco Costa Folhas R. Carolina Michãellis, 20 D – F - 3030-324 COIMBRA Telef. 239404543 Fax 239780829	Médico Prescritor: _____	Identificação do doente: _____	<b>DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO</b> Pomada de enxofre a 8%		100 g de pomada contém 8 g de Enxofre precipitado	Data de Preparação: 22/03/2021	Quantidade dispensada: 100 g	Posologia: Aplicar durante 3 dias	Medicamento <b>Uso externo</b>	Prazo de utilização: 90 dias	Preço: € 23,37	Conservar à temperatura ambiente em embalagem bem fechada		Manter fora do alcance das crianças		Nº Lote: 014/21		Operador: _____
 <b>FARMÁCIA ISABEL FOLHAS</b> Direcção Técnica: Isabel Maria Fresco Costa Folhas R. Carolina Michãellis, 20 D – F - 3030-324 COIMBRA Telef. 239404543 Fax 239780829	Médico Prescritor: _____																			
	Identificação do doente: _____																			
<b>DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO</b> Pomada de enxofre a 8%																				
100 g de pomada contém 8 g de Enxofre precipitado	Data de Preparação: 22/03/2021																			
Quantidade dispensada: 100 g	Posologia: Aplicar durante 3 dias																			
Medicamento <b>Uso externo</b>	Prazo de utilização: 90 dias																			
Preço: € 23,37	Conservar à temperatura ambiente em embalagem bem fechada																			
	Manter fora do alcance das crianças																			
	Nº Lote: 014/21																			
	Operador: _____																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Unidade</th> <th>Kg</th> <th>hg</th> <th>dcg</th> <th>g</th> <th>dg</th> <th>cg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>FACTOR</b></td> <td>1,3</td> <td>1,6</td> <td>1,9</td> <td>2,2</td> <td>2,5</td> <td>2,8</td> </tr> </tbody> </table>		Unidade	Kg	hg	dcg	g	dg	cg	<b>FACTOR</b>	1,3	1,6	1,9	2,2	2,5	2,8					
Unidade	Kg	hg	dcg	g	dg	cg														
<b>FACTOR</b>	1,3	1,6	1,9	2,2	2,5	2,8														
Formas Farmacêuticas Semi-sólidas	Pomadas propriamente ditas, géis, pomadas obtidas por incorporação de substâncias activas em sistemas pré-preparados industrialmente.	Até 100 g - F x 3	Cada g adicional - F x 0,01																	
	Pastas	Até 100 g - F x 4,5	Cada g adicional - F x 0,01																	
	Crems	Até 100 g - F x 9	Cada g adicional - F x 0,015																	
Formas Farmacêuticas Líquidas não estereis	Soluções, formas líquidas obtidas por incorporação de substâncias activas em sistemas pré-preparados industrialmente	Até 100 g / 100 ml - F x 3	Cada g / ml adicional - F x 0,005																	
	Xaropes	Até 100 g / 100 ml - F x 9	Cada g / ml adicional - F x 0,005																	
	Suspensões	Até 100 g / 100 ml - F x 4,5	Cada g / ml adicional - F x 0,007																	
	Emulsões	Até 100 g / 100 ml - F x 9	Cada g / ml adicional - F x 0,013																	
Formas Farmacêuticas Sólidas	Papéis medicamentosos	Até 10 unid. - F x 6	Cada papel adicional - F x 0,1																	
	Cápsulas	Até 10 unid. - F x 4,5	Cada papel adicional - F x 0,01																	
	Pós compostos	Até 100 g - F x 3	Cada g adicional - F x 0,005																	
	Granulados	Até 100 g - F x 4,5	Cada g adicional - F x 0,013																	
	Comprimidos	Até 10 cp. - F x 6	Cada cp. adicional - F x 0,1																	
	Supositórios e ovulos	Até 10 unid. - F x 6	Cada sup. / óv. adicional - F x 0,01																	
Formas farmacêuticas líquidas estereis	Soluções estereis	Até 100 g / 100 ml - F x 4,5	Cada g / ml adicional - F x 0,005																	
	Soluções injectáveis	Até 10 amp. - F x 6	Cada amp. adicional - F x 0,1																	
	Suspensões injectáveis	Até 10 amp. - F x 8,5	Cada amp. adicional - F x 0,14																	

Rubrica da DT:

Data 22 / 03 / 2021

 <p>FARMÁCIA ISABEL FOLHAS</p> <p>Direcção Técnica: Isabel Maria Fresco Costa Folhas R. Carolina Michãellis, 20 D – F - 3030-324 COIMBRA Telef. 239404543 Fax 239780829</p>	Médico Prescritor: _____
	Identificação do doente: _____
	DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO Pomada de enxofre a 8%
100 g de pomada contêm 8 g de Enxofre precipitado	Data de Preparação: 22/03/2021
Quantidade dispensada: 100 g	Posologia: Aplicar durante 3 dias
Medicamento <b>Uso externo</b>	Prazo de utilização: 90 dias
Preço: € 23,37	Conservar à temperatura ambiente em embalagem bem fechada
	Manter fora do alcance das crianças
	Nº Lote: 014/21
	Operador: _____

## **PARTE II**

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

**Bluepharma – Indústria Farmacêutica, S.A.**



## **Lista de Abreviaturas**

COVID-19 – *Coronavirus Disease 2019*

CSA – Agar de Caseína e Soja (do inglês, *Casein Soya Bean Digest Agar*)

CSB – Caldo de Caseína e Soja (do inglês, *Casein Soya Bean Digest Broth*)

CQ – Controlo de Qualidade

DGS – Direção-Geral da Saúde

FDA – *Food and Drug Administration*

GMP – Boas Práticas de Fabrico (do inglês, *Good Manufacturing Practices*)

IF – Indústria Farmacêutica

LAAP – L-Alanina-Aminopectidase

LM – Laboratório de Microbiologia

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

NAPP – Solução Peptona-Tamponada de Cloreto de Sódio

Ph. Eur. – Farmacopeia Europeia

R2A – *Reasoner's 2A*

SDA – Agar de Dextrose de Sabouraud (do inglês, *Sabouraud-Dextrose Agar*)

SOP – *Standard Operating Procedure*

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TAMC – *Total Aerobic Microbial Count*

TYMC – *Total Yeast and Mold Count*

UFC – Unidades Formadoras de Colónias

USP – *United States Pharmacopoeia*

## I. INTRODUÇÃO

O farmacêutico dispõe de uma panóplia de áreas nas quais pode atuar, muito além da dispensa de medicamentos prescritos em receitas médicas. Durante os cinco anos de formação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, é perceptível a abrangência do plano de estudos na instrução de futuros profissionais de saúde, habilitados a atuar nos mais diversos setores do exercício farmacêutico.

A Indústria Farmacêutica (IF) tem demonstrado um desenvolvimento crescente, a par dos avanços tecnológicos e da evolução científica, o que potencia a descoberta e a produção de medicamentos. Este processo envolve várias fases, uma das quais o controlo de qualidade, que atesta a eficácia, a qualidade e a segurança dos produtos, desde as matérias-primas até à forma farmacêutica de libertação para o mercado.<sup>1</sup>

Enquanto futura farmacêutica, de modo a complementar a minha formação, após o estágio em Farmácia Comunitária, decidi realizar o estágio em IF, uma área preponderante, imprescindível, com uma presença cada vez mais notória e em constante atualização. Escolhi a Bluepharma, uma indústria de renome no setor farmacêutico, devido ao empreendedorismo e inovação que representa, evidenciando extraordinário prestígio. Candidatei-me ao Estágio Curricular no departamento de Controlo de Qualidade (CQ) e fui selecionada, tendo sido colocada, mais concretamente, no Laboratório de Microbiologia (LM).

O meu Estágio Curricular no LM foi orientado pela Dra. Cláudia Gama em colaboração com Ana Paula Reis, sob tutoria de Marta Madeira. Estagiei em regime misto: presencialmente, com horário rotativo semanal entre as 8h30 e as 15h30 e entre as 16h e as 23h, conciliado com noventa minutos diários de teletrabalho.

O presente relatório foi desenvolvido através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), visando uma apreciação crítica dos processos de aprendizagem e integração de conhecimentos teóricos na atividade prática.

## 2. BLUEPHARMA – INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, S.A.

A Bluepharma é uma indústria farmacêutica, criada e sediada em São Martinho do Bispo, Coimbra. Iniciou a sua atividade em fevereiro de 2001, no seguimento da aquisição da unidade industrial pertencente à Bayer, uma multinacional alemã farmacêutica.<sup>2</sup>

Desde a sua génese, apresenta uma convicção visionária, concentrando-se na melhoria das condições económicas dos portugueses no acesso à saúde e da sua qualidade de vida. A sua atividade alicerça-se em três pilares: (i) investigação e desenvolvimento de medicamentos; (ii) produção de medicamentos próprios e para associados; (iii) comercialização de medicamentos genéricos.<sup>3</sup> A sua evolução deve-se ao rigor em cumprir a sua visão, baseada no investimento contínuo na inovação e na internacionalização, através de parcerias igualmente focadas em altos padrões de qualidade. Vinte anos depois, o seu prestígio e a sua excelência devem-se à aposta contínua em aliar estratégia e valores, como diligência, transparência, integridade, profissionalismo e lealdade.<sup>4</sup>

O compromisso da Bluepharma foca-se na qualidade dos produtos farmacêuticos, na sustentabilidade ambiental e na segurança das condições de trabalho. Os objetivos de qualidade assentam nas Normas ISO 9001 (Gestão de Qualidade), ISO 14001 (Gestão Ambiental), OHSAS 18001 (Gestão de Saúde e Segurança Ocupacional) e ainda nas Boas Práticas de Fabrico (GMP), obtendo, em 2009, certificação da FDA (*Food and Drug Administration*) para o desenvolvimento e produção de formas sólidas.<sup>5</sup>

Atualmente, a atividade da Bluepharma acompanha toda a cadeia de valor do medicamento, desde a investigação até ao mercado, contando com delegações internacionais e mais de setecentos colaboradores, o que, em 2019, lhe permitiu exportar 88 % da sua produção para mais de quarenta países.<sup>6</sup>

Em 2020, os compromissos de inclusão e de uso seguro do medicamento desta indústria tornaram-na pioneira no lançamento de embalagens de medicamentos para daltónicos, através do sistema de identificação *ColorADD*<sup>®</sup>. Uma das virtudes da Bluepharma é a visão orientada para o futuro, propulsora do plano de investimento *Bluepharma Acelera 2030*. Este projeto inclui a ampliação das instalações atuais em São Martinho do Bispo, bem como a construção de uma nova unidade para produção de formas farmacêuticas sólidas orais potentes, em Eiras, que estará concluído em 2022. Adicionalmente, este projeto prevê a construção do *Bluepharma Park* até 2030, o “maior parque tecnológico do cluster farmacêutico, a nível nacional”, em Cernache.<sup>7</sup>

## 2.1. Controlo de Qualidade – Laboratório de Microbiologia

O departamento de Controlo de Qualidade (CQ) é composto pelo Laboratório Físico e Químico e pelo laboratório de Microbiologia (LM), com a função comum de analisar princípios ativos, excipientes e formas farmacêuticas finais, e com o objetivo conjunto de monitorizar e assegurar os padrões de qualidade dos produtos fabricados, para garantir a sua segura comercialização. Ambos os laboratórios estão equipados com tecnologia de ponta e regem-se estreitamente por métodos farmacopeicos e protocolos internos – *Standard Operating Procedures* (SOPs), documentos internos detalhados com informação e instruções que auxiliam os colaboradores na execução de operações e na utilização de equipamentos, de forma a garantir que se atingem os *standards* de qualidade.

A Bluepharma centra a sua produção em formas sólidas e semissólidas não-estéreis para uso oral, como comprimidos e cápsulas. O LM coopera em várias vertentes, nomeadamente: (i) Estabilidades – controlo da qualidade microbiológica de lotes em testes de estabilidade, ex. em condições de envelhecimento acelerado; (ii) Desenvolvimento Analítico e Galénico – validação de métodos de análise microbiológica nas formulações desenvolvidas. Basicamente, o LM certifica-se que os produtos não possuem contaminações microbiológicas e, caso possuam, estas não ultrapassem os critérios de aceitação de acordo com as especificidades da Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.) e da *United States Pharmacopoeia* (USP).

Além da análise de produtos farmacêuticos, o LM é responsável pelo controlo de procedimentos essenciais no cumprimento das GMP, tais como a validação de limpeza de superfícies de máquinas, a análise da água purificada dos vários pontos da empresa dos quais esta provém e a monitorização do ar das salas limpas.

O LM é constituído por três salas: (i) sala de preparação de meios e esterilização, (ii) sala de manipulação, análise e incubação de amostras e (iii) sala de lavagem. A manipulação de amostras é realizada exclusivamente nas câmaras de fluxo laminar; existem três câmaras de dois tipos – uma câmara de fluxo horizontal, que protege os produtos e amostras aí manipulados; e duas câmaras de fluxo vertical, que protege não só os produtos e as amostras, mas também o operador. Existe um diferencial de pressão decrescente entre cada uma das salas do LM e em relação ao exterior, de modo a impedir a ocorrência de contaminações cruzadas, pelo que deverá ser respeitado o sentido unidirecional relativo ao circuito de materiais/produtos – do mais limpo para o mais sujo (“circuito de marcha em frente”).

Todas as salas são monitorizadas de forma bidirecional, relativamente às condições de temperatura e humidade relativa, de forma a assegurar que os valores se encontram dentro

dos requisitos, garantindo a boa conservação dos materiais e reagentes armazenados em cada sala.

O LM é um espaço de análise e de manipulação de microrganismos, onde existe possibilidade de exposição a amostras potencialmente contaminadas; deste modo, são necessárias medidas de segurança adaptadas a estas instalações. Na antecâmara do laboratório, são armazenadas batas bege – que diferem das batas de cor branca utilizadas nos restantes laboratórios –, obrigatórias para entrar no LM, e a sua remoção é imperativa ao sair do mesmo. Ainda no que concerne as regras de vestuário, é mandatório o uso de calçado de laboratório apropriado, de máscara de proteção e de luvas de látex ou nitrilo. Durante a manipulação de potentes, é necessária a utilização de luvas de nitrilo, manguitos, óculos de laboratório e semi-máscara de proteção.

A desinfeção do laboratório é crítica, existindo borrifadores de álcool etílico a 70 % em cada posto de operações, de uso obrigatório na limpeza das superfícies e espaços de trabalho antes e após cada manipulação; o desinfetante também deve ser utilizado reiteradamente pelo operador, sempre que manuseia meios de cultura, amostras e outros produtos. Após as análises e o uso do material, é crucial a sua descontaminação e esterilização no autoclave.

### **3. ANÁLISE SWOT**

A análise SWOT é estruturada em duas dimensões: a interna, na qual são avaliados os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*); e a externa, na qual são avaliadas as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*).<sup>8</sup>

#### **3.1. Pontos Fortes (*Strengths*)**

##### **3.1.1. Sessão de acolhimento e integração**

O primeiro contacto com a Bluepharma consistiu numa sessão de acolhimento, orientada pelo departamento dos Recursos Humanos. Esta dedicou-se à apresentação da indústria, incluindo a sua história, enquadramento no mercado do medicamento, evolução, funcionamento e perspetivas futuras. Decorreu, ainda, uma visita guiada às instalações da empresa, que possibilitou adquirir uma noção geral de onde está localizado cada departamento e quais as suas principais funções.

No final desta etapa, a tutora que me foi atribuída acompanhou-me até ao LM. Esta visita guiada já foi mais pormenorizada, dando-me a conhecer a equipa que eu iria integrar, as particularidades do laboratório e de cada sala que o constitui, as normas de segurança, o modo de funcionamento, os equipamentos e os objetivos e funções do controlo de qualidade microbiológica. Além do LM, a minha tutora ainda me familiarizou com as restantes instalações do edifício e apresentou a diversos colaboradores, nomeadamente à chefe do departamento de CQ e minha orientadora de estágio, Dra. Cláudia Gama.

Do meu ponto de vista, a apresentação e acompanhamento imediatos foram cruciais para obter uma visão global e integrada na Bluepharma.

##### **3.1.2. Espírito *BlueFamily***

No primeiro dia de estágio, é fornecido o material necessário para trabalho de escritório e teletrabalho, sendo disponibilizado um computador, uma mochila e auscultadores, bem como acesso ao portal interno da empresa e ao sistema de comunicação interna.

No meu caso, uma vez que estaria a operar num laboratório, foram-me concedidas duas batas bege do LM, duas batas brancas para possíveis deslocações a outros laboratórios do CQ, sapatos de laboratório, óculos e uma semi-máscara de proteção.

Desde o momento em que cheguei à Bluepharma, senti-me bem-vinda pelo espírito de equipa dos colaboradores, dentro e fora do LM. A minha adaptação foi facilitada pela empatia e disponibilidade de todos os membros da *BlueFamily*, que prontamente me ambientaram e criaram um lugar seguro para o esclarecimento de dúvidas. Com uma média de idades de trinta e três anos,<sup>9</sup> a Bluepharma é um espaço no qual estudantes em Estágio Curricular se sentem confortáveis e facilmente estabelecem relações interpessoais. Ao longo do meu percurso, o ambiente vivido na empresa foi um ponto bastante positivo e motivador.

### **3.1.3. Equipa do Laboratório de Microbiologia**

Devido à pandemia COVID-19 e em concordância com as recomendações e normas de segurança da Direção-Geral da Saúde (DGS), a Bluepharma dividiu a equipa do LM em dois turnos, com horários desfasados, com vista a minimizar o contacto entre colaboradores.

Um dos pontos mais positivos da minha experiência na Bluepharma foi a esplêndida integração que a equipa de Microbiologia me proporcionou. A contextualização prévia do laboratório, do seu contexto e das atividades nele desenvolvidas facilitaram o início do meu estágio. A disponibilidade constante para me ensinar, o acompanhamento e supervisão que recebi durante todos os processos e, posteriormente, a confiança em mim depositada para exercer a prática laboratorial foram cruciais durante o meu percurso, fornecendo-me as ferramentas necessárias para me tornar mais autónoma e confiante, algo que considero essencial para as minhas perspetivas profissionais.

### **3.1.4. Metodologia Kaizen**

A Bluepharma baseia a sua dinâmica laboral na metodologia *Kaizen*, ou seja, na melhoria contínua, com foco na otimização de processos, integração da equipa, diminuição dos custos e tempo associados, eliminação do desperdício e minimização do erro. Esta filosofia assenta no reconhecimento de falhas e/ou oportunidades de melhoria, estimulando a procura da sua resolução, através do estabelecimento de objetivos visíveis e metas alcançáveis, do planeamento do melhor método para os atingir, na verificação dos resultados e na implementação da solução.<sup>10</sup>

A aplicação da metodologia *Kaizen* no LM evidencia-se através das reuniões realizadas diariamente, com as equipas de cada turno. Estas reuniões fornecem a cada colaborador uma atualização sobre o trabalho que está a decorrer e desempenham uma função essencial na organização de tarefas, na delegação de funções e no controlo das necessidades do

laboratório. Em contexto de pandemia, esta intercomunicação revelou ser extremamente importante, em particular, na veiculação da informação entre turnos.

Paralelamente às reuniões *Kaizen*, é elaborado semanalmente um plano de trabalho, onde constam as tarefas prioritárias e estão atribuídas as funções diárias de cada membro da equipa, com vista a otimizar a concretização das responsabilidades e a satisfazer as necessidades da empresa.

A adoção desta filosofia é visível nos mais pequenos detalhes, nomeadamente na organização do escritório e dos posto de trabalho no laboratório: cada compartimento de arrumação está etiquetado com a identificação do que está armazenado no seu interior; cada equipamento tem anexado o respetivo *LogBook* – documento onde são registadas todas as operações realizadas –; devido à necessidade de desinfeção do operador e dos recipientes de amostras, cada local onde estas são manipuladas está provido de um borrifador com álcool a 70 %; encontram-se perto de cada balança todos os objetos necessários ao seu manuseamento. A mentalidade *Kaizen* aplica-se a todos os processos e envolve todos os membros de uma equipa, que colaboram para atingir o mesmo objetivo: a melhoria contínua.

### **3.1.5. Sistema de Comunicação Interna**

O bom funcionamento da Bluepharma é assegurado pela harmonia entre todos os departamentos e, para este efeito, garante a existência das ferramentas necessárias para a comunicação. Estas ferramentas são restritas aos colaboradores da empresa e incluem o *Cisco Jabber*<sup>®</sup>, o *Microsoft Teams*<sup>®</sup> e o *SharePoint*.

O *Cisco Jabber*<sup>®</sup> permite a comunicação entre colaboradores, através de mensagens e chamadas; após adoção do *Microsoft Teams*<sup>®</sup>, este sistema informático tornou-se obsoleto.

O *Microsoft Teams*<sup>®</sup> ganhou popularidade durante a pandemia COVID-19, graças às vantagens que oferece. Este *software* permite enviar mensagens instantâneas, fazer chamadas de voz e videochamadas, criar salas privadas, úteis para facilitar o contacto entre turnos do mesmo departamento, e ainda agendar reuniões, nomeadamente para a participação em formações internas.

O *SharePoint* – Portal Interno da Bluepharma permite que os colaboradores tenham acesso a todas as informações internas partilhadas na plataforma. Este portal exhibe artigos e notícias publicados focando a empresa, novos projetos, eventos, aniversários próximos dos colaboradores e ementa da cantina. Adicionalmente, apresenta atalhos para aceder a várias plataformas: *ServiceDesk* – serviço que permite fazer pedidos e reportar falhas ou problemas

ao departamento de Informática e ao departamento de Segurança e Saúde no Trabalho –, *Success Factors* – plataforma de formação e aprendizagem – e ainda *Veeva Vault* – portal de gestão e acesso a documentos do departamento.

Todas as plataformas funcionam paralelamente e de forma bastante intuitiva, com o objetivo de facilitar a comunicação entre colaboradores, com vista a promover uma otimização do trabalho desenvolvido.

### **3.1.6. Plano de estágio**

O meu Estágio Curricular foi previamente delineado pela Dra. Cláudia Gama, chefe do departamento de CQ, pela Ana Paula Reis, responsável pelo LM, e pela Marta Madeira, minha tutora. O plano de estágio seguiu uma linha condutora lógica, garantindo a minha observação ou participação em todas as atividades realizadas no LM e, simultaneamente, assegurando que existia uma evolução dos meus conhecimentos teóricos e práticos. Considero o meu acompanhamento por três profissionais tão competentes um ponto bastante positivo, uma vez que possibilitou uma acessível revisão deste plano durante o progresso do meu estágio e salvaguardou a minha adaptação, viabilizando qualquer alteração necessária.

O meu estágio iniciou com uma abordagem teórica, através da consulta e interpretação de SOPs e de capítulos da Ph. Eur. e da USP, com vista a obter os conhecimentos teóricos necessários para executar os processos inerentes ao LM, mas também para calibrar e/ou utilizar os vários equipamentos presentes no laboratório, tais como balanças (Fig. 1), potenciómetro, sonda de temperatura, banhos de água, autoclaves, estufas de incubação e câmaras de fluxo laminar. Esta preparação teórica permitiu a minha integração em todas as atividades diárias no laboratório, desde o funcionamento dos equipamentos à análise microbiológica, o que contribuiu para a minha preparação prática, tornando-me mais confiante e autónoma.

Posteriormente, enveredei numa fase observacional, durante a qual acompanhava o Bruno Rama na preparação dos meios de cultura e a Marta Madeira ou o João Martins nos processos de análise microbiológica, desde a pesagem da amostra até à análise de resultados. Durante esta etapa, observei as técnicas utilizadas, esclareci diversas dúvidas e fui alertada para vários pormenores a ter em conta durante os vários procedimentos.

Finalmente, dediquei-me à parte prática, tendo a oportunidade de executar os vários processos descritos abaixo, sempre sob supervisão e orientação de um(a) analista.

De um modo geral, as componentes teórica, observacional e prática constituíram pontos deveras positivos na minha formação, através da consolidação e aprimoramento de conhecimentos adquiridos em unidades curriculares do MICF, como Microbiologia Geral e Bacteriologia e Análises Bacteriológicas, mas também através da aprendizagem e adaptação a métodos e técnicas desconhecidas até à data. Todas as vertentes foram alvo de valores como disciplina, rigor e assertividade exímios, o que constituiu uma enorme vantagem na minha formação e no sucesso do meu Estágio Curricular.

### **3.1.6.1. Preparação e controlo de meios de cultura**

Os meios de cultura são preparados a partir de pós desidratados, aos quais é adicionada água purificada e, em determinados meios, são ainda adicionados suplementos específicos. Os meios são preparados de acordo com o protocolo associado, por exemplo, sob a forma de geloses ou caldos e, nestes casos, distribuídos em placas de Petri ou balões de Erlenmeyer, respetivamente. De seguida, são controladas as suas propriedades nutritivas, seletivas e de esterilidade.

As propriedades nutritivas e seletivas são controladas através da inoculação de microrganismos-padrão no meio de cultura a avaliar. Esta inoculação é realizada através de discos liofilizados de microrganismos-padrão ou de uma subcultura dos mesmos (até um limite máximo de cinco passagens), em gelose com propriedades nutritivas, mas não seletivas – o Agar de Caseína e Soja (CSA) é utilizado para bactérias mesófilas e o Agar de Dextrose-Sabouraud (SDA) para fungos e leveduras, capazes de crescer em condições aeróbicas. Posteriormente, são preparados os inóculos em Caldo de Caseína e Soja (CSB), para a promoção de um crescimento exponencial. Finalmente, são preparadas as diluições dos microrganismos-alvo em Solução Peptona-Tamponada de Cloreto de Sódio (NAPP). Este processo inclui uma avaliação paralela de um controlo positivo – efetuado num lote de meio de cultura previamente controlado e aprovado, com o objetivo de determinar o número de Unidades Formadoras de Colónias (UFC) expectável – e de um controlo negativo – meio de cultura sem microrganismo, que visa confirmar que, na ausência de inoculação com microrganismo-padrão, não se observa crescimento de colónias, garantindo que o processo de esterilização foi eficaz e que não serão reportados falsos-positivos. (Fig. 2)

### 3.1.6.2. Análise microbiológica de amostras

Esta análise decorre diariamente no LM, tendo como alvo excipientes, princípios ativos e produtos semiacabados. É dos processos mais importantes, pois atesta a conformidade da qualidade e segurança microbiológicas de amostras representativas de um lote.

A análise inicia-se com a pesagem de 10 g de amostra para balão de Erlenmeyer contendo 100 mL de NAPP pH 7.0, com função diluente, assegurando a solubilidade da amostra para a etapa seguinte. De acordo com o protocolo existente especificamente para cada amostra, podem ser precisas diluições subsequentes. As diluições necessárias são previamente validadas, como descrito em 3.1.6.5. *Validação de métodos analíticos*.

A análise microbiológica propriamente dita pode ser realizada através de ensaios quantitativos e qualitativos, dependentes da natureza da amostra, da forma farmacêutica e da via de administração. Os ensaios quantitativos, mais especificamente, métodos de enumeração, consistem na pesquisa de *Total Aerobic Microbial Count* (TAMC) e de *Total Yeast and Mold Count* (TYMC), através do método de sementeira em placa (Fig. 3) ou de filtração por membrana. Para a pesquisa de TAMC, é utilizado o meio de crescimento CSA e para a pesquisa de TYMC é usado SDA. Todas as amostras são analisadas em duplicado, para cada meio e para cada fator de diluição. Os resultados de TAMC e de TYMC devem obedecer a um limite específico.<sup>11,12</sup>

Os ensaios qualitativos consistem na pesquisa de microrganismos específicos, de acordo com as condições especificadas nas monografias da Ph. Eur. e da USP, nomeadamente no que concerne o meio de cultura e as suas propriedades. Por exemplo, na pesquisa de *Escherichia coli*, a amostra deve ser inoculada em placas contendo agar de MacConkey, incubadas durante 18 a 72 horas, a uma temperatura entre 30 °C e 35 °C. O agar de MacConkey é um meio diferencial, utilizado para detetar bactérias de Gram negativo fermentadoras de lactose, tais como a *E. coli*; na presença destes microrganismos, ocorre acidificação do meio e consequente alteração da sua cor, de vermelho para amarelo. Após o período de incubação, o crescimento de colónias indica a possível presença de *E. coli*, que apenas será confirmada através de ensaios de identificação.<sup>13,14</sup>

### 3.1.6.3. Diferenciação e identificação de microrganismos

A identificação de microrganismos requer o isolamento de uma cultura pura, a partir de uma população heterogénea – geralmente, numa amostra contaminada (Fig. 4) –, envolvendo técnicas de isolamento de colónias, tais como o esgotamento em placa. Este método possibilita

a obtenção de colónias individualizadas e separadas, teoricamente correspondentes a uma cultura pura de um microrganismo particular.

Inicialmente, é efetuado o isolamento bacteriano, preferencialmente em meios de cultura não-seletivos, como CSA, que originam colónias incolores ou amareladas, facilitando a observação de possíveis reações bioquímicas. De seguida, efetua-se a caracterização celular e morfológica: (i) exame macroscópico – observação de características morfológicas, como forma, tamanho, textura, cor ou pigmentação e estrutura; (ii) exame microscópico – análise do tipo de microrganismo (bactéria, fungo ou levedura) e da sua morfologia (coco, bacilo ou cocobacilo); (iii) técnicas de coloração – diferenciação da estrutura celular interna e/ou externa, ao tingir a célula com corante, ex. coloração de Gram. Posteriormente, são analisadas as características bioquímicas, através de testes da L-alanina-aminopeptidase (LAAP), oxidase, catalase (Fig. 6) e coagulase. Através dos resultados de todos os parâmetros acima referidos, a gama de microrganismos passíveis de estarem presentes torna-se mais estreita, permitindo a escolha do sistema de identificação mais correto; geralmente, são utilizadas galerias, ex. *API*<sup>®</sup> *Staph* (Fig. 5), para identificação da espécie de estafilococos.<sup>11,12,13,14</sup>

#### **3.1.6.4. Análise da água purificada**

A água purificada possui extrema importância e é imprescindível ao funcionamento de uma IF, uma vez que é utilizada como matéria-prima, solvente e agente de limpeza, durante o fabrico de produtos farmacêuticos. Cada indústria deve depender de sistemas de purificação de água apropriados e em conformidade com a qualidade requerida, particularmente no que respeita o armazenamento e distribuição de água purificada.

A análise da água purificada fundamenta-se no método de filtração por membrana, sendo avaliado apenas um parâmetro quantitativo – a pesquisa de microrganismos totais. O procedimento é realizado em câmara de fluxo laminar. O procedimento é iniciado numa rampa de filtração (Fig. 7), com a filtração de 5 mL de cada amostra de água purificada numa membrana estéril com diâmetro de poro de 0.45 µm. Depois, a membrana é incubada em agar *Reasoner's 2A (R2A)* – um meio de cultura não-seletivo, com elevado teor de água e baixo teor em nutrientes –, durante 5 a 7 dias, a uma temperatura entre 30 °C e 35 °C. Após incubação, é realizada a contagem de colónias, em UFC/mL. As características do meio, associadas ao longo período de incubação, mimetizam as condições adversas encontradas nos sistemas de água purificada, o que promove a deteção de microrganismos.<sup>15</sup>

### **3.1.6.5. Validação de métodos analíticos**

O desenvolvimento de formulações pelo departamento de Desenvolvimento Analítico e Galénico requer a validação dos respetivos métodos de análise microbiológica pelo LM. A validação analítica tem como objetivo a verificação da adequabilidade do método na deteção de microrganismos em cada produto específico. Este princípio baseia-se na contaminação da amostra em estudo com microrganismos-padrão, de modo a garantir que o método analítico é capaz de detetar possíveis contaminações microbiológicas.

A validação de métodos contempla diferentes estratégias de análise, nomeadamente o método de sementeira em placa e o método de filtração por membrana. O método de sementeira em placa testa um máximo de três diferentes diluições da amostra (1:10, 1:100 e 1:1000), para garantir a obtenção de um resultado viável – aquando da avaliação dos resultados, é considerada a menor diluição com taxas de recuperação de microrganismos na presença de produto entre 50 % e 200 % do valor do controlo positivo. O método de filtração por membrana apenas é testado quando nenhuma das diluições previamente descritas permite observar crescimento de microrganismos na presença de amostra.

Em ambos os métodos, é preparado um controlo negativo – constituído apenas pelo meio de cultura e pelo solvente (sem amostra e sem microrganismo), com vista a garantir que qualquer deteção de contaminação se deve apenas à sua introdução no processo – e um controlo positivo – constituído pela suspensão do microrganismo no meio de cultura e pelo solvente, com o objetivo de assegurar a viabilidade dos microrganismos-padrão utilizados.

## **3.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)**

### **3.2.1. Métodos de análise**

A análise microbiológica realizada no LM inclui apenas ensaios quantitativos – pesquisa de TAMC e TYMC – e qualitativos – deteção de microrganismos específicos. Estes métodos convencionais, descritos na Ph. Eur. e na USP, são pouco automatizados, não representando a realidade atual da pesquisa e identificação de microrganismos, que conta com atualizações metodológicas e tecnologia vanguardista. A impossibilidade de contacto com métodos mais recentes limitou a minha aquisição de competências laboratoriais.

### **3.2.2. Registos e documentação**

A Bluepharma é uma indústria de renome graças à qualidade dos seus serviços e de cada etapa que os produtos percorrem. Com o intuito de garantir a qualidade e o cumprimento das SOPs e das GMP, é essencial que todas as atividades realizadas no laboratório – e em qualquer posto – sejam registadas de forma clara e explícita e devidamente datadas e rubricadas, em documentos para este efeito: os *LogBooks*. Após o preenchimento total de um *LogBook*, este é verificado e arquivado.

Este processo apresenta relevância extrema, na medida em que assegura um nível de trabalho proficiente, comprova o respeito pelas SOPs e pelas GMP e ainda minimiza o erro. Apesar da importância destes registos, o preenchimento da documentação prejudica a realização de análises e o lançamento de resultados, constituindo um obstáculo à agilidade e dinâmica de trabalho. É pertinente mencionar, ainda, que as informações que constam nestes documentos são replicadas inúmeras vezes, o que, em última instância, compromete o cumprimento das GMP, já que potencia e agrava a probabilidade de ocorrência de erros de transcrição. Na minha opinião, seria fundamental investir em métodos mais automatizados para o registo de toda esta informação, por exemplo, através de sistemas com códigos de barras.

### **3.3. Oportunidades (*Opportunities*)**

#### **3.3.1. Formação contínua**

A Bluepharma garantiu-me, ao longo do estágio, uma formação contínua, prezando o conhecimento dos colaboradores sobre a empresa, a regulamentação que esta cumpre e os diversos departamentos que a constituem. Inicialmente, as sessões de formação *online* apresentavam um carácter mais geral, designadamente no âmbito de Ambiente, Saúde e Segurança, Garantia de Qualidade, GMP, Farmacovigilância, Assuntos Regulamentares, Melhoria Contínua e Sistemas Informáticos. No decurso do estágio, foi-me possível participar em formações, tanto *online* como presenciais, mais específicas ao departamento onde me incluía, relativas, por exemplo, a boas práticas de laboratório. Posteriormente à maioria das formações, o colaborador realiza um pequeno exame, com vista a assegurar que assimilou a informação e, em caso de necessidade, poderá agendar uma sessão de esclarecimento.

A formação contínua representou, não só uma vantagem na atualização constante dos meus conhecimentos e na melhoria do meu desempenho prático, mas também uma

oportunidade de contactar com outros departamentos e de compreender o funcionamento da empresa como um todo.

### **3.3.2. Contacto com mercado internacional**

A Bluepharma é uma empresa extremamente ativa no mercado de exportação, o que lhe garante uma ligação de confiança com clientes internacionais e um reconhecimento de excelência a nível mundial.

A produção de formas farmacêuticas para exportação obriga a adaptação de processos de fabrico, métodos de análise e parâmetros de aceitação, de forma a atender às condições de cada cliente. O LM segue as especificações da Ph. Eur. e da USP, o que permite a satisfação dos critérios requeridos para a comercialização dos medicamentos, tanto na União Europeia, como nos Estados Unidos da América, respetivamente.

A diversidade de mercado da Bluepharma é acompanhada por critérios dispares que devem ser satisfeitos, o que me permitiu contactar com diferentes procedimentos e métodos de análise. Além de este ponto ter sido crucial na minha perceção da IF a nível internacional, também contribuiu para a versatilidade da minha formação e para aprimorar a minha adaptabilidade no exercício prático.

### **3.3.3. Auditorias**

A Bluepharma é uma empresa certificada, o que implica, naturalmente, que seja alvo de auditorias, tanto internas, como externas. Esta ferramenta é utilizada por entidades reguladoras, tais como a FDA e o INFARMED, I.P., ou por clientes, com o objetivo primordial de atestar que a empresa cumpre com o plano de qualidade a que se propõe, verificando a conformidade dos procedimentos conduzidos em cada setor e a eficácia, segurança e qualidade dos produtos farmacêuticos que fabrica.

Apesar de não ter assistido a nenhuma auditoria no LM, devido às normas de segurança impostas pela DGS face à evolução da COVID-19, tive a oportunidade de aprender sobre a importância deste processo, cuja conceção se tornou mais clara na minha mente.

Face à regularidade de auditorias, a equipa supriu-me das ferramentas ideais durante o meu percurso, tendo por base valores de rigor e profissionalismo constantes, o que me motivou a operar com um elevado grau de qualidade, visando um trabalho exímio e, por conseguinte, uma melhoria dos meus conhecimentos e das minhas competências práticas.

### **3.4. Ameaças (*Threats*)**

#### **3.4.1. Pandemia COVID-19**

A pandemia COVID-19 em Portugal estabeleceu mudanças a todos os níveis do nosso quotidiano e renovou a realidade profissional à qual a sociedade estava acomodada. As normas de segurança recomendadas pela DGS foram rigorosamente implementadas pela Bluepharma, através da instituição de teletrabalho e da distribuição dos colaboradores em turnos desfasados, particularmente nos departamentos com componente laboratorial.

O início do meu estágio não consistiu numa mudança, mas sim numa realidade já adaptada ao impacto do coronavírus na empresa. Com a divisão da equipa do LM em dois turnos, perdi a oportunidade de partilhar conhecimentos e experiências com os restantes colaboradores, o que poderia ser útil na complementação da minha aprendizagem.

A Bluepharma destaca-se pelo espírito de equipa e companheirismo, criando diversas oportunidades de *team building*, com o objetivo de promover a integração dos colaboradores e fortalecer as relações sociais entre eles. A pandemia COVID-19 impossibilitou eventos como o *BlueFun* – realizado anualmente, em ambiente informal, para celebrar as conquistas, projetos e cooperação – e o *Brunch with the CEO* – convívio com o presidente da Bluepharma, Dr. Paulo Barradas Rebelo. A impossibilidade de participar nestes eventos ameaçou o estabelecimento de ligações com outros colaboradores, a nível social e a nível de partilha de conhecimentos e fomentação da minha aprendizagem, sobretudo, relativamente a outros setores.

O coronavírus também afetou a formação interna, uma vez que apenas formações de laboratório de carácter prático imprescindível eram conduzidas em regime presencial, naturalmente com restrições no número de formandos. Apesar de se tornar clara a facilidade com que se podem realizar reuniões por via remota, através das tecnologias e *software* ao nosso dispor, sinto que o meu contacto com os colaboradores, as instalações e a dinâmica de outros departamentos foi comprometido, o que prejudicou a minha perceção da diversidade de atividades executadas na empresa como um todo.

#### **3.4.2. Formas farmacêuticas alvo de avaliação microbiológica**

A Bluepharma foca a sua atividade na preparação de formas farmacêuticas sólidas e semissólidas não-estéreis para uso oral, mais especificamente, comprimidos e cápsulas. O projeto *Inject4Pain* é um exemplo da ambição desta indústria em renovar-se e diferenciar-se, com o desenvolvimento de injetáveis complexos e, também, com a participação no processo de produção de vacinas contra a COVID-19.<sup>16,17</sup>

Apesar das perspectivas futuras da Bluepharma em abranger um maior leque de formas farmacêuticas, gostaria que estas tivessem sido enquadradas no meu Estágio Curricular, uma vez que a sua produção e, conseqüentemente, a sua análise são inevitavelmente diferentes. Assim, não tive a oportunidade de contactar com a análise de outras formas farmacêuticas, o que teria sido enriquecedor para a minha experiência enquanto estagiária e, a longo prazo, para a minha formação profissional.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização do Estágio Curricular na Bluepharma possibilitou o meu primeiro contacto com o dia-a-dia do farmacêutico na Indústria Farmacêutica, promovendo a minha compreensão sobre o ciclo do medicamento na vertente industrial. Esta empresa de renome internacional pauta-se diariamente por valores como profissionalismo, rigor, diligência, união e qualidade, o que a torna um exemplo num mundo farmacêutico em constante inovação. Todos estes fatores me motivaram a escolher a Bluepharma e, também, todos estes fatores me fazem sentir privilegiada por ter sido tão bem acolhida nesta “casa”.

Os conhecimentos adquiridos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas revelaram-se úteis nas componentes teórica e prática, devido à multidisciplinaridade e abrangência do plano de estudos. Foi-me possível comprovar que os cinco anos de formação do curso me prepararam eximamente, em particular, para a prática laboratorial, tão importante durante o meu percurso no Laboratório de Microbiologia.

A minha integração no Laboratório de Microbiologia foi proporcionada por uma equipa de excelência que, durante o meu percurso, me incutiu os conhecimentos e me forneceu as ferramentas necessárias para compreender e realizar todas as atividades desenvolvidas no laboratório, acompanhando-me e esclarecendo-me. Pelas razões descritas ao longo deste relatório, posso afirmar com confiança que esta experiência foi deveras enriquecedora, pela notável aprendizagem que recebi, pela oportunidade de aprimorar aptidões previamente adquiridas e, ainda, pelos valores basilares da Bluepharma, que me acompanharão no meu futuro.

Concluo este Estágio Curricular orgulhosa e consciente de que o objetivo foi cumprido, uma vez que contribuiu para o meu crescimento pessoal e profissional. Sinto-me excecionalmente grata a toda a *BlueFamily* mas, particularmente, deixo o meu profundo agradecimento à equipa de Microbiologia – Marta, Ana Paula, João e Bruno, obrigada pela vossa disponibilidade, competência e empenho e obrigada por me acolherem com tanto carinho.

## 5. BIBLIOGRAFIA

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Indústria Farmacêutica** [Consultado a 20 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/industria-farmaceutica>
2. BLUEPHARMA - **História** [Consultado a 22 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/about-history.php>
3. BLUEPHARMA - **Quem somos** [Consultado a 22 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>
4. BLUEPHARMA - **Missão, Visão e Valores** [Consultado a 22 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/about-mvv.php>
5. BLUEPHARMA - **Cultura de Qualidade** [Consultado a 22 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/about-quality.php>
6. BLUEPHARMA - **Grupo Bluepharma** [Consultado a 22 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>
7. BLUEPHARMA - **Notícias | Bluepharma vai ter o maior parque farmacêutico a nível nacional** [Consultado a 25 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/communication-news.php>
8. LEIGH, Doug - SWOT Analysis. **Handbook of Improving Performance in the Workplace**. (2010) 115–140.
9. BLUEPHARMA - **Carreiras** [Consultado a 18 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/careers/>
10. SINGH, Jagdeep; SINGH, Harwinder - Kaizen Philosophy: A Review of Literature. **ICFAI Journal of Operations Management**. (2009) 51–72.
11. COUNCIL OF EUROPE - 2.6.12. Examination of Non-Sterile Products: Microbial Enumeration Tests. **European Pharmacopoeia 10.3**. (2021).
12. USP - Chapter <61> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Tests. **United States Pharmacopoeia 39 - National Formulary 34**. (2016).
13. COUNCIL OF EUROPE - 2.6.13. Examination of Non-Sterile Products: Test for Specified Micro-organisms. **European Pharmacopoeia 10.3**. (2021).

14. USP - Chapter <62> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Tests for Specified Microorganisms. **United States Pharmacopoeia 39 - National Formulary 34.** (2016).
15. USP - Chapter <1231> Water for Pharmaceutical Purposes. **United States Pharmacopoeia 39 - National Formulary 34.** (2016).
16. BLUEPHARMA - **Inject4Pain** [Consultado a 21 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/P2020-Inject4Pain.php>
17. BLUEPHARMA - **Notícias | Bluepharma entre as sete unidades nacionais a receber autorização da Comissão Europeia para o processo de produção das vacinas anticovid-19** [Consultado a 21 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/communication-news.php>

## 6. ANEXOS



Fig. 1 | Balança Mettler Toledo®.  
(Fonte: autoria própria)



Fig. 2 | Controle de meios de cultura.  
Inoculação de CSA com *Bacillus subtilis*.  
(Fonte: autoria própria)

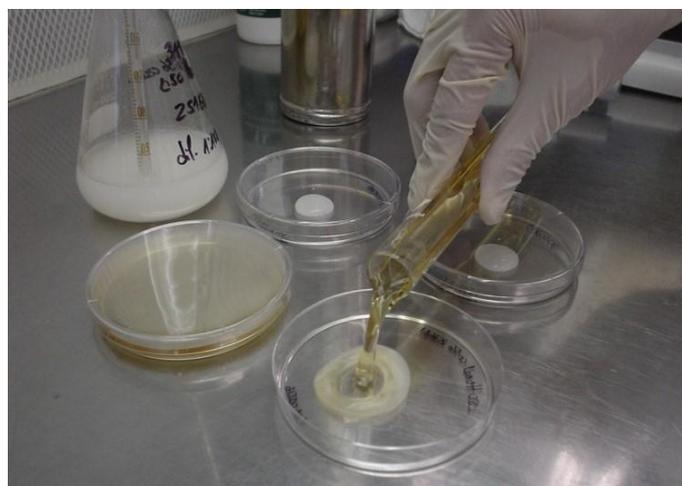


Fig. 3 | Método de sementeira em placa.  
(Fonte: autoria de Ana Paula Reis)



Fig. 4 | Contaminação de amostra em *Mannitol Salt Agar* (MSA).  
(Fonte: autoria própria)

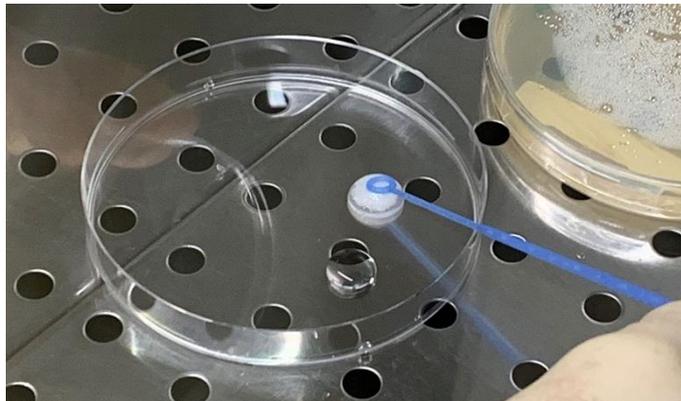


Fig. 6 | Teste da catalase positivo.  
(Fonte: autoria própria)



Fig. 5 | Galeria API® *Staph.*  
(Fonte: autoria própria)

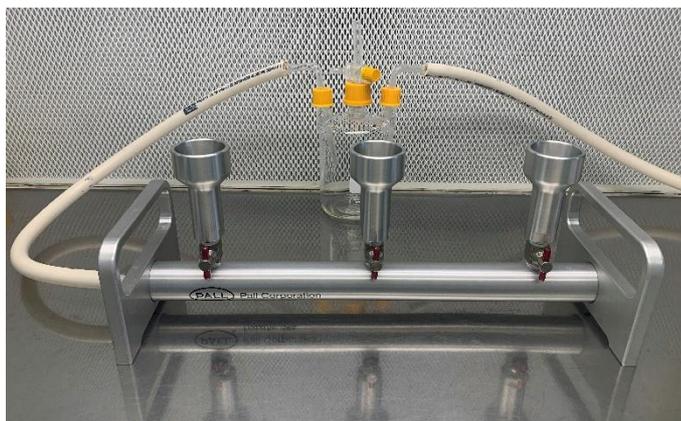


Fig. 7 | Rampa de filtração.  
(Fonte: autoria própria)

## **PARTE III**

Monografia

**“Atividade antibacteriana do arando vermelho face a  
infecções do trato urinário causadas por *Escherichia coli*”**

## Índice de Figuras

<b>Fig. 1</b>   Bagas de <i>Vaccinium macrocarpon</i> .....	70
<b>Fig. 2</b>   Ligações tipo A e tipo B de proantocianidinas.....	71
<b>Fig. 3</b>   Proposta de mecanismo de ação anti-adesivo do arando vermelho em infecções urinárias causadas por <i>Escherichia coli</i> uropatogénica .....	73

## **Lista de Abreviaturas**

CNFI – Fator necrotizante citotóxico tipo I (do inglês, *Cytotoxic Necrotising Factor type I*)

ExPEC – *Escherichia coli* patogénica extraintestinal

FV – Fator de virulência

HGT – Transferência horizontal de genes (do inglês, *Horizontal Gene Transfer*)

IBC – Comunidade bacteriana intracelular (do inglês, *Intracellular Bacterial Community*)

ITU – Infecção do trato urinário

LPS – Lipopolissacarídeo

MGEs – Elementos genéticos móveis (do inglês, *Mobile Genetic Elements*)

PABA – Ácido *p*-aminobenzoico

PACs – Proantocianidinas

PAI – Ilha de patogenicidade

QIR – Reservatório intracelular quiescente (do inglês, *Quiescent Intracellular Reservoir*)

rITU – Infecção do trato urinário recorrente

TGI – Trato gastrointestinal

THP – Proteína Tamm-Horsfall (do inglês, *Tamm-Horsfall Protein*)

TLR4 – Recetor *Toll-like 4*

TMP-SMX – Trimetoprim/Sulfametoxazol

UFC – Unidades formadoras de colónias

UPEC – *Escherichia coli* uropatogénica

XDR – Extensivamente resistentes a fármacos (do inglês, *Extensively Drug-Resistant*)

## Resumo

O arando vermelho (*Vaccinium macrocarpon*) é uma baga rica em compostos fenólicos, particularmente, proantocianidinas, que demonstram efeitos benéficos face a infecções do trato urinário (ITUs), a segunda infecção bacteriana mais prevalente a nível mundial. O principal agente patogénico das ITUs é a *Escherichia coli*, mais concretamente, a *E. coli* uropatogénica. As ITUs são convencionalmente tratadas, e até mesmo prevenidas, recorrendo a antibioterapia. Esta abordagem conduz à emergência e ao aumento de resistência microbiana aos antibióticos, um problema global, cada vez mais grave. Assim, são investigadas alternativas terapêuticas para a profilaxia e tratamento de ITUs, recorrendo a produtos naturais, como o arando vermelho. O seu papel na inibição da adesão de *E. coli* ao urotélio tem sido estudado de forma mais aprofundada e têm sido propostos outros mecanismos de ação para as suas propriedades antibacterianas. São expectáveis progressos adicionais na obtenção de uma formulação ótima padronizada.

**Palavras-chave:** Infecção do trato urinário; ITUs; *Escherichia coli* uropatogénica; UPEC; arando vermelho; atividade anti-adesiva; compostos fenólicos.

## **Abstract**

Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) is a rich source of phenolic compounds, particularly proanthocyanidins, which display beneficial effects against urinary tract infections (UTIs), the second most prevalent bacterial infection worldwide. UTIs' most common pathogen is *Escherichia coli*, specifically uropathogenic *E. coli*. UTIs are conventionally treated, and even prevented, through antibiotherapy. This approach leads to the emergence and increase of antibiotic resistance, an increasingly serious global problem. Alternative therapeutic strategies are investigated for prophylaxis and treatment against UTIs, using natural products such as cranberries. Its role in inhibiting *E. coli*'s adhesion to the host's urothelium has been deeply studied and other mechanisms have been proposed to explain its antibacterial properties. Further progress is expected to achieve an optimal standardized formulation.

**Keywords:** Urinary tract infections; UTIs; uropathogenic *Escherichia coli*; UPEC; cranberry; antiadhesive activity; phenolic compounds.

## I. INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITU) constituem a segunda infecção bacteriana mais comum a nível mundial, após as infecções do trato respiratório.<sup>1</sup> A incidência destas infecções em humanos é maior na faixa dos 20 anos e após os 85. O risco de contração de ITUs é significativamente mais alto no sexo feminino, que apresenta uma taxa de recorrência de cerca de 40 %. São expectáveis recorrências, principalmente em jovens adultas, podendo ser causadas pelo mesmo microrganismo ou não.<sup>2</sup>

Os sinais e sintomas de ITUs diferem de acordo com o local anatómico da infecção. A infecção do trato urinário inferior – cistite – afeta a bexiga e é caracterizada por dor e ardor na uretra durante a micção e necessidade frequente e urgente de urinar. A infecção pode ascender até aos rins, originando uma infecção do trato urinário superior – pielonefrite – caracterizada pela inflamação da pélvis e do parênquima renal, que provoca febre e dor nos flancos, associados a disúria e elevada urgência e frequência de micção.<sup>2,3</sup>

*Escherichia coli* é o agente etiológico mais comum da maioria das infecções. Várias estirpes de *Escherichia coli* uropatogénica (UPEC) apresentam inúmeros fatores de virulência, que aumentam a capacidade de invasão e adesão da própria bactéria às células uroepiteliais, causando doença.<sup>1,3</sup>

Os antibióticos constituem a terapêutica convencional para a maioria das infecções bacterianas. Contudo, a emergência de resistência a fármacos antibacterianos é um desafio crucial nos cuidados de saúde do século XXI. Face a esta crise, são necessárias alternativas terapêuticas para combater infecções causadas por microrganismos extensivamente resistentes, particularmente bactérias Gram-negativas, tais como UPEC.<sup>4</sup>

Para contornar a prevalência da resistência de uropatogénios a agentes antimicrobianos, o interesse em outras abordagens tem sido crescente.<sup>3</sup> A investigação de produtos fitoterápicos providencia uma alternativa viável para a prevenção e tratamento de ITUs. Um dos compostos mais estudados é o arando vermelho, do inglês *cranberry* (*Vaccinium macrocarpon*), recomendado na profilaxia e alívio de sintomas deste tipo de infecção.<sup>5</sup>

## **2. INFEÇÕES DO TRATO URINÁRIO**

### **2.1. Anatomofisiologia do trato urinário**

O trato urinário divide-se em duas porções – a superior, constituída pelos rins e ureteres, e a inferior, composta pela bexiga e uretra.<sup>6</sup> Globalmente, este sistema compreende um conjunto de mecanismos fisiológicos cuja principal função é transportar, armazenar e eliminar urina; assim, assegura a excreção de metabolitos e resíduos tóxicos.<sup>7</sup>

Em circunstâncias normais, a esterilidade deste aparelho é mantida através do esvaziamento completo da bexiga e do fluxo unidirecional de urina, que consiste no transporte de urina dos rins para a bexiga, através dos ureteres, e da bexiga para o exterior, através da uretra.<sup>8</sup>

A uretra masculina mede entre 18 e 20 cm, enquanto a feminina apresenta cerca de 4 cm de comprimento.<sup>9</sup> Adicionalmente à posse de uma uretra mais curta, a maior predisposição de mulheres a ITUs pode ser explicada pela proximidade deste canal ao ânus, que permite contaminação fecal e a colonização por potenciais patogénios, como UPEC.<sup>6</sup>

### **2.2. Fisiopatologia das ITUs**

As ITUs são provocadas pela debilidade das defesas do hospedeiro, quando esta advém de uma interação entre os fatores de virulência de uma bactéria e o trato urinário.<sup>10</sup>

Clinicamente, as ITUs não-complicadas afetam indivíduos saudáveis com um trato urinário estrutural e funcionalmente normal, sem comorbidades relevantes associadas; em geral, estão limitadas a mulheres adultas que não se encontrem grávidas.<sup>1,11</sup>

As ITUs complicadas advêm da presença de fatores de predisposição a infeções persistentes e recorrentes: disfunções metabólicas (ex. diabetes mellitus), alterações estruturais (ex. abscessos renais) e/ou funcionais (ex. retenção urinária causada por doença neurológica); resposta imune comprometida (ex. doentes transplantados); e contacto com corpos estranhos (ex. cateter permanente). Adicionalmente, infeções em crianças, mulheres grávidas, homens e doentes hospitalizados devem assumir-se como complicadas. Nestas situações, a taxa de resistência a agentes antimicrobianos aumenta significativamente, bem como a probabilidade de falha terapêutica, o que induz o risco de recorrência.<sup>3,6</sup>

Recorrência é definida como pelo menos 3 episódios de infeção num período de 12 meses ou pelo menos 2 episódios no período de 6 meses. Uma ITU recorrente (rITU) categoriza-se como recidiva – provocada pelo mesmo microrganismo, que persistiu no trato

urinário – ou como reinfeção – causada por um microrganismo distinto do responsável pela infecção anterior.<sup>12</sup>

A maioria dos patógenos causadores de ITUs não-complicadas tem origem no cólon. A partir da microbiota rectal, bactérias como *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae* colonizam as zonas perineal, periuretral e vaginal, de onde ascendem até à bexiga, causando cistite. Uma vez na bexiga, se a infecção não for tratada, estes microrganismos podem multiplicar-se e atingir o parênquima renal, através dos ureteres, estabelecendo uma infecção secundária, no trato urinário superior.<sup>6,10</sup> Após a fase de colonização, sucede-se a adesão bacteriana ao urotélio, o que assegura resistência ao fluxo hidrodinâmico da urina. A patogénese de ITUs complicadas é em tudo semelhante, exceto no passo inicial: patógenos como *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus mirabilis* proliferam a partir de um cateter ou de um cálculo renal ou são retidos no trato urinário devido a obstrução do mesmo.<sup>2</sup>

As ITUs são causadas, predominantemente, por bactérias. Apesar de bactérias Gram-positivas, como *Staphylococcus aureus*, *S. saprophyticus* e *Streptococcus agalactiae*, poderem originar este tipo de infecção, o principal agente etiológico é UPEC, uma estirpe de *E. coli*. As estirpes uropatogénicas de *E. coli* dispõem de diversos fatores de virulência, que auxiliam na adesão e invasão do trato urinário.<sup>10</sup>

### 2.3. Caracterização clínica

Cistite define-se como uma infecção da bexiga e representa a forma mais comum de expressão de uma ITU. Apresenta-se, geralmente, por sintomas como disúria (micção dolorosa com sensação de ardor), micção mais frequente e urgente, hematúria (presença de glóbulos vermelhos na urina), dor supra-púbica e urina turva e/ou com odor desagradável. Podem ocorrer sintomas sistémicos como náuseas e febre.<sup>5</sup> O diagnóstico de cistite é confirmado através de cultura bacteriológica, quando são apresentadas contagens iguais ou superiores a  $10^3$  UFC/mL de urina recém-eliminada em pacientes com sintomas evidentes de ITU; porém, o diagnóstico pode ser feito sem recorrer ao processo de cultura, no caso de mulheres com histórico de rITUs ou que apresentem os sintomas típicos.<sup>13</sup>

Pielonefrite é uma infecção do parênquima renal, geralmente causada por infecção ascendente da bexiga. Caracteriza-se por dor lombar e abdominal, piúria (presença de leucócitos na urina), estados febris, mialgia, náuseas e vômitos.<sup>8,13</sup>

Bacteriúria assintomática é determinada pela presença de mais de  $10^5$  UFC/mL de urina, na ausência de outros sinais de infecção. Na maioria dos casos, não se justifica proceder a terapêutica antibiótica.<sup>1</sup>

De um modo geral, a confirmação de uma ITU não-complicada define-se por contagens iguais ou superiores a  $10^5$  UFC/mL de urina; todavia, contagens acima de  $10^3$  UFC/mL de urina são suficientes na presença de sintomas manifestos de ITU.<sup>6</sup>

### 3. BACTÉRIAS UROPATOGÉNICAS

Existe uma ampla variedade de organismos capazes de provocar ITUs, nomeadamente, fungos e bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. A grande maioria das ITUs é causada por um número limitado de espécies bacterianas e a sua origem reside, usualmente, numa única espécie. Os principais agentes etiológicos deste tipo de infeções, além da UPEC, incluem – por ordem de prevalência – *K. pneumoniae*, *S. saprophyticus*, *Streptococcus* do grupo B, *Enterococcus faecalis*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* e fungos da espécie *Candida*.<sup>14</sup> O agente patogénico mais comum é UPEC, provocando entre 75 e 95 % das ITUs não-complicadas e entre 40 e 50 % das ITUs complicadas.<sup>15</sup>

#### 3.1. *Escherichia coli* uropatogénica (UPEC)

*Enterobacteriaceae* é uma família de bactérias ubíquas, cujo principal habitat é o trato gastrointestinal do humano (TGI) e de vários animais. São bactérias Gram-negativas, aeróbias ou anaeróbias facultativas, não-formadoras de esporos, redutoras de nitratos a nitritos, fermentadoras de glucose e não produtoras de citocromo oxidase. Assumem a morfologia de bacilos ou cocobacilos, com cerca de 0.5  $\mu\text{m}$  de diâmetro e aproximadamente 1 a 3  $\mu\text{m}$  de comprimento. À exceção dos géneros *Klebsiella*, *Yersinia* e *Shigella*, as enterobactérias são móveis, graças a flagelos peritricos.<sup>3,16</sup>

*E. coli* é o patogénio da família *Enterobacteriaceae* mais comumente detetado e identificado em quadros clínicos de infeção. Noventa por cento das estirpes desta espécie residem inofensivamente no TGI, mantendo a homeostase da microbiota do seu hospedeiro, não estando aptas a provocar doença em indivíduos saudáveis; estas estirpes comensais pertencem, maioritariamente, aos grupos filogenéticos A e B1. Os restantes 10 % abrangem estirpes que adquiriram características de virulência específicas, podendo desencadear infeções tanto intestinais como extraintestinais. A colonização extraintestinal é conduzida por

*E. coli* patogénica extraintestinal (ExPEC); este grupo pode, ainda, ser classificado de acordo com o local da infeção – UPEC é responsável pela patogénese das ITUs.<sup>16</sup> As estirpes virulentas de ExPEC pertencem, maioritariamente, ao filogrupa B2 e, em menor extensão, ao filogrupa D.<sup>17</sup>

### **3.1.1. Mecanismos de patogenicidade de UPEC**

A patogénese de ITUs é estabelecida em três fases principais: colonização microbiana, adesão bacteriana aos recetores uroepiteliais e invasão das células do trato urinário.<sup>2</sup>

Quando atinge a bexiga, UPEC liga-se diretamente ao epitélio, por intermédio de adesinas.<sup>18</sup> Esta ligação ocorre diretamente com as células *umbrella* – células que formam a camada mais superficial do epitélio da bexiga – por via das *uroplakins*, o componente proteico maioritário da membrana apical das células *umbrella*. De seguida, as bactérias são internalizadas e assumem propriedades comportamentais adequadas à sua sobrevivência. Quando os microrganismos atingem o citoplasma das células da bexiga, replicam e formam comunidades bacterianas intracelulares (IBCs), que funcionam como reservatório. O sistema imunitário do hospedeiro defende-se através da exfoliação de IBCs, libertando células *umbrella* para a urina; todavia, as IBCs remanescentes no trato urinário têm a capacidade de se converter em estruturas biofilme-like. Por fim, algumas bactérias evadem-se destas estruturas e disseminam-se para o lúmen da bexiga, estando aptas a ligar-se a células *umbrella naive* e formar novas IBCs.<sup>19</sup>

As estirpes uropatogénicas de *E. coli* expressam vários FVs, que auxiliam UPEC a colonizar e infetar os tecidos do trato urinário, nomeadamente, adesinas, toxinas e sideróforos. Muitos destes fatores são codificados por elementos genéticos móveis codificados em segmentos de DNA cromossomal – ilhas de patogenicidade (PAIs) –, adquiridos por UPEC através de transferência horizontal de genes (HGT).<sup>17,20</sup>

#### **3.1.1.1. Adesinas**

UPEC tem a capacidade de invadir o epitélio do hospedeiro, designadamente, através da ligação a células *umbrella* superficiais totalmente diferenciadas da parede luminal da bexiga, mas também às células subjacentes – intermédias e basais – de forma a instigar uma forte invasão do citoplasma das mesmas, promovendo uma propagação eficaz.<sup>6</sup>

Posteriormente à colonização da uretra e à subsequente migração até à bexiga, decorre uma etapa decisiva e de extrema importância no processo de patogénese: a adesão ao urotélio,

dependente da eficácia das propriedades adesivas da bactéria.<sup>14</sup> As adesinas são organelos proteicos que integram a superfície bacteriana, de entre as quais se destacam as fímbrias ou *pili*. Através da ligação seletiva a recetores das células do hospedeiro, estes organelos permitem a adesão da bactéria ao uroepitélio, auxiliando na colonização, e a formação de biofilmes. Duas das mais importantes adesinas de UPEC são as fímbrias tipo I e as fímbrias P.<sup>21</sup>

**Fímbrias tipo I:** São codificadas por um *cluster* constituído por nove genes, presentes em cerca de 99 % das estirpes de UPEC, dos quais três estão envolvidos na aderência: *fimF*, *fimG* e *fimH*. A proteína apical FimH – sensível a manose – reconhece e interage com o recetor  $\alpha$ -D-manose, presente na maioria das células do urotélio. Esta ligação promove a adesão bacteriana, sendo essencial para que ocorra colonização das células *umbrella* da bexiga.<sup>16,2</sup> A resposta imune inata do hospedeiro desencadeia um mecanismo de defesa contra a invasão por UPEC, dependente da expressão do recetor Toll-like 4 (TLR4) pelo urotélio. Este recetor é estimulado pela deteção do lipopolissacarídeo (LPS) de bactérias Gram-negativas, mais especificamente, da porção biologicamente ativa do LPS, o lípido A, também designado de endotoxina.<sup>3</sup> A ativação do TLR4 estimula a exocitose de UPEC através da membrana apical das células *umbrella*. No entanto, UPEC consegue subverter a sua expulsão ao entrar no citoplasma, onde rapidamente se multiplica e forma IBCs. Dentro destas comunidades intracelulares, a bactéria sofre maturação e difunde-se para invadir outras células, repetindo o ciclo. Este processo providencia à bactéria mecanismos de sobrevivência à expulsão mediada por TLR4 e à exfoliação das células *umbrella*, permitindo-lhe que ascenda até ao rim. Estas bactérias estabelecem, alternativamente, reservatórios intracelulares quiescentes (QIRs) em células transitórias subjacentes – estruturas metabolicamente inativas que integram 4 a 10 bactérias não-replicas, mas viáveis, que podem ser reativáveis e instaurar nova infeção.<sup>10,14</sup>

**Fímbrias P:** São formadas pela proteína apical PapG – resistente a manose –, responsável pela ligação a resíduos de unidades digalactosídeo (Gal-Gal) que compõem os recetores glicosfingolipídicos do grupo sanguíneo P, presentes nas células epiteliais do rim.<sup>16</sup> Esta adesina é codificada pelo gene *pap* e o alelo classe II é predominante em estirpes causadoras de pielonefrite e bacteriemia, com potencial invasivo e persistente. As fímbrias P modulam a secreção de anticorpos pelo sistema imune do hospedeiro, comprometendo o transporte de imunoglobulina A, cuja principal função é a proteção do organismo contra a invasão bacteriana. Ao inibir este mecanismo, UPEC está disponível para ascender até ao rim, infetá-lo e provocar bacteriemia.<sup>14</sup>

### 3.1.1.2. Biofilmes

Biofilmes são comunidades biológicas anexadas a uma superfície, biótica ou abiótica, onde as bactérias se encontram organizadas, envolvidas por uma matriz autoproduzida. Através de *quorum sensing*, um tipo especial de sinalização, é induzida a formação de biofilmes;<sup>22</sup> esta etapa envolve movimentos de *swimming* e *swarming* das células bacterianas até que estas atinjam superfícies favoráveis para colonização.<sup>23</sup> O desenvolvimento de biofilmes inicia-se com a agregação de vários microrganismos individuais, que se anexam a uma superfície, com auxílio de *pili* ou flagelos. Posteriormente, as bactérias produzem uma matriz extracelular polimérica, adquirindo uma maior consolidação entre si e uma fixação ótima à superfície. Quando a ligação à superfície é totalmente estável, ocorre multiplicação das células microbianas, formando-se estruturas mais complexas.<sup>22</sup> Durante o estágio de maturação, a comunicação entre as células é um processo essencial, durante o qual a densidade celular aumenta, culminando na secreção de moléculas sinalizadoras que facilitam o *quorum sensing*. Segue-se a etapa de separação, na qual as bactérias sintetizam enzimas sacarolíticas, com o objetivo de libertar os microrganismos da superfície onde permaneciam. Neste ponto, as células induzem a expressão de proteínas que regulam a formação de flagelo, para que as bactérias possam migrar e disseminar a infecção.<sup>24</sup>

Os biofilmes conferem proteção à comunidade bacteriana, permitindo a sua sobrevivência em ambientes hostis. A formação destas estruturas é determinante na persistência de uropatógenos nos tecidos do trato urinário, estando fortemente relacionada com rITUs.<sup>25</sup> Uma vez que os microrganismos se mantêm dormentes, oferecem resistência à resposta imune do hospedeiro e a agentes antibióticos.<sup>26</sup>

### 3.1.1.3. Motilidade

A motilidade de *E. coli*, particularmente a motilidade flagelar, desempenha um papel importante na gênese da infecção. O flagelo é um polímero constituído por subunidades de flagelina, uma proteína estrutural codificada pelo gene *fliC*. Atua como propulsor da motilidade, permitindo a disseminação de UPEC pelo trato urinário até locais vantajosos para colonização, a fuga à resposta imune do hospedeiro e a agregação de células bacterianas com subsequente formação de biofilme – basicamente, contribui para a sobrevivência da bactéria no ambiente em que esta se instala.<sup>23</sup>

A motilidade impulsionada por flagelos envolve *swimming* – translocação de células bacterianas individuais em ambientes aquosos, ex. urina – e *swarming* – movimentação coletiva de populações bacterianas em superfícies sólidas ou semissólidas, ex. urotélio.<sup>27,28</sup>

#### 3.1.1.4. Sideróforos

O ferro é fundamental para, virtualmente, todos os organismos, uma vez que é cofator para enzimas vitais. Microrganismos como UPEC necessitam de ferro para subsistir, replicar e causar infecção. A escassez de ferro na bexiga representa um mecanismo de defesa do sistema imune contra o crescimento bacteriano durante a infecção, constituindo um fator limitante para a sobrevivência de uropatógenos. Assim, as bactérias competem com o hospedeiro pelo ferro disponível. UPEC desenvolveu mecanismos para a captação e armazenamento de ferro: os sideróforos; estas proteínas de baixo peso molecular manifestam alta afinidade por ferro férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) e desempenham a principal função de sequestrar este elemento.<sup>29</sup> Os principais sistemas de aquisição de ferro incluem a enterobactina e a aerobactina.<sup>19</sup>

#### 3.1.1.5. Toxinas

Algumas estirpes de UPEC sintetizam toxinas, determinantes na indução de danos diretos nas células epiteliais do trato urinário,<sup>19</sup> nomeadamente:

**$\alpha$ -hemolisina:** Proteína de secreção cálcio-dependente que, após aderir à célula-alvo, forma poros na membrana citoplasmática, facilitando a libertação de nutrientes e ferro. Auxilia na lise de eritrócitos, na apoptose de células da bexiga e do rim e na exfoliação das células *umbrella*, favorecendo a colonização bacteriana.<sup>16</sup>

**Fator necrotizante citotóxico tipo I (CNFI):** Ao ligar-se à célula-alvo, sofre endocitose, desenvolvendo alterações do citoesqueleto e, conseqüentemente, das propriedades funcionais celulares, mediando a invasão das células uroepiteliais.<sup>16,13</sup>

#### 4. TERAPÊUTICA ANTIBIÓTICA

Convencionalmente, o tratamento de infecções bacterianas, inclusive ITUs, consiste no uso de antibióticos. A seleção do antibiótico apropriado deve considerar fatores como o tipo de infecção, o agente patogênico, o padrão de suscetibilidade a antibióticos e as condições do paciente, nomeadamente, idade, sexo, historial e doenças concomitantes.<sup>19</sup> Na eventualidade de uma seleção inadequada, o antibiótico pode comprometer a microbiota comensal do hospedeiro e facilitar a sobrevivência de uropatógenos no organismo.<sup>30</sup>

Os fármacos de primeira linha para o combate de ITUs não-complicadas incluem nitrofurantoína, fosfomicina e a associação trimetoprim/sulfametoxazol (TMP-SMX). Estes agentes apresentam elevada eficácia, fator que depende das taxas de resistência na área geográfica em que são administrados; para auxiliar na determinação de padrões de resistência, é útil proceder à realização de antibiograma, um método cujo objetivo é a determinação da suscetibilidade e da resistência de bactérias a antibióticos.<sup>31</sup>

A nitrofurantoína exibe vários mecanismos de ação, contudo, nenhum está totalmente elucidado; uma das propostas afirma que os metabolitos ativos do fármaco inibem enzimas bacterianas envolvidas na síntese de DNA e RNA.<sup>32</sup> É aconselhado um regime terapêutico de 5 a 7 dias, com administração de 100 mg de nitrofurantoína, duas vezes por dia; a eficácia clínica estimada deste regime ronda os 93 %.<sup>31</sup> Este agente é particularmente indicado para o tratamento de ITUs causadas por *E. coli*, uma vez que demonstra ser menos ativo contra espécies dos géneros *Klebsiella* e *Pseudomonas*.<sup>33</sup>

A associação TMP-SMX combina a ação bacteriostática do trimetoprim e do sulfametoxazol, uma sulfonamida. Um agente bacteriostático inibe o crescimento das bactérias, sem as matar, dependendo do sistema imunitário do hospedeiro para eliminar os patógenos.<sup>34</sup> As sulfonamidas são estruturas análogas ao ácido *p*-aminobenzoico (PABA), composto originado durante a síntese do ácido fólico pelas células bacterianas. O PABA é essencial na génese de purinas e pirimidinas e, por conseguinte, na formação de ácidos nucleicos. A associação destes dois fármacos aumenta a potência do antibiótico, visto que o trimetoprim atua na mesma via metabólica do sulfametoxazol, aferindo uma atividade sinérgica entre ambos.<sup>35</sup> Clinicamente, TMP-SMX só está recomendado em pacientes com prevalência de *E. coli* resistente inferior a 20 %; nestes casos, um regime terapêutico de 160/800 mg, duas vezes por dia, durante 3 dias, apresenta uma eficácia dentro do intervalo de 86 % a 100 %.<sup>31,36</sup>

A fosfomicina inibe a biossíntese da parede celular bacteriana, através da inibição dos processos iniciais da síntese de peptidoglicano, culminando na diminuição da adesão de UPEC

às células do revestimento urinário.<sup>37</sup> É sugerida uma toma única de 3 g do fármaco, com eficácia clínica de aproximadamente 91 %.<sup>31</sup>

Quando um paciente não responde ao tratamento de primeira linha podem ser consideradas várias causas, entre elas, resistência inicial ou adquirida da bactéria aos agentes utilizados; os resultados podem culminar em doença prolongada e risco acrescido de mortalidade.<sup>33,38</sup>

#### **4.1. Resistência a antibióticos**

O desenvolvimento de resistência é alimentado pelo consumo desproporcionado e inadequado de antibióticos, culminando em falhas na terapêutica com os fármacos atualmente disponíveis.<sup>39</sup> Estudos de avaliação da resistência de isolados de UPEC a antibióticos reportam taxas crescentes de resistência, nomeadamente, em microrganismos multirresistentes.<sup>40</sup>

As infeções que suscitam maior preocupação são causadas por bactérias Gram-negativas extensivamente resistentes a fármacos (XDR), nomeadamente algumas estirpes de *E. coli*, que se estão a tornar crescentemente resistentes à vasta maioria dos antibióticos. A disseminação da resistência ocorre, designadamente, através de elementos genéticos móveis (MGEs), tais como plasmídeos. Microrganismos da família *Enterobacteriaceae* integram genes que conferem resistência e, através de MGEs, estes determinantes podem ser transferidos entre bactérias. Os mecanismos de resistência atuam por modificação do alvo do antibiótico ou por inativação do fármaco.<sup>39,41</sup>

A emergência de patógenos resistentes conduz a um aumento da sobrecarga dos cuidados de saúde e enfatiza a adversidade que estes enfrentam, sendo essencial o desenvolvimento de opções terapêuticas capazes de exercer uma ação seletiva no alvo e de remover o agente infeccioso sem prejudicar a microbiota do indivíduo.<sup>14,42</sup>

### **5. TERAPÊUTICA NÃO-ANTIBIÓTICA**

Numa era de emergência de resistência e de dificuldade gradual no desenvolvimento de novos fármacos antibióticos, é fundamental refletir sobre as implicações clínicas que daqui advêm. De forma a contornar estes fatores, a investigação de alternativas terapêuticas não-antibióticas torna-se imprescindível, para poder ser assegurada a continuidade da profilaxia e do tratamento de doenças infecciosas, ultrapassando as crescentes falhas na terapia antibiótica.<sup>43,44</sup>

Estratégias de terapêutica não-antibiótica têm sido investigadas e desenvolvidas para a profilaxia e tratamento de ITUs, com o objetivo de combater a crise da resistência antimicrobiana. Uma das barreiras à recomendação de tratamentos não-antibióticos é a falta de evidência clínica. De forma a reforçar o leque de opções, é fulcral a investigação da eficácia e segurança destas terapêuticas.<sup>45</sup> Estas potenciais alternativas englobam probióticos, alterações comportamentais e fitoterapia.<sup>41</sup>

O interesse por terapias naturais para a prevenção e tratamento de ITUs é cada vez maior, com o objetivo de ultrapassar a prevalência de resistência entre uropatogénios e os efeitos adversos que os antibióticos exibem. Compostos naturais com atividade antimicrobiana podem garantir abordagens inovadoras *per si*, mas também em associação com antibióticos cuja ação tem fracassado, aparentemente restaurando a atividade desejável. Uma opção extensamente analisada durante vários anos, tanto teórica como empiricamente, é o arando vermelho (*Vaccinium macrocarpon*).<sup>46</sup>

### **5.1. Arando vermelho (*Vaccinium macrocarpon*)**

O arando vermelho, arando americano ou *cranberry*, designação em inglês, pertence à divisão Magnoliophyta, classe Magnoliopsida, ordem Ericales, família *Ericaceae*, género *Vaccinium* e espécie *Vaccinium macrocarpon*.<sup>47</sup> É um fruto que cresce de pequenos arbustos, encontrado originalmente em New England e atualmente no nordeste dos Estados Unidos da América e no Canadá. A baga é a parte da planta mais utilizada para fins terapêuticos e apresenta um tom vermelho intenso, quando madura (**Fig. 8**).<sup>48</sup>

Na literatura, é evidenciado o recurso ao arando vermelho desde o século XVI, tanto para alimentação humana, como para fins terapêuticos, nomeadamente em doenças do trato urinário e do sistema digestivo, eliminação de toxinas do sangue e distúrbios cardiovasculares.<sup>49</sup> Na última década, foram realizados vários estudos que evidenciam o papel do arando vermelho na melhoria do metabolismo da glucose<sup>50</sup> e no perfil lipídico, bem como na redução de marcadores de risco cardiometabólico.<sup>48</sup> O reconhecimento dos potenciais benefícios destas bagas para a saúde humana tornou a sua investigação bastante atrativa, com crescente interesse nos seus princípios ativos, no seu mecanismo de ação e na formulação ótima para uma ação eficaz e segura.<sup>51</sup>



**Fig. 8 | Bagas de *Vaccinium macrocarpon*.**  
(Adaptado de Torkos *et al.*, 2020)

### 5.1.1. Composição química

As bagas de arando vermelho são predominantemente compostas por água (88 %) e por uma mistura complexa de ácido ascórbico (vitamina C), frutose, ácidos orgânicos – como o ácido cítrico e o ácido hipúrico – e compostos fenólicos.<sup>41,52</sup> Contêm baixo teor de gorduras e calorias, mas elevada quantidade de fibra dietética.<sup>53</sup>

A composição química do arando vermelho varia de acordo com o genótipo da planta, localização geográfica da cultura, tipo de solo, condições ambientais, exposição solar, disponibilidade de água, nutrição, fatores de *stress*, época de colheita e estágio de maturação. A bioatividade e biodisponibilidade destes compostos está dependente das condições de armazenamento e métodos de processamento das bagas.<sup>53,54</sup>

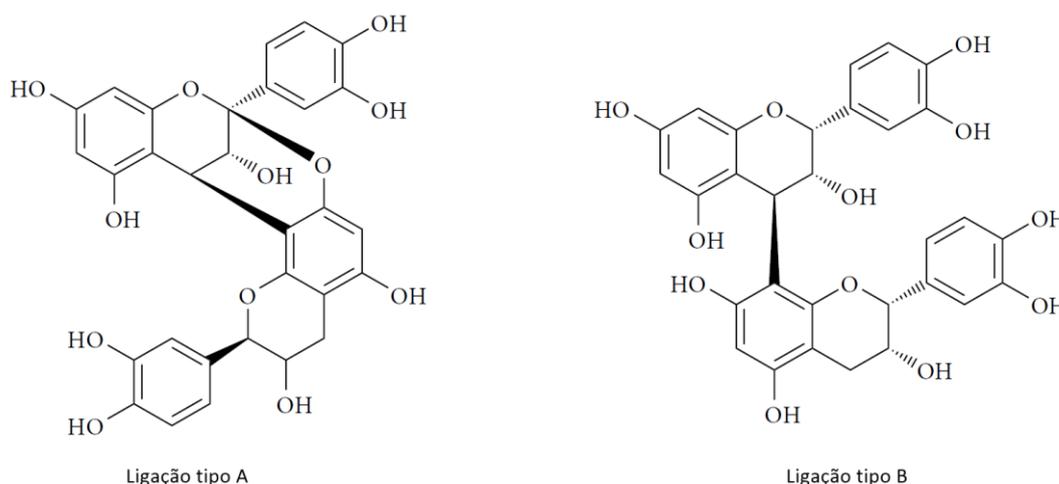
Compostos fenólicos são estruturas formadas por um ou mais anéis aromáticos ligados a, pelo menos, um grupo hidroxilo. Representam os metabolitos secundários mais abundantes nas plantas, protegendo-as de agentes patogênicos, de predadores e da radiação ultravioleta. Este grupo inclui ácidos fenólicos, antocianinas e proantocianidinas (PACs). Os compostos fenólicos constituem a maior fonte de bioativos de *V. macrocarpon*, sendo os principais responsáveis pelas suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas.<sup>55,56</sup>

As antocianinas ocorrem naturalmente como glucósidos de antocianidinas. Contribuem maioritariamente para a pigmentação vermelha das bagas de *V. macrocarpon*, destacando-se a peonidina-3-galactósido, pela sua alta concentração no fruto.<sup>5,52</sup>

Os flavonóis presentes no arando vermelho incluem, sobretudo, glicósidos de quercetina, de miricetina e, em menor quantidade, de kaempferol. A sua ação antioxidante é comumente descrita.<sup>57</sup> Estudos conduzidos na última década demonstram uma potencial intervenção na prevenção da formação de biofilmes por bactérias patogênicas.<sup>58</sup>

As PACs, também designadas por taninos condensados, são o polifenol mais abundante no arando vermelho. Consistem em formas oligoméricas ou poliméricas de flavan-3-ol – como a epicatequina –, conectadas através de ligações *interflavan*. As PACs são classificadas de acordo com esta ligação: PACs tipo B apresentam ligações C4→C6 e/ou C4→C8 e PACs tipo A apresentam uma ligação éter C2→O→C7 adicional (Fig. 9). As PACs tipo A constituem entre 51 e 91 % das PACs totais, conferem rigidez estrutural, apresentam bioatividade superior às do tipo B e, por conseguinte, demonstram maior capacidade para inibir a adesão bacteriana aos tecidos do trato urinário.<sup>48,59</sup>

As PACs são notoriamente difíceis de analisar, devido à sua complexidade estrutural e à sua propensão para se reorganizarem. Uma característica que pode ser estudada é o seu grau de polimerização. O grau de polimerização afeta negativamente a absorção das PACs pelo organismo: apenas monómeros e dímeros são absorvidos. Quando o grau de polimerização é superior a 2, o intestino delgado degrada as moléculas, dificultando significativamente a sua absorção para a corrente sanguínea.<sup>55</sup>



**Fig. 9 | Ligações tipo A e tipo B de proantocianidinas.**

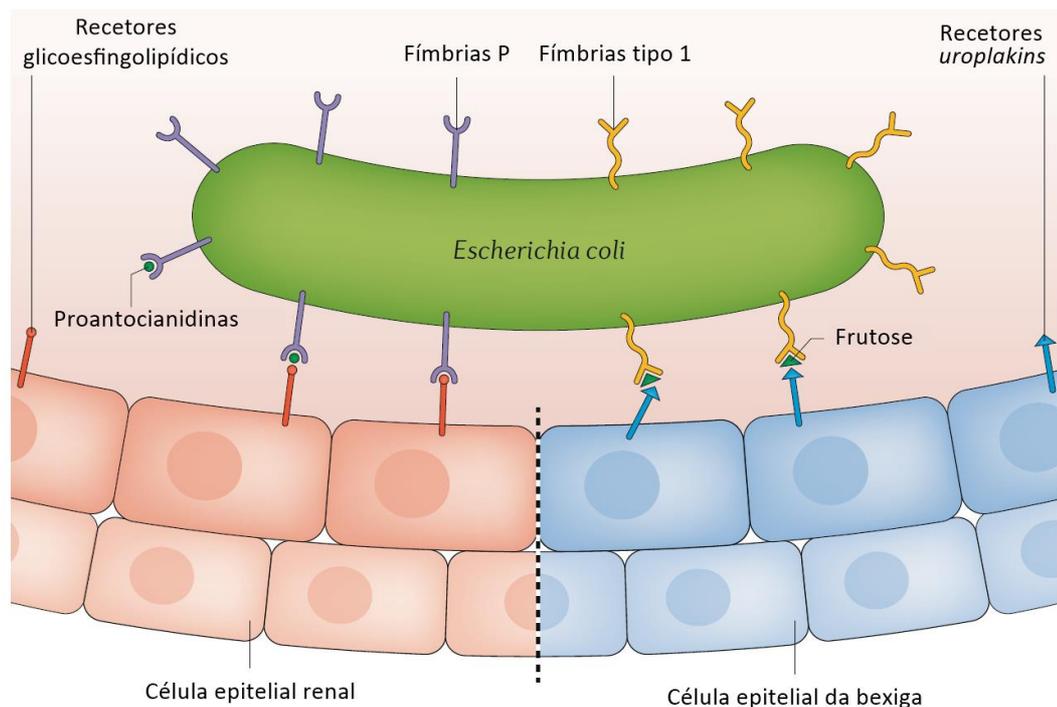
(Adaptado de Sihra et al., 2018)

### 5.1.2. Mecanismo de ação em ITUs

Embora exista um extenso estudo sobre o arando vermelho, ainda não foi delineado qualquer mecanismo de ação definitivo. A grande maioria dos estudos realizados propõe as propriedades anti-adesivas de PACs como principal mecanismo de ação de *V. macrocarpon* face a ITUs. No entanto, a literatura indica que os efeitos biológicos do arando vermelho não se limitam a estes compostos, revelando a utilidade de outros componentes, tanto fenólicos como não-fenólicos, no combate à infeção, sugerindo um potencial efeito aditivo ou sinérgico entre eles.<sup>5,41</sup>

Os efeitos benéficos de *V. macrocarpon* no trato urinário foram, inicialmente, atribuídos à potencial propriedade de acidificar a urina: o ácido hipúrico exibe a capacidade de diminuir o pH da urina, inibindo o potencial infeccioso do uropatógeno e melhorando a atividade de antibióticos administrados.<sup>60</sup> No entanto, estudos realizados posteriormente comprovam que a concentração de ácido hipúrico na urina não é suficiente para atingir níveis clínicos adequados para exercer ação bacteriostática contra *E. coli*. Caso ocorra diminuição do pH, a alteração é apenas temporária (10 a 15 minutos) e insuficiente, uma vez que é necessária uma redução do pH da urina até valores aproximados de 5,0 para ocorrer efeito bacteriostático.<sup>61,62</sup>

O reconhecimento da importância da adesão bacteriana às mucosas na colonização e infecção do trato urinário despertou o interesse dos investigadores nas propriedades anti-adesivas de *V. macrocarpon* face a bactérias uropatógenas e, na década de 1980, a investigação começou a ser aprofundada. A adesão ao urotélio é, efetivamente, um passo crítico e determinante na iniciação de uma ITU, facilitado pelas fímbrias tipo I e P. O arando vermelho é composto por frutose – que apresenta um papel importante na inibição da adesão de *E. coli*, por via de fímbrias tipo I, a receptores uroepiteliais *in vitro* – e por PACs tipo A – que inibem a adesão de *E. coli* através de fímbrias P; porém, é importante notar que a frutose apenas exerce esta ação *in vitro*, dado que é metabolizada *in vivo*, assumindo-se que não atinge a urina de forma intacta.<sup>63,64,65</sup> Um dos primeiros estudos sobre este tópico reportou a eficácia da procianidina A2 e de outras PACs tipo A na inibição da adesão por fímbrias P de UPEC, *in vitro*.<sup>66</sup> O efeito inibitório do arando vermelho na adesão de UPEC é predominantemente provocado por PACs tipo A, em particular os seus metabolitos, uma vez que promovem um efeito protetor na urina contra bactérias que migram a partir do períneo e da vagina; adicionalmente, a sua estrutura é semelhante à dos receptores do epitélio urinário, impedindo a ligação das fímbrias bacterianas à bexiga (**Erro! A origem da referência não foi encontrada.**)<sup>41,52</sup> A bioatividade das PACs tem sido questionada, visto que são fracamente absorvidas no intestino delgado e, quando atingem o cólon, são catabolizadas pela microbiota em metabolitos fenólicos; estes, sim, são passíveis de absorção e excreção pela urina – os metabolitos fenólicos podem ser os responsáveis pelos efeitos biológicos ao invés dos compostos de alto peso molecular presentes no arando vermelho.<sup>67</sup> Apesar de as PACs tipo A demonstrarem efeitos anti-adesivos que as PACs tipo B não possuem, estes não podem ser atribuídos à ação direta de PACs tipo A, pois a sua concentração na urina é extremamente baixa (valores na ordem da nanomolaridade).<sup>68</sup>



**Fig. 10 | Proposta de mecanismo de ação anti-adesivo do arando vermelho em infecções urinárias causadas por *Escherichia coli* uropatogénica.** Inibição da adesão das fímbrias tipo I às uroplakins pela frutose; inibição da adesão das fímbrias P aos recetores glicosfolipídicos pelas proantocianidinas.  
(Adaptado de Sihra et al., 2018)

A ação do arando vermelho na formação de biofilmes por *E. coli* é complexa e ainda não é totalmente conhecida. Estudos demonstram que a redução da formação destas estruturas não se deve apenas, ou de todo, a PACs; é sugerido o papel de outros compostos bioativos na ação anti-biofilme do arando vermelho.<sup>69</sup> Frações flavonólicas compostas por miricetina e quercetina revelaram-se ativas na diminuição da formação de biofilmes e da hidrofobicidade da membrana celular de *E. coli*. A alteração da hidrofobicidade membranar para um estado mais hidrofílico é importante na diminuição da adesão bacteriana e da formação de biofilmes.<sup>26,70</sup> Compostos não-fenólicos extraídos de arando vermelho foram investigados e observou-se que uma porção de oligossacarídeos – composta por arabinose, glucose, xilose e quantidades vestigiais de galactose – possuía efeito inibitório na formação de biofilmes por *E. coli*; atesta-se, assim, uma possível ação sinérgica ou complementar entre compostos fenólicos e oligossacarídeos.<sup>71</sup>

A ação de PACs de arando vermelho na motilidade de *E. coli* foi investigada e constatou-se que a sua presença reduz a expressão do gene *fliC* e, conseqüentemente, a síntese de flagelina; assim, a exposição resultou numa diminuição do número de filamentos flagelares e

numa dificuldade acrescida de motilidade através de *swimming* e *swarming*. Paralelamente, foi conduzida uma avaliação dos mesmos parâmetros, com extratos secos de arando vermelho, e foram alcançados resultados semelhantes, o que ressalta o papel que as bagas de *V. macrocarpon* como um todo podem desempenhar na prevenção e no tratamento de ITUs.<sup>72</sup>

A proteína Tamm-Horsfall (THP) ou uromodulina é produzida quase exclusivamente pelas células epiteliais renais, particularmente do ramo ascendente da ansa de Henle e das frações iniciais do túbulo contornado distal. A multifuncionalidade da THP é fundamental em processos como a manutenção da homeostase, a resposta inflamatória renal e sistêmica e a adesão bacteriana.<sup>73</sup> O conhecimento do seu comportamento perante patologia é limitado, porém, é proposta uma ação anti-adesiva em situação de ITU. A THP possui resíduos de manose na sua superfície, competindo com a adesina FimH das fímbrias tipo I de UPEC, o que resulta na inibição da adesão da bactéria à superfície das *uropilakins*.<sup>74</sup> O efeito do arando vermelho na produção de THP foi investigado, concluindo que metabolitos de *V. macrocarpon*, ainda desconhecidos, têm a capacidade de estimular a secreção de THP pelas células renais, contribuindo para a ação anti-adesiva dos extratos.<sup>75</sup>

Evidência substancial *in vitro* e *ex vivo* indica uma atividade estimulante do arando vermelho e das suas PACs que resulta na inibição de *E. coli* às células do urotélio, no comprometimento da motilidade, na inibição da transcrição de flagelina e na prevenção da formação de biofilmes.<sup>76</sup>

### 5.1.3. Evidência clínica

Em 2008 concluiu-se existir evidência de resultados positivos da administração de arando vermelho na prevenção de ITUs, bem como na redução de reincidências nos 12 meses subsequentes ao tratamento, particularmente em mulheres com historial de recorrência; contudo, a sua eficácia em outros grupos – tais como idosos e pessoas cateterizadas – não foi comprovada. As limitações observadas não permitem a determinação da dose e posologia ótimas, nem uma caracterização lúcida dos efeitos biológicos e das suas bases mecánísticas.<sup>77</sup> A revisão seguinte abordando o mesmo tópico, em 2012, sugere que o arando vermelho não é tão eficaz quanto anteriormente indicado. Não obstante a possível diminuição de incidência de ITUs em mulheres suscetíveis – que os autores reportam ser insuficiente – e a presumível eficácia semelhante à de antibióticos, as taxas de *dropout* dos ensaios clínicos são elevadas, comprometendo a adesão terapêutica e a própria viabilidade da investigação. As limitações dos ensaios avaliados continuam a constranger a obtenção dos resultados necessários para uma exequível recomendação cientificamente provada de extratos de arando vermelho na

profilaxia de ITUs.<sup>78</sup> As conclusões destas revisões sumarizam os resultados contraditórios da generalidade dos estudos realizados posteriormente, apesar de se verificar uma tendência predominante de apoio e sustentação da eficácia do arando vermelho na prevenção de ITUs. Apesar da discordância no que concerne a eficácia, os extratos de *V. macrocarpon* são indiscutivelmente seguros.

A maioria dos estudos subsequentemente conduzidos comprova os efeitos benéficos do arando vermelho na redução da ocorrência de ITUs,<sup>79</sup> numa ampla gama de idades, nomeadamente adolescentes,<sup>80,81</sup> mulheres acima dos 50 anos<sup>82</sup> e idosos.<sup>83</sup> A diminuição de rITUs foi largamente comprovada, sobretudo em ensaios comparativos com um placebo.<sup>84,85,86</sup>

Foi, também, investigada a eficácia de *V. macrocarpon* versus antibióticos, tais como o TMP e a associação TMP-SMX: apesar da eficácia superior verificada na antibioterapia, esta origina efeitos adversos frequentes e provoca o inevitável desenvolvimento de resistência bacteriana; por outro lado, os produtos contendo arando vermelho não causam efeitos adversos graves, não induzem resistência microbiana a antibióticos e, por conseguinte, não perdem a sua eficácia.<sup>87,88</sup>

Existe, ainda, evidência que demonstra a diminuição de adesão de fímbrias P às células do urotélio e um decréscimo da bacteriúria, mas sem uma redução significativa do risco de contrair ITUs.<sup>89,90</sup>

Alguns dos ensaios dirigidos documentam uma diferença não considerável da eficácia do arando vermelho na prevenção de rITUs versus placebo.<sup>91,92,93</sup>

O maior obstáculo na avaliação da eficácia do arando vermelho na profilaxia de ITUs é a falta de padronização dos estudos, uma vez que as abordagens analíticas não são uniformes, as formulações dos extratos variam (sumos, comprimidos, cápsulas), são envolvidos pacientes diversos (idade, género) e os próprios extratos, sendo derivados de um produto natural, apresentam conteúdo químico variável (nomeadamente, devido a condições climáticas e geográficas, entre outros fatores já abordados<sup>53,54</sup>). Alguns ensaios não caracterizam devidamente as preparações utilizadas, reportam baixa *compliance* e elevadas taxas de *dropout*.<sup>94</sup>

Já foram alcançados alguns avanços, designadamente o método DMAC/A2, que visa a padronização da dose ótima de PACs, através de uma quantificação precisa e correta, para a formulação de extratos de arando vermelho com eficácia na prevenção da adesão bacteriana. A dose diária sugerida para a manutenção da saúde do trato urinário e para a prevenção de rITUs corresponde a 36 mg de PACs.<sup>95</sup> Atualmente, existem no mercado internacional

produtos padronizados de arando vermelho com eficácia e segurança comprovadas, nomeadamente *Cysticlean*<sup>®</sup>.<sup>96,97</sup>

Continua a ser necessário ultrapassar as adversidades descritas acima, com vista a determinar a formulação e posologia ótimas, bem como a duração da administração. Estas informações revelam-se excepcionalmente importantes para profissionais de saúde, mas também para a população, de forma a contribuir para a literacia em saúde. diminuir a profilaxia antibiótica e, conseqüentemente, combater a emergência de resistência bacteriana.

## 6. CONCLUSÃO

As infecções do trato urinário representam um problema de saúde que atinge a grande maioria da população global. A sua terapêutica, e até profilaxia, convencional alicerça-se na antibioterapia. O consumo de antibióticos, particularmente quando desregrado, potencia a emergência de resistência bacteriana, o que culmina na falha dos fármacos disponíveis. Numa tentativa de controlar esta adversidade, é necessário investir em terapêuticas alternativas, nomeadamente, em produtos naturais com ação antimicrobiana, tais como o arando vermelho.

Uma vez que, em Portugal, antibióticos são medicamentos sujeitos a receita médica, o aconselhamento farmacêutico revela-se essencial nas alternativas terapêuticas disponíveis para a prevenção e tratamento de infecções do trato urinário. Existem extratos de arando vermelho disponíveis na Farmácia Comunitária, sob a forma de suplemento alimentar, não sujeito a receita médica. O farmacêutico deve ter conhecimento e confiança na informação disponível sobre estes extratos, para efetuar uma dispensa segura a utentes sintomáticos sem possibilidade de consulta médica ou utentes com histórico de recorrência.

Os ensaios clínicos e estudos conduzidos até à data não são conclusivos relativamente à eficácia clínica de extratos de arando vermelho (*Vaccinium macrocarpon*) na profilaxia de infecções do trato urinário. Apesar de a maioria das investigações apresentarem resultados promissores, existe um longo caminho a ser percorrido para obter uma formulação ótima.

É incontestável a necessidade de ensaios clínicos bem projetados, cujo alvo sejam extratos de arando vermelho padronizados para estudos a longo prazo. Adicionalmente, é imprescindível a clarificação da função dos componentes individuais de *V. macrocarpon*, com vista a incluir constituintes com ação complementar ou sinérgica em formulações que, até à data, são maioritariamente formadas apenas por proantocianidinas.

## 7. REFERÊNCIAS

1. WALSH, Chloe; COLLYNS, Tim - Pathophysiology of urinary tract infections. **Surgery (United Kingdom)**. ISSN 18781764. 38:4 (2020) 191–196.
2. LLANO, Dolores González DE; MORENO-ARRIBAS, M. Victoria; BARTOLOMÉ, Begoña - Cranberry polyphenols and prevention against urinary tract Infections: Relevant considerations. **Molecules**. ISSN 14203049. 25:15 (2020).
3. BENNET, John E.; DOLIN, Raphael; BLASER, Martin J. - **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. 8th. ed. ISBN 978-1-4557-4801-3. (2019).
4. BARLOW, Gavin - Clinical challenges in antimicrobial resistance. **Nature Microbiology**. ISSN 20585276. 3:3 (2018) 258–260.
5. KHOO, Christina; LIU, Haiyan - Effect of cranberry polyphenols and metabolites on microbial activity and impact on urinary tract health. **Polyphenols: Prevention and Treatment of Human Disease**. (2018).
6. TUNGLAND, Bryan - Microbiota and the Urogenital Tract, Pathogenesis, and Therapies. **Human Microbiota in Health and Disease**. (2018) 605–647.
7. HICKLING, Duane R.; SUN, Tung-Tien; WU, Xue-Ru - Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection. **Microbiology Spectrum**. ISSN 2165-0497. 3:4 (2015).
8. SHEERIN, Neil S.; GLOVER, Emily K. - Urinary tract infection. **Medicine (United Kingdom)**. ISSN 13654357. 47:9 (2019) 546–550.
9. MAHADEVAN, Vishy - Anatomy of the lower urinary tract. **Surgery (United Kingdom)**. ISSN 18781764. 37:7 (2019) 351–358.
10. SAMIE, Amidou - **Escherichia coli: Recent Advances on Physiology, Pathogenesis and Biotechnological Applications**. 1. ed. InTechOpen. (2017). ISBN 978-953-51-3330-8.
11. MEDINA, Martha; CASTILLO-PINO, Edgardo - An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. **Therapeutic Advances in Urology**. ISSN 17562880. 11 (2019) 3–7.

12. GUGLIETTA, Antonio - Recurrent urinary tract infections in women: Risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis. **Future Microbiology**. ISSN 17460921. 12:3 (2017) 239–246.
13. SPURBECK, Rachel R.; MOBLEY, Harry L. T. - Uropathogenic Escherichia coli. **Escherichia coli: Pathotypes and Principles of Pathogenesis: Second Edition**. (2013) 275–304.
14. FLORES-MIRELES, Ana L. *et al.* - Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nature Reviews Microbiology**. ISSN 17401534. 13:5 (2015) 269–284.
15. REZATOFIGHI, Seyedeh Elham; MIRZARAZI, Mahsa; SALEHI, Mansour - Virulence genes and phylogenetic groups of uropathogenic Escherichia coli isolates from patients with urinary tract infection and uninfected control subjects: a case-control study. **BMC Infectious Diseases**. ISSN 14712334. 21:1 (2021).
16. TRABULSI, Luiz Rachid; ALTERTHUM, Flavio - **Microbiologia**. 6th. ed. ISBN 9788538806776.
17. CALHAU, Vera *et al.* - Interplay between pathogenicity island carriage, resistance profile and plasmid acquisition in uropathogenic Escherichia coli. **Journal of Medical Microbiology**. ISSN 00222615. 64:8 (2015) 828–835.
18. MANN, Riti *et al.* - Metabolic adaptations of Uropathogenic E. coli in the urinary tract. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. ISSN 22352988. (2017).
19. ASADI KARAM, Mohammad Reza; HABIBI, Mehri; BOUZARI, Saeid - Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic Escherichia coli. **Molecular Immunology**. ISSN 18729142. 108:69 (2019) 56–67.
20. KAPER, James B.; NATARO, James P.; MOBLEY, Harry L. T. - Pathogenic Escherichia coli. **Nature Reviews Microbiology**. ISSN 17401526. 2:2 (2004) 123–140.
21. RIBIĆ, Rosana *et al.* - Proposed dual antagonist approach for the prevention and treatment of urinary tract infections caused by uropathogenic Escherichia coli. **Medical Hypotheses**. ISSN 15322777. (2019) 17–20.
22. JAMAL, Muhsin *et al.* - Bacterial biofilm and associated infections. **Journal of the Chinese Medical Association**. ISSN 17287731. 81:1 (2018) 7–11.

23. KHAN, Fazlurrahman *et al.* - Molecules involved in motility regulation in *Escherichia coli* cells: a review. **Biofouling**. ISSN 10292454. 36:8 (2020) 889–908.
24. RUMBAUGH, Kendra P.; SAUER, Karin - Biofilm dispersion. **Nature Reviews Microbiology**. ISSN 17401534. 18:10 (2020) 571–586.
25. VESTBY, Lene K. *et al.* - Bacterial biofilm and its role in the pathogenesis of disease. **Antibiotics**. ISSN 20796382. 9:2 (2020).
26. RODRÍGUEZ-PÉREZ, Celia *et al.* - Antibacterial activity of isolated phenolic compounds from cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) against *Escherichia coli*. **Food and Function**. ISSN 2042650X. 7:3 (2016) 1564–1573.
27. MORABE, Maria L.; MCCARTER, Linda L. - Swimming and swarming motility. **Encyclopedia of Microbiology**. (2019) 380–388.
28. PARTRIDGE, Jonathan D. *et al.* - *Escherichia coli* remodels the chemotaxis pathway for swarming. **mBio**. ISSN 21507511. 10:2 (2019).
29. SUBASHCHANDRABOSE, Sargurunathan; MOBLEY, Harry L. T. - Virulence and fitness determinants of uropathogenic *Escherichia coli*. **Urinary Tract Infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management**. (2016) 235–261.
30. TERLIZZI, Maria E.; GRIBAUDO, Giorgio; MAFFEI, Massimo E. - Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: Virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. (2017).
31. CHU, Christine M.; LOWDER, Jerry L. - Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. ISSN 10976868. 219:1 (2018) 40–51.
32. HUTTNER, Angela; HARBARTH, Stephan - Miscellaneous Agents: Fusidic Acid, Nitrofurantoin and Fosfomycin. **Infectious Diseases**. (2017) 1277-1279.e1.
33. ABOU HEIDAR, Nassib *et al.* - Management of urinary tract infection in women: A practical approach for everyday practice. **Urology Annals**. ISSN 09747834. 11:4 (2019) 339–346.
34. NAVEED, Muhammad *et al.* - Antibiotics resistance mechanism. **Antibiotics and Antimicrobial Resistance Genes in the Environment: Volume I in the Advances in Environmental Pollution Research Series**. (2019) 292–312.

35. UPMANYU, Neha; MALVIYA, Viveka Nand - Antibiotics: mechanisms of action and modern challenges. **Microorganisms for Sustainable Environment and Health**. (2020) 367–382.
36. KOT, Barbara - Antibiotic Resistance among Uropathogenic Escherichia coli. **Polish Journal of Microbiology**. ISSN 25444646. 68:4 (2019) 403–415.
37. RAZ, R. - Fosfomycin: An old-new antibiotic. **Clinical Microbiology and Infection**. ISSN 14690691. 18:1 (2012) 4–7.
38. DA SILVA, Gabriela Jorge; MENDONÇA, Nuno - Association between antimicrobial resistance and virulence in Escherichia coli. **Virulence**. ISSN 21505608. 3:1 (2012) 18–28.
39. LEE, Dong Sup *et al.* - Community-Acquired Urinary Tract Infection by Escherichia coli in the Era of Antibiotic Resistance. **BioMed Research International**. ISSN 23146141. (2018).
40. SANCHEZ, Guillermo V. *et al.* - Antibiotic resistance among urinary isolates from female outpatients in the United States in 2003 and 2012. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. ISSN 10986596. 60:5 (2016) 2680–2683.
41. SIHRA, Néha *et al.* - Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. **Nature Reviews Urology**. ISSN 17594820. 15:12 (2018) 750–776.
42. SPAULDING, Caitlin N. *et al.* - Precision antimicrobial therapeutics: The path of least resistance? **npj Biofilms and Microbiomes**. ISSN 20555008. 4:1 (2018) 1–7.
43. LAGADINO, Maria *et al.* - Antimicrobial properties on non-antibiotic drugs in the era of increased bacterial resistance. **Antibiotics**. ISSN 20796382. 9:3 (2020) 1–12.
44. BASSETTI, Matteo; MONTERO, José Garnacho; PAIVA, José Artur - When antibiotic treatment fails. **Intensive Care Medicine**. ISSN 14321238. 44:1 (2018) 73–75.
45. FORBES, Rebecca *et al.* - ALternatives to prophylactic Antibiotics for the treatment of Recurrent urinary tract infection in women (ALTAR): Study protocol for a multicentre, pragmatic, patient-randomised, non-inferiority trial. **Trials**. ISSN 17456215. 19:1 (2018) 1–19.
46. KHAMENEH, Bahman *et al.* - Review on plant antimicrobials: A mechanistic viewpoint. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**. ISSN 20472994. 8:1 (2019).
47. POLASHOCK, James *et al.* - The American cranberry: First insights into the whole genome of a species adapted to bog habitat. **BMC Plant Biology**. ISSN 14712229. 14:1 (2014).

48. ZHAO, Shaomin; LIU, Haiyan; GU, Liwei - American cranberries and health benefits – an evolving story of 25 years. **Journal of the Science of Food and Agriculture**. ISSN 10970010. 100:14 (2020) 5111–5116.
49. ČESONIENE, Laima; DAUBARAS, Remigijus - Phytochemical Composition of the Large Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) and the Small Cranberry (*Vaccinium oxycoccos*). **Nutritional Composition of Fruit Cultivars**. (2015). 173–194.
50. PAQUETTE, Martine *et al.* - Strawberry and cranberry polyphenols improve insulin sensitivity in insulin-resistant, non-diabetic adults: A parallel, double-blind, controlled and randomised clinical trial. **British Journal of Nutrition**. ISSN 14752662. 117:4 (2017) 519–531.
51. WANG, Yifei; B. HARRINGTON, Peter DE; CHEN, Pei - Analysis of phenolic compositions in cranberry dietary supplements using UHPLC-HRMS. **Journal of Food Composition and Analysis**. ISSN 08891575. 86 (2020) 103362.
52. TORCOS, Sherry; DORREN, Rhonda; MURRAY, Michael T. - *Vaccinium macrocarpon* (Cranberry). **Textbook of Natural Medicine**. (2020) 890-896.e3.
53. SKROVANKOVA, Sona *et al.* - Bioactive compounds and antioxidant activity in different types of berries. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 16:10 (2015) 24673–24706.
54. PAP, Nora *et al.* - Berry polyphenols and human health: evidence of antioxidant, anti-inflammatory, microbiota modulation, and cell-protecting effects. **Current Opinion in Food Science**. ISSN 22147993. 42 (2021) 167–186.
55. PARDO-MATES, Naiara *et al.* - Characterization, classification and authentication of fruit-based extracts by means of HPLC-UV chromatographic fingerprints, polyphenolic profiles and chemometric methods. **Food Chemistry**. ISSN 18737072. 221 (2017) 29–38.
56. ALARA, Oluwaseun Ruth; ABDURAHMAN, Nour Hamid; UKAEGBU, Chinonso Ishamel - Extraction of phenolic compounds: A review. **Current Research in Food Science**. ISSN 26659271. 4:December 2020 (2021) 200–214.
57. BLUMBERG, Jeffrey B. *et al.* - Cranberries and their bioactive constituents in human health. **Advances in Nutrition**. ISSN 21565376. 4:6 (2013) 618–632.
58. LAPLANTE, Kerry L. *et al.* - Effects of cranberry extracts on growth and biofilm production of *Escherichia coli* and *Staphylococcus* species. **Phytotherapy Research**. ISSN 0951418X. 26:9 (2012) 1371–1374.

59. JAGANNATHAN, Venkateshan; VISWANATHAN, Pragasam - Proanthocyanidins—Will they effectively restrain conspicuous bacterial strains devolving on urinary tract infection? **Journal of Basic Microbiology**. ISSN 15214028. 58:7 (2018) 567–578.
60. BLATHERWICK, N.; LONG, M. Louisa - Studies of Urinary Acidity. **Journal of Biological Chemistry**. ISSN 00219258. 57:3 (1923) 815–818.
61. BODEL, Phyllis T.; COTRAN, Ramzi; KASS, Edward H. - Cranberry juice and the antibacterial action of hippuric acid. **The Journal of Laboratory and Clinical Medicine**. ISSN 0022-2143. 54:6 (1959) 881–888.
62. HD, Kahn *et al.* - Effect of cranberry juice on urine. **Journal of the American Dietetic Association**. ISSN 0002-8223. 51:3 (1967) 251–254.
63. OFEK, I.; GOLDHAR, J.; SHARON, N. - Activity of Cranberry and Blueberry Juices. **Toward Anti-Adhesion Therapy for Microbial Diseases**. (1996) 179–180.
64. ZAFRIRI, D. *et al.* - Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type I and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. ISSN 00664804. 33:1 (1989) 92–98.
65. HOWELL, Amy B. *et al.* - Inhibition of the Adherence of P-Fimbriated *Escherichia coli* to Uroepithelial-Cell Surfaces by Proanthocyanidin Extracts from Cranberries. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 339:15 (1998) 1085–1086.
66. LY, Foo *et al.* - The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro. **Phytochemistry**. ISSN 0031-9422. 54:2 (2000) 173–181.
67. M, Monagas *et al.* - Insights into the metabolism and microbial biotransformation of dietary flavan-3-ols and the bioactivity of their metabolites. **Food & function**. ISSN 2042-650X. 1:3 (2010) 233–253.
68. G, Peron *et al.* - The antiadhesive activity of cranberry phytocomplex studied by metabolomics: Intestinal PAC-A metabolites but not intact PAC-A are identified as markers in active urines against uropathogenic *Escherichia coli*. **Fitoterapia**. ISSN 1873-6971. 122 (2017) 67–75.
69. PINZÓN-ARANGO, Paola Andrea; HOLGUIN, Kerrie; CAMESANO, Terri Anne - Impact of cranberry juice and proanthocyanidins on the ability of *Escherichia coli* to form biofilms. **Food Science and Biotechnology**. ISSN 12267708. 20:5 (2011) 1315–1321.

70. LIMA, M. C. *et al.* - A review of the current evidence of fruit phenolic compounds as potential antimicrobials against pathogenic bacteria. **Microbial Pathogenesis**. ISSN 10961208. 130:March (2019) 259–270.
71. SUN, Jiadong *et al.* - Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) oligosaccharides decrease biofilm formation by uropathogenic *Escherichia coli*. **Journal of Functional Foods**. ISSN 17564646. 17 (2015) 235–242.
72. HIDALGO, Gabriela; CHAN, Michelle; TUFENKJI, Nathalie - Inhibition of *Escherichia coli* CFT073 flic expression and motility by cranberry materials. **Applied and Environmental Microbiology**. ISSN 00992240. 77:19 (2011) 6852–6857.
73. MICANOVIC, Radmila *et al.* - Uromodulin (Tamm-Horsfall Protein): Guardian of urinary and systemic homeostasis. **Nephrology Dialysis Transplantation**. ISSN 14602385. 35:1 (2020) 33–43.
74. LUPO, Federico; INGERSOLL, Molly A.; PINEDA, Miguel A. - The glycobiology of uropathogenic *E. coli* infection: the sweet and bitter role of sugars in urinary tract immunity. **Immunology**. ISSN 13652567. 164:1 (2021) 3–14.
75. SCHARF, Birte *et al.* - Influence of Cranberry Extract on Tamm-Horsfall Protein in Human Urine and its Antiadhesive Activity Against Uropathogenic *Escherichia coli*. **Planta Medica**. ISSN 14390221. 85:2 (2019) 126–138.
76. LLANO, Dolores González DE *et al.* - Anti-adhesive activity of cranberry phenolic compounds and their microbial-derived metabolites against uropathogenic *Escherichia coli* in bladder epithelial cell cultures. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 16:6 (2015) 12119–12130.
77. RG, Jepson; JC, Craig - Cranberries for preventing urinary tract infections. **The Cochrane database of systematic reviews**. ISSN 1469-493X. 1 (2008).
78. RG, Jepson; G, Williams; JC, Craig - Cranberries for preventing urinary tract infections. **The Cochrane database of systematic reviews**. ISSN 1469-493X. 10:10 (2012).
79. LUÍS, Ângelo; DOMINGUES, Fernanda; PEREIRA, Luísa - Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. **Journal of Urology**. ISSN 15273792. 198:3 (2017) 614–621.

80. LEDDA, A. *et al.* - Cranberry supplementation in the prevention of non-severe lower urinary tract infections: A pilot study. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**. ISSN 11283602. 19:1 (2015) 77–80.
81. LEDDA, A. *et al.* - Highly standardized cranberry extract supplementation (Anthocran<sup>®</sup>) as prophylaxis in young healthy subjects with recurrent urinary tract infections. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**. 21:1 (2017) 389–393.
82. TAKAHASHI, Satoshi *et al.* - A randomized clinical trial to evaluate the preventive effect of cranberry juice (UR65) for patients with recurrent urinary tract infection. **Journal of Infection and Chemotherapy**. ISSN 14377780. 19:1 (2013) 112–117.
83. LUCZAK, Tiana; SWANOSKI, Michael - A review of cranberry use for preventing urinary tract infections in older adults. **Consultant Pharmacist**. ISSN 08885109. 33:8 (2018) 450–453.
84. VOSTALOVA, Jitka *et al.* - Are high proanthocyanidins key to cranberry efficacy in the prevention of recurrent urinary tract infection? **Phytotherapy Research**. ISSN 10991573. 29:10 (2015) 1559–1567.
85. MAKI, Kevin C. *et al.* - Consumption of a cranberry juice beverage lowered the number of clinical urinary tract infection episodes in women with a recent history of urinary tract infection. **American Journal of Clinical Nutrition**. ISSN 19383207. 103:6 (2016) 1434–1442.
86. SINGH, Iqbal; GAUTAM, Lokesh Kumar; KAUR, Iqbal R. - Effect of oral cranberry extract (standardized proanthocyanidin-A) in patients with recurrent UTI by pathogenic *E. coli*: a randomized placebo-controlled clinical research study. **International Urology and Nephrology**. ISSN 15732584. 48:9 (2016) 1379–1386.
87. MCMURDO, Marion E. T. *et al.* - Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. ISSN 03057453. 63:2 (2009) 389–395.
88. BEERPOOT, Mariëlle A. J. - Cranberries vs Antibiotics to Prevent Urinary Tract Infections. **Archives of Internal Medicine**. ISSN 0003-9926. 171:14 (2011) 1270.
89. STAPLETON, Ann E. *et al.* - Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: A randomized controlled trial. **Mayo Clinic Proceedings**. ISSN 00256196. 87:2 (2012) 143–150.

90. MATHISON, Bridget D. *et al.* - Consumption of cranberry beverage improved endogenous antioxidant status and protected against bacteria adhesion in healthy humans: A randomized controlled trial. **Nutrition Research**. ISSN 18790739. 34:5 (2014) 420–427.
91. BARBOSA-CESNIK, Cibele *et al.* - Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: Results from a randomized placebo-controlled trial. **Clinical Infectious Diseases**. ISSN 10584838. 52:1 (2011) 23–30.
92. BIANCO, Luann *et al.* - Pilot randomized controlled dosing study of cranberry capsules for reduction of bacteriuria plus pyuria in female nursing home residents. **Journal of the American Geriatrics Society**. ISSN 00028614. 60:6 (2012) 1180–1181.
93. GUNNARSSON, A. K. *et al.* - Cranberry juice concentrate does not significantly decrease the incidence of acquired bacteriuria in female hip fracture patients receiving urine catheter: A double-blind randomized trial. **Clinical Interventions in Aging**. ISSN 1178-1998. 12 (2017) 137–143.
94. BRENDLER, Thomas; HAESAERTS, Gunter - Cranberry Proanthocyanidins (PACs) in Bacterial Anti-Adhesion. Em **Natural Medicines**. [S.l.] CRC Press (2019). 237–260.
95. DMAC-ASSOCIATION - **DMAC Supports Efficacious Dosage Guidelines for PACs in Dietary Supplements and Cranberry PAC-Based Herbal Medicines** [Consultado a 28 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.dmac-asso.org/dmac-supports-efficacious-dosage-guidelines/>
96. BALLESTER, Francisco Sánchez *et al.* - Cysticlean<sup>®</sup> a highly pac standardized content in the prevention of recurrent urinary tract infections: An observational, prospective cohort study. **BMC Urology**. ISSN 14712490. 13 (2013).
97. SAMARASINGHE, Shivanthi; REID, Ruth; AL-BAYATI, Majid - The anti-virulence effect of cranberry active compound proanthocyanins (PACs) on expression of genes in the third-generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli* CTX-M-15 associated with urinary tract infection. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**. ISSN 20472994. 8:1 (2019) 1–9.