



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Funções da subunidade TERT da Telomerase: uma perspetiva acerca da telomerase mitocondrial

**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Cláudia Raquel Nunes da Fonseca

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

Orientador: Prof^a. Doutora Luiza Augusta Tereza Gil Breitenfeld Granadeiro

Covilhã, fevereiro de 2020

"Nothing happens unless first we dream."

- Carl Sandburg

Dedicatória

Aos meus pais, pelo apoio incondicional ao longo desta caminhada.

Agradecimentos

Na reta final de uma etapa marcante da minha vida, não poderia deixar de agradecer a todos os que fizeram parte dela e que me acompanharam.

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha orientadora, a Professora Doutora Luiza Granadeiro, pela enorme dedicação e disponibilidade demonstradas na orientação deste trabalho. Agradeço a simpatia com que sempre me recebeu e todos os conselhos e orientações para que este trabalho fosse possível. O meu enorme obrigada.

Ao Dr. Nuno Linhares de Castro e aos restantes elementos da equipa da Farmácia da Estação pelos conhecimentos transmitidos, pela boa disposição e pelo excelente ambiente de aprendizagem.

Ao Dr. Jorge Aperta e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins da Guarda pelos ensinamentos, profissionalismo e pela simpatia manifestada durante o estágio.

Aos meus Pais, por todos os valores que sempre me transmitiram, pelo amor, pelas palavras de incentivo, pela paciência, apoio, compreensão e ajuda ao longo destes anos. Sem vocês nada disto teria sido possível.

Ao Bruno, por animar os meus dias, pelo apoio incondicional e por ser o melhor irmão do mundo.

À minha madrinha Lurdes, pelo carinho, conselhos, motivação e ânimo que me transmite em todos os momentos, especialmente nos mais difíceis. Por estar sempre presente.

À minha família, por terem sempre uma palavra de incentivo e um gesto de ternura.

Ao Luís, por estar sempre do meu lado, pela paciência, amor, compreensão. Por me motivar diariamente e por acreditar sempre em mim.

Aos meus amigos, que fizeram com que estes anos fossem tão especiais. Por todos os bons momentos, apoio e alegrias.

A todos, o meu muito obrigada!

Resumo

Esta dissertação descreve a minha experiência profissionalizante para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas através de três vertentes: Investigação, Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar.

O Capítulo I descreve o trabalho de investigação realizado. A enzima telomerase e as funções que esta desempenha na célula são essenciais para a compreensão, por um lado, do processo de envelhecimento e, por outro lado, dos mecanismos que levam ao desenvolvimento de cancro. A mitocôndria enquanto organelo essencial para a célula assume também um papel muito importante nas vias que conduzem ao aparecimento de cancro. Tendo em conta que a telomerase está presente nas mitocôndrias, poderá existir uma relação entre a telomerase mitocondrial e o desenvolvimento de cancro, nomeadamente de cancro da mama? Este trabalho pretendeu, através de revisão da literatura, esclarecer essa relação e teve também como objetivo apresentar a estrutura e as funções da telomerase, com especial atenção na telomerase mitocondrial. A relação específica entre a telomerase mitocondrial e o surgimento de cancro da mama está em fase inicial de estudo, sendo necessárias mais investigações científicas que abordem esta questão. No entanto, será espectável que a atividade mitocondrial da telomerase possa vir a ser considerada determinante para o desenvolvimento de cancro da mama e que esta atividade possa levar ao surgimento de novas terapias oncológicas.

No Capítulo II encontra-se o relatório de estágio em Farmácia Comunitária. Este descreve a minha experiência de estágio na Farmácia da Estação, localizada na Guarda, e os conhecimentos obtidos durante esse período. São referidas as particularidades inerentes ao funcionamento de uma farmácia e ao trabalho diário de um Farmacêutico Comunitário.

Por fim, o Capítulo III diz respeito ao relatório de estágio em Farmácia Hospitalar realizado nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins da Guarda. Neste é descrito o funcionamento dos Serviços Farmacêuticos, as diversas funções desempenhadas pelo Farmacêutico, assim como, as competências e conhecimentos adquiridos durante o período de estágio.

Palavras-chave

Telomerase, Funções da telomerase, TERT, Telomerase mitocondrial, Cancro da mama, Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar.

Abstract

The presented dissertation describes my professional experience in order to obtain my Master's degree in Pharmaceutical Sciences through three fields: Research, Community Pharmacy and Hospital Pharmacy.

Chapter I describes the developed research. The enzyme telomerase and its functions in the cell are essential for understanding, on the one hand, the ageing process and, on the other hand, the mechanisms that lead to cancer development. Mitochondria is an essential organelle for the cell and plays as well a very important role in the pathways that lead to cancer. Taking into account that telomerase is present in mitochondria, could there be a relationship between mitochondrial telomerase and the development of cancer, particularly breast cancer? This work intended, through literature review, to clarify this relationship and intended to present the structure and functions of telomerase, with special attention to mitochondrial telomerase. The specific relationship between mitochondrial telomerase and the development of breast cancer is in the early stages of study, and further scientific research is needed to approach this question. However, it is expected that the mitochondrial activity of telomerase may be considered determinant for the development of breast cancer and that their activity may lead to new cancer therapies.

Chapter II contains the Community Pharmacy internship report. It describes my experience in Farmácia da Estação, located in Guarda, and the knowledge obtained during the internship period. Is reported the functioning of the pharmacy and the daily work of a Community Pharmacist.

Finally, Chapter III refers to the Hospital Pharmacy internship report made in the Pharmaceutical Services of the Hospital Sousa Martins, in Guarda. It describes the functioning of the Pharmaceutical services, the various functions performed by the Pharmacist, as well the skills and knowledge acquired during the internship period.

Keywords

Telomerase, Telomerase functions, TERT, Mitochondrial telomerase, Breast cancer, Community pharmacy, Hospital pharmacy.

Índice

Capítulo I - Funções da subunidade TERT da Telomerase: uma perspetiva acerca da telomerase mitocondrial	1
1. Introdução	1
1.1 Objetivos.....	2
2. Metodologia	3
3. Telomerase	5
3.1 Estrutura	6
4. Funções da Telomerase	9
4.1 Função Telomérica.....	9
4.2 Funções Extra-Teloméricas	12
5. Telomerase Mitocondrial.....	13
5.1 Funções da TERT na mitocôndria	15
5.2 Relação entre a TERT mitocondrial e a manutenção dos telómeros	16
6. Qual é o possível papel da telomerase mitocondrial no desenvolvimento do cancro da mama e na resistência à terapêutica?	19
7. Conclusão.....	25
8. Perspetivas Futuras	25
9. Referências Bibliográficas	27
Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária - Farmácia da Estação.....	35
1. Introdução	35
2. Localização e Funcionamento da Farmácia da Estação	36
2.1 Instalações da Farmácia da Estação	36
2.1.1 Espaço Exterior	36
2.1.2 Espaço Interior	37
2.1.3 Farma Drive.....	38
2.2 Recursos Humanos	39
2.3 Programa Informático.....	39
3. Fontes de Informação e Documentação Científica	40
4. Gestão do Aprovisionamento e Armazenamento	40
4.1 Realização de encomendas	40
4.2 Receção e Verificação de Encomendas.....	41
4.2.1 Marcação de Preços	42
4.3 Armazenamento de Produtos.....	43
4.3.1 Controlo de Temperatura e Humidade	44
4.4 Gestão de STOCK e Controlo dos Prazos de Validade	45
4.5 Gestão de Devoluções	45

5. Relação Utente - Farmacêutico - Medicamento	46
6. Dispensa de Medicamentos	47
6.1 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)	48
6.1.1 Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes	49
6.2 Planos de Comparticipação	50
6.3 Dispensa de Produtos ao Abrigo de um Protocolo	51
6.3.1. Protocolo ente a Câmara Municipal da Guarda e as Farmácias do Concelho ...	51
6.3.2 Programa Nacional de Prevenção da Diabetes Mellitus	52
6.4 Dispensa de Medicamentos Genéricos	52
6.5 Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e Automedicação	
53	
7. Aconselhamento Farmacêutico e Dispensa de outros Produtos de Saúde.....	54
7.1 Produtos cosméticos e de higiene corporal.....	54
7.2 Produtos Dietéticos para Alimentação Especial.....	55
7.3 Medicamentos à Base de Plantas	55
7.4 Suplementos Alimentares	56
7.5 Medicamentos de Uso Veterinário.....	56
7.6 Dispositivos Médicos	57
8. Medicamentos Manipulados	57
9. Casos Particulares de Preparação e Dispensa de Medicação	59
9.1 Agregados populacionais - Famalicão e Valhelhas.....	59
10. Farmacovigilância	60
11. Serviços de Saúde prestados na Farmácia da Estação.....	60
12. Programa de Troca de Seringas	62
13. Testes Rápidos	62
14. Reciclagem de Medicamentos - Programa VALORMED	63
15. Cartão da Farmácia da Estação	63
16. Promoção da Saúde a Nível Comunitário	64
17. Formação Científica Continua.....	64
18. Contabilidade e Faturação	65
18.1 Final do dia	65
18.2 Final do mês	65
18.2.1. Processamento de receituário e faturação	65
18.2.2. Receituário de Psicotrópicos e Estupefacientes	66
19. O papel do INFARMED na Farmácia Comunitária	67
20. Conclusão	67
21. Referências Bibliográficas.....	69
Capítulo III - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar - Hospital Sousa Martins	71
1. Introdução.....	71
2. Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG).....	71

3. Caracterização dos Serviços Farmacêuticos da ULSG	73
3.1 Espaço Físico e Equipamentos.....	73
3.2 Recursos humanos.....	74
4. Gestão de medicamentos e produtos de saúde dos Serviços Farmacêuticos	75
4.1 Seleção e aquisição	76
4.2 Receção e conferência	77
4.3 Armazenamento	78
4.3.1 Controlo de validades e contagem de stock	79
5. Distribuição.....	79
5.1 Distribuição Tradicional/Clássica.....	80
5.2 Distribuição por reposição de <i>Stocks</i> nivelados	81
5.3 Distribuição Personalizada.....	81
5.4 Distribuição Individual Diária em Dose Unitária	82
5.5 Distribuição a Doentes em Ambulatório.....	83
5.6 Distribuição de Medicamentos sujeitos a Controlo Especial	85
5.6.1 Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas	85
5.6.2 Hemoderivados.....	86
5.6.3 Medicamentos Extra-Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos.....	86
5.6.4 Antibióticos de reserva	87
5.6.5 Desinfetantes e Antissépticos	87
6. Produção e Controlo	87
6.1 Preparação de Nutrição Parentérica	88
6.2 Reconstituição de Fármacos Citotóxicos	88
6.3 Preparações Extemporâneas Estéreis	89
6.4 Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis	90
6.5 Reembalagem de Medicamentos.....	91
7. Prestação de Informação Relativa a Medicamentos.....	91
8. Farmacovigilância	92
9. Participação do Farmacêutico nos Ensaio Clínicos	92
10. Farmacocinética Clínica	93
11. Acompanhamento da Visita Médica.....	94
12. Comissões Técnicas Hospitalares	94
12.1 Comissão de Farmácia e Terapêutica	94
12.2 Comissão de Ética.....	95
12.3 Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecção e de Resistências aos Antimicrobianos (PPCIRA).....	95
13. Informação e Documentação	97
14. Conclusão	97
15. Referências Bibliográficas.....	99
Anexo I - Folheto Informativo acerca do Farma Drive	103

Anexo II - Circular Informativa INFARMED N.º 143/CD/550.20.001	104
Anexo III - Guia de Transporte	105
Anexo IV - Cartão da Farmácia da Estação.....	106
Anexo V - Certificado de orador na palestra “Funções da subunidade TERT da Telomerase: uma perspetiva acerca da telomerase mitocondrial. Identificação de mutações.”	107

Lista de Figuras

Figura 1 - Atividade da telomerase nos seres humanos. Adaptado de [12].	5
Figura 2 - Estrutura secundária do ARN da telomerase (TERC) e os seus domínios funcionais. Adaptado de [21].	6
Figura 3 - Estrutura da transcriptase reversa da telomerase humana (TERT). Adaptado de [9].	7
Figura 4 - Síntese do ADN telomérico mediada pela enzima telomerase. Adaptado de [25].	10
Figura 5 - A indução do p53, pela disfunção dos telómeros, vai reprimir os PGCs e origina alterações metabólicas e mitocondriais. Adaptado de [41].	13
Figura 6 - Genoma mitocondrial humano. Adaptado de [43].	14
Figura 7 - Senescência celular induzida por espécies reativas de oxigénio (ERO's). Adaptado de [58].	17
Figura 8 - O papel da translocação do TERT para a mitocôndria no cancro. Adaptado de [85].	22

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Funções Extra-teloméricas da TERT.....	12
---	----

Lista de Acrónimos

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADNmt	Ácido desoxirribonucleico mitocondrial
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional das Farmácias
ARN	Ácido ribonucleico
ARNr	Ácido ribonucleico ribossómico
ARNt	Ácido ribonucleico de transferência
ATP	Adenosina trifosfato
AUE	Autorização de Utilização Excepcional
BRCA1	<i>“Breast cancer gene 1”</i>
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização do Lote
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CDP	Centro de Diagnóstico Pneumológico
CE	Comissão de Ética
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CFLV	Câmara de fluxo de ar laminar vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHNM	Código hospitalar nacional do medicamento
CTE	Extensão C-terminal
DCI	Denominação comum internacional
dNTPs	Desoxirribonucleotídeos trifosfatados
DSBs	Quebras de cadeia dupla
DT	Diretor Técnico
EGFR	Recetor do fator de crescimento epidérmico
ERO's	Espécies reativas de oxigénio
ER α	Recetor de estrogénio α
Er β	Recetor de estrogénio β
ETC	Cadeia de transporte de eletrões
FEFO	<i>“First Expired, First Out”</i>
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
FIFO	<i>“First in, First Out”</i>
GCL-PPCIRA	Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogénio
HEPA	<i>“High-Efficiency Particulate Air”</i>
HER2	Recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano

HNSA	Hospital Nossa Senhora da Assunção
HSM	Hospital Sousa Martins
IMC	Índice de massa corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IVA	Imposto sobre o valor acrescentado
LASA	<i>“Look Alike Sound Alike”</i>
MAM	Medicamento de alerta máximo
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
MUV	Medicamento de uso veterinário
ND1	<i>“NADH:ubiquinone oxidoreductase (complex I) subunit 1”</i>
ND2	<i>“NADH:ubiquinone oxidoreductase (complex I) subunit 2”</i>
Pb	Pares de bases
PGC-1a	<i>“Proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha”</i>
PGC-1B	<i>“Proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 beta”</i>
PINX1	<i>“Interacting telomerase inhibitor 1”</i>
PK	Pseudo nó
POT1	<i>“Protection of telomeres protein 1”</i>
PPCIRA	Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos
PUDI	Pessoas que utilizam drogas injetáveis
PVF	Preço de venda à farmácia
PVP	Preço de venda ao público
RAM	Reações adversas a medicamentos
Rap1	<i>“Repressor/Activator protein 1”</i>
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RdRP	Atividade ARN polimerase ARN dependente
RNP	Ribonucleoproteína
RT	Transcriptase reversa
SF	Serviços Farmacêuticos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SiRNAs	Micro ARNs de interferência
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
SSBs	Quebras de cadeia simples
STE	<i>“Stem terminus element”</i>
TBE	<i>“Template boundary element”</i>
TDT	Técnicos de diagnóstico e terapêutica
TEN	Domínio N-terminal
TERC	Subunidade de ARN da telomerase

TERT	Transcriptase reversa da telomerase
TIM23	<i>“Translocase of the inner membrane 23”</i>
TIN2	<i>“TRF1 interacting nuclear protein 2”</i>
TOM20	<i>“Translocase of the outer membrane 20”</i>
TOM40	<i>“Translocase of the outer membrane 40”</i>
TPP1	<i>“Tripeptidyl-peptidase 1”</i>
TRF1	<i>“Telomeric repeat binding factor 1”</i>
TRF2	<i>“Telomeric repeat binding factor 2”</i>
UCAVC	Unidade de Cuidados de Acidentes Vasculares Cerebrais
UCIP	Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes
UICD	Unidade de Internamento de Curta Duração
ULS	Unidade Local de Saúde
ULSG	Unidade Local de Saúde da Guarda
USF	Unidade de Saúde Familiar
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VIH	Vírus da imunodeficiência humana

Capítulo I - Funções da subunidade TERT da Telomerase: uma perspectiva acerca da telomerase mitocondrial

1. Introdução

Os telómeros (do grego *telos* “final” e *meros* “parte”) foram identificados pela primeira vez pelo cientista Hermann Muller, em 1938 [1]. São estruturas protetoras das extremidades cromossômicas, altamente especializadas e essenciais para a estabilidade do genoma [2].

No início dos anos 70, após a descoberta do mecanismo de replicação do ácido desoxirribonucleico (ADN), surgiu a questão de como é que era assegurada a replicação completa do ADN tendo em conta que a ADN polimerase é incapaz de replicar as extremidades dos cromossomas [3],[4] - fenómeno conhecido como o “problema do final da replicação” [5].

Em dezembro de 1984 foi dado o primeiro passo para compreender esta questão, Elizabeth Blackburn e Carol W. Greider, através de experiências realizadas com o protozoário *Tetrahymena thermophila*, descobriram uma enzima que efetuava a replicação dos telómeros, a telomerase [3].

Esta descoberta de “como os cromossomas são protegidos pelos telómeros e pela enzima telomerase” levou à atribuição, em 2009, do Prémio Nobel de Fisiologia ou Medicina aos cientistas Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider e Jack W. Szostak [6].

Assim, a telomerase é uma enzima transcriptase reversa, constituída por uma subunidade catalítica (TERT) e por um componente de ARN (TERC), que serve de molde para a síntese de ADN telomérico [7],[8].

Nas células somáticas humanas, quando ocorre a replicação semiconservativa do ADN, os telómeros são progressivamente encurtados a cada divisão celular. Quando as células apresentam telómeros extremamente curtos estas atingem a senescência ou a apoptose, sendo os telómeros “relógios biológicos” que limitam a proliferação celular [7].

A falha na regulação da telomerase parece ter diversas consequências, por um lado a atividade desregulada da telomerase é observada em mais de 90% dos cancros humanos, por outro lado a

insuficiente expressão dos componentes da telomerase está implicada em vários síndromes hereditários de envelhecimento prematuro [9].

A senescência replicativa constitui uma importante barreira contra a tumorigénese, que só pode ser superada quando as células adquirem a capacidade de preservar os seus telómeros no processo de transformação maligna [10]. Neste sentido, foi demonstrado que em cerca de 85% dos cancros a telomerase encontra-se inapropriadamente expressa e com níveis de atividade elevados [7]. Este facto revela a importância que a telomerase, devido à sua função telomérica, apresenta quer no envelhecimento, quer no desenvolvimento de neoplasias malignas.

Tendo em conta a elevada expressão na maioria dos cancros e a expressão mínima ou inexistente na maioria das células somáticas, a telomerase apresenta-se como um alvo muito atraente para o desenvolvimento de terapias tumorais [7].

As funções da subunidade TERT, independentes dos telómeros, também representam alvos promissores no desenvolvimento de novas terapias, pois para além da atividade de síntese de ADN telomérico diversas evidências revelaram que a subunidade TERT da telomerase tem funções adicionais no desenvolvimento tumoral e está envolvida em diversos processos biológicos, entre os quais, a proliferação celular, a regulação da expressão génica e funcionalidades mitocondriais [11].

Especificamente na mitocôndria, a TERT desempenha um papel na resposta ao stress, na apoptose e na manutenção da aptidão mitocondrial [8].

1.1 Objetivos

Este trabalho tem como objetivo principal fazer uma revisão geral acerca da estrutura e funções da telomerase, com um especial enfoque sobre a telomerase mitocondrial e eventual associação com o desenvolvimento de cancro da mama.

2. Metodologia

Para a elaboração deste trabalho de investigação foi feita inicialmente uma pesquisa não sistematizada que permitiu fazer uma contextualização sobre a enzima telomerase, descrever a sua estrutura e as suas funções na célula.

Para estudar a telomerase mitocondrial, a função que a subunidade TERT desempenha na mitocôndria e poder responder à questão “Qual é o possível papel da telomerase mitocondrial no desenvolvimento do cancro da mama e na resistência à terapêutica?”, foi efetuada uma pesquisa sistemática da literatura.

A pesquisa bibliográfica decorreu no período de janeiro a julho de 2019 e foi efetuada nas bases de dados *PubMed* e *Google Scholar*.

Foram considerados artigos originais, artigos de revisão e artigos de revistas, tendo os mesmo sido publicados no espaço temporal de 1938 a março de 2019.

Os termos de pesquisa utilizados foram os seguintes: “*telomerase activity*”, “*telomerase structure*”, “*telomerase functions*”, “*telomeres and telomerase*” “*mitochondrial DNA*”, “*telomerase mitochondrial*”, “*TERT vs mitochondria*”, “*telomerase vs cancer*” “*mitochondrial telomerase vs cancer*”, “*mitochondrial telomerase vs breast cancer*”, “*mitochondrial vs breast cancer*” e “*TERT vs breast cancer*”.

Dos 100 614 resultados, foram excluídos os artigos repetidos, os já referenciados por outros autores e todos aqueles que se centravam noutros aspetos que não integravam o nosso objetivo principal.

No final foram analisados 218 artigos, dos quais 91 foram considerados relevantes para a elaboração desta dissertação.

3. Telomerase

Nos seres humanos, a atividade da telomerase é detetada em todos os estádios iniciais do desenvolvimento, desde os oócitos até aos embriões em fase de blastocisto e aumenta progressivamente com o avanço do estado embrionário. A telomerase atinge o seu nível mais elevado nos embriões em fase de mórula e blastocisto e o seu nível diminui na massa celular interna [12].

Logo após o nascimento, a atividade da telomerase nas células somáticas é regulada negativamente, com exceção de células em divisão (como por exemplo: no bulbo do folículo piloso, no epitélio do trato gastrointestinal, nos queratinócitos da camada basal da pele, nos linfócitos, na medula óssea, nas células estaminais, no urotélio, em tecidos da próstata e no endométrio) que expressam a enzima com diferentes níveis de atividade (fig.1) [12]-[19].

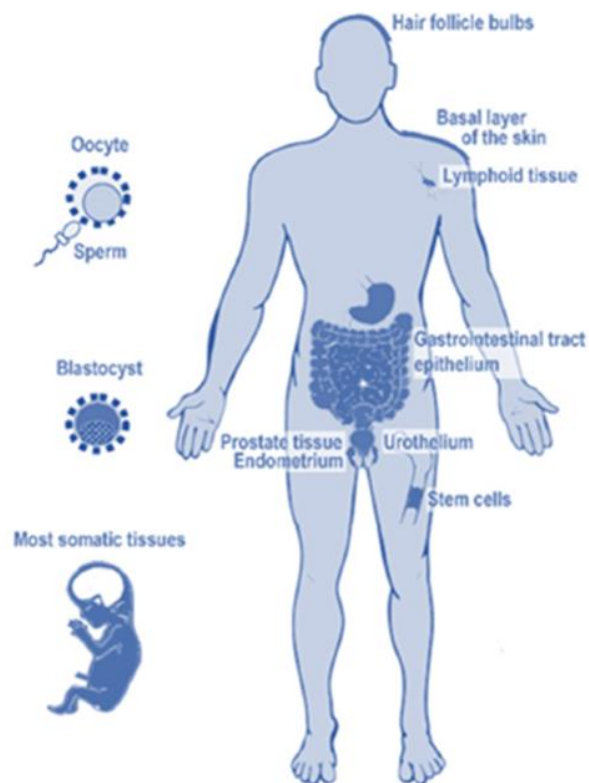


Figura 1 - Atividade da telomerase nos seres humanos. Adaptado de [12].

A telomerase é essencial para o potencial de proliferação de células estaminais e de células cancerígenas, assim como para a renovação normal dos tecidos. No entanto, foram também descritas funções adicionais para além da sua ação telomérica, como por exemplo a sua atividade a nível mitocondrial [20].

3.1 Estrutura

O núcleo catalítico da telomerase é uma ribonucleoproteína (RNP) composta por uma componente proteica, a transcriptase reversa da telomerase (TERT), e por uma componente ribonuclear, o ARN da telomerase (TERC). *In vivo*, para além da TERT e do TERC, outras proteínas contribuem para a estabilidade e atividade da enzima nas células humanas [9].

Relativamente ao TERC (fig.2), as suas principais estruturas funcionais são: (i) o domínio principal, que contém a região molde (*template*) e o pseudo nó (*PK*), (ii) o *stem terminus element* (STE), também conhecido nos vertebrados como as regiões conservadas 4 e 5 (CR4/5), (iii) o *template boundary element* (TBE) e (iv) o domínio H/ACA box [9], [21].

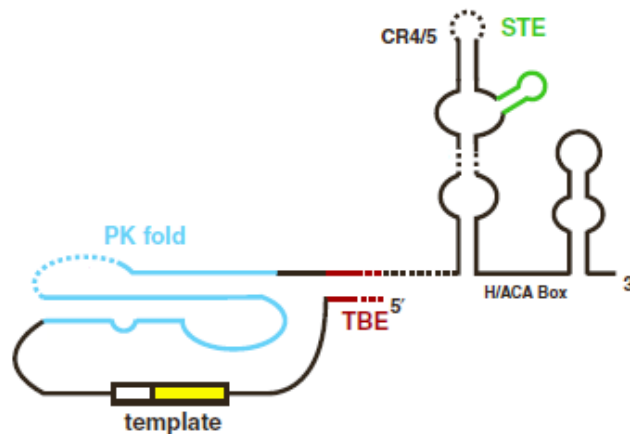


Figura 2 - Estrutura secundária do ARN da telomerase (TERC) e os seus domínios funcionais.

Adaptado de [21].

O domínio principal e a região CR4/5 possibilitam dois contactos independentes do TERC com a TERT [22],[9]. *In vitro*, estes dois componentes em conjunto com a TERT são suficientes para reconstruir a atividade catalítica da telomerase [9], [23].

O domínio H/ACA é essencial para a estabilidade celular do TERC, estabilidade esta alcançada com a formação de um complexo ribonucleoproteico composto por quatro elementos proteicos. O complexo de proteínas H/ACA é necessário para a função apropriada do TERC e para a ligação adequada do TERC com a TERT, sendo também essencial para a atividade da telomerase ao longo do seu ciclo catalítico [9].

Quanto à TERT (fig.3), esta é composta por quatro domínios funcionais principais: o domínio N-terminal (TEN), o domínio ligação ao ARN (RBD), o domínio de transcriptase reversa (RT) e a extensão C-terminal (CTE) [9], [22].

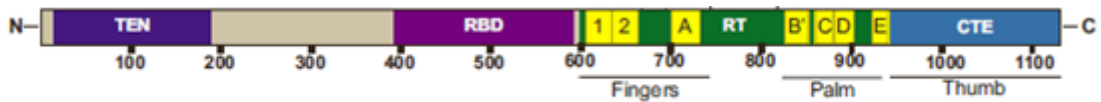


Figura 3 - Estrutura da transcriptase reversa da telomerase humana (TERT). Adaptado de [9].

O domínio TEN tem como função ligar-se e permanecer associado à cadeia simples de ADN telomérico [22],[9]. Para além disso, também possui resíduos de aminoácidos que são essenciais para a atividade da telomerase e para a sua manutenção nas células humanas [9].

O domínio RBD interage com a regiões conservadas CR4/5 do TERC, através do seu motivo de reconhecimento de ARN [22]. Nas células humanas, este domínio também possui funções catalíticas importantes independentes da sua função de ligação ao ARN [9].

O domínio RT da TERT é o centro catalítico da telomerase e contém vários motivos conservados, podendo ser dividido em dois subdomínios: *fingers* (motivos 1 a A), responsável pela interação com o substrato, e *palm* (motivos B' a E), que contém o sítio catalítico. Uma característica que diferencia o domínio RT da TERT é a tríade de resíduos de ácido aspártico localizados nos motivos A e C, essenciais para a atividade polimerase da telomerase [9]. Mutações nos resíduos conservados desta região suprimem a atividade da telomerase, levando ao encurtamento dos telómeros [22].

No domínio CTE existem poucas sequências conservadas entre diferentes TERTs, o que sugere que este tenha uma função específica dependendo das espécies. Na telomerase o domínio CTE é também designado por domínio *thumb* e mutações nesta região afetam a atividade da enzima, a manutenção do comprimento dos telómeros e a localização subcelular [9].

4. Funções da Telomerase

4.1 Função Telomérica

Os telómeros são complexos proteína/ADN presentes nas extremidades dos cromossomas eucarióticos e a manutenção do seu comprimento é essencial para a estabilidade genómica. As extremidades dos cromossomas constituem o substrato da telomerase e a estrutura destas está envolvida na regulação da replicação do ADN, bem como no recrutamento da enzima telomerase [22].

O ADN telomérico humano consiste na sequência repetida de nucleótidos TTAGGG, formando uma região longa (cerca de 1000 pares de bases) de ADN de cadeia dupla que termina numa cadeia simples rica em guanina (G). Para além de estar associado a histonas constituindo a cromatina, o ADN telomérico liga-se a um complexo de proteínas específicas denominado por *shelterin* [22].

O complexo *shelterin* é composto por seis proteínas de ligação aos telómeros: TRF1 (*Telomeric repeat binding factor 1*), TRF2 (*Telomeric repeat binding factor 2*), Rap1 (*Repressor/Activator protein 1*), TIN2 (*TRF1 interacting nuclear protein 2*), TPP1 (*Tripeptidyl-peptidase 1*) e POT1 (*Protection of telomeres protein 1*) [24],[7]. Este complexo desempenha um papel na estabilidade dos telómeros e na prevenção da sua degradação pelas nucleases, assim como na regulação da telomerase [7].

O recrutamento da telomerase para o final dos cromossomas é efetuado principalmente pelo complexo *shelterin* e depende especificamente do comprimento dos telómeros, sendo que vários estudos descrevem a preferência da telomerase para alongar telómeros mais curtos [24].

A conceção mais antiga da regulação do comprimento dos telómeros é a de que o número de complexos *shelterin* regula o recrutamento e a ação da telomerase, bloqueando fisicamente o acesso da enzima e ocultando a extremidade 3'. Um estudo recente descreveu um inibidor da telomerase que é recrutado pelo TRF1 para os telómeros como um interveniente físico entre o TRF1 e a TERT, esse inibidor é o fator PINX1 (*interacting telomerase inhibitor 1*). Quanto mais comprido for o telómero mais TRF1 estará presente e mais PINX1 será recrutado, resultando numa inibição mais forte da telomerase [24].

Também foi descrito que a TPP1 e a TIN2 (proteínas do complexo *shelterin*) em cooperação podem interagir fisicamente com a telomerase e recrutá-la [24].

Podemos assim colocar a hipótese do complexo *shelterin* ter um papel na regulação positiva e/ou na regulação negativa da telomerase.

Permanece desconhecido como é que o sítio ativo da telomerase captura a extremidade 3' dos telómeros, embora várias evidências apontem para o papel da POT1 no acoplamento telómero-telomerase [24].

A telomerase é uma enzima processiva e, portanto, é provável que exista em múltiplos estados conformacionais para realizar a adição de repetição de ADN telomérico [22].

Existem essencialmente quatro etapas na síntese de ADN telomérico mediada pela telomerase: (a) o ADN telomérico é reconhecido pela telomerase, ligando-se ao local de ancoragem STE e ao *template* de ARN; (b) adição de nucleótidos à extremidade 3' do ADN telomérico até se atingir o final do *template* de ARN; (c) translocação da enzima sobre o substrato; (d) início de um novo ciclo de adição de nucleótidos (fig.4) [25],[9].

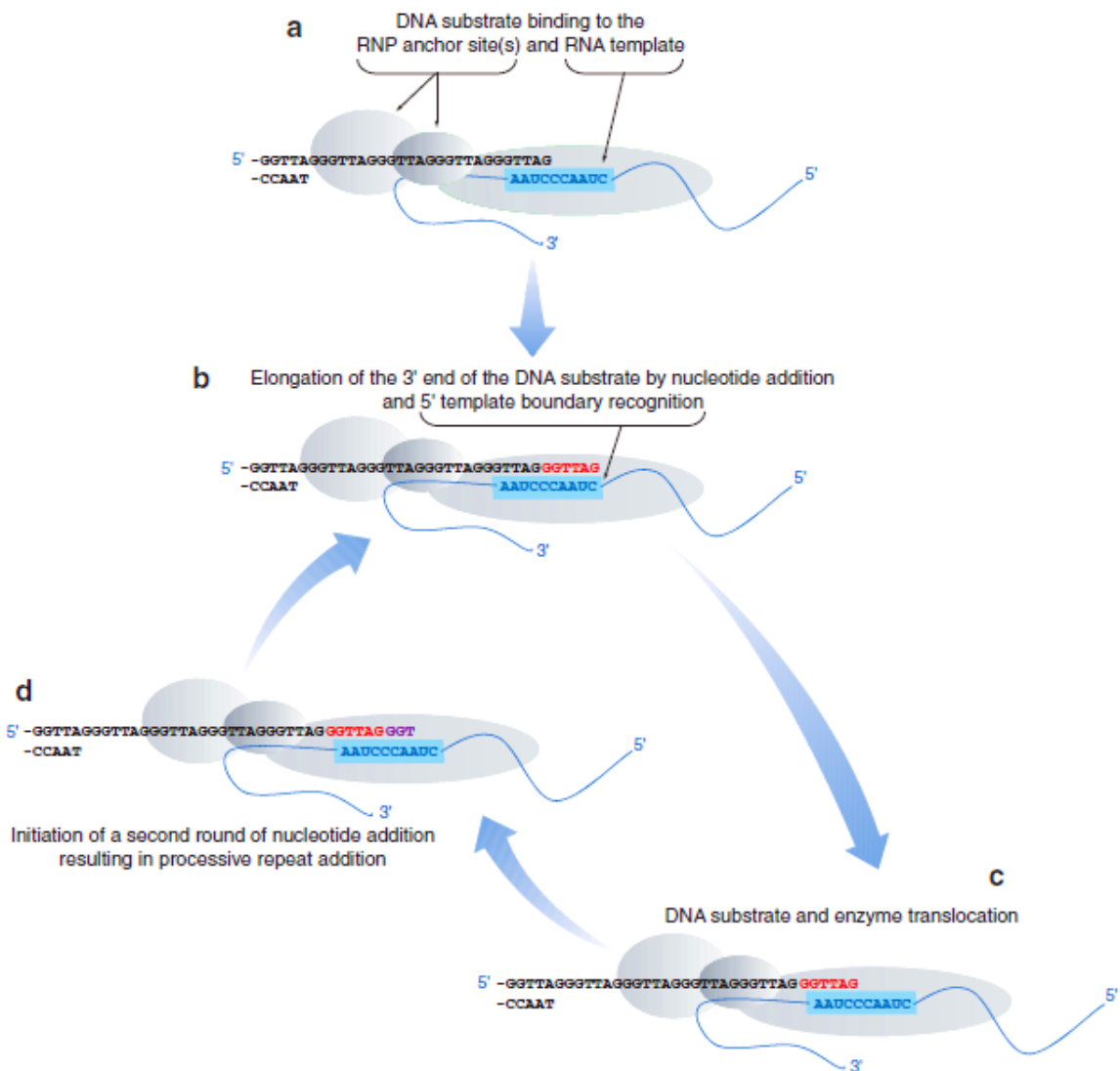


Figura 4 - Síntese do ADN telomérico mediada pela enzima telomerase. Adaptado de [25].

O domínio N-terminal (TEN) da TERT efetua múltiplos contatos com o ADN na extremidade 5' e funciona como uma âncora para a enzima. A região C-terminal (CTE) da TERT estabiliza o híbrido ADN/ARN, enquanto o motivo E, do domínio de transcriptase reversa (RT), posiciona a extremidade 3' do ADN telomérico corretamente no centro ativo da enzima. O recrutamento dos desoxirribonucleotídeos trifosfatados (dNTPs) necessários para a síntese de ADN é efetuado pelos motivos específicos finger e palm do domínio RT [9].

A incorporação de dNTPs individuais pela telomerase é conhecida como processabilidade de adição de nucleotídeos (também conhecida como processividade do tipo I). Após a síntese da primeira repetição, a telomerase pode mover-se sobre a extremidade do ADN e realinhar o TERC em preparação para a síntese de uma segunda repetição de seis nucleotídeos, ou dissociar-se completamente do substrato. A orientação da telomerase para sintetizar sucessivamente as repetições de seis nucleotídeos é chamada de processabilidade por adição repetida (RAP, também conhecida como processividade do tipo II) e é uma característica única da telomerase. Esta capacidade da telomerase para sintetizar múltiplas cópias de repetições a partir de um único *primer* depende dos vários resíduos de aminoácidos do TERT, assim como de elementos da sua estrutura [9], [26].

A telomerase apenas sintetiza a extremidade 3' dos telómeros, sendo a cadeia complementar posteriormente replicada pela ADN polimerase característica da replicação semiconservativa do ADN [27].

4.2 Funções Extra-Teloméricas

Para além da atividade de síntese do ADN telomérico, foi demonstrado que a TERT tem outras funções extra-teloméricas (tabela 1).

Tabela 1 - Funções Extra-teloméricas da TERT

Regulação da proliferação celular [28],[29].	A expressão da TERT pode promover o crescimento e a proliferação celular, induzindo ou inibindo a expressão de genes pró-proliferativos e anti proliferativos, respetivamente.
Atividade neuro protetora [30].	Na última década, um número crescente de estudos mostrou que a TERT tem efeitos neuroprotetores em modelos celulares e animais, após uma lesão cerebral. Mais recentemente, a TERT foi associada à diminuição de espécies reativas de oxigénio e à proteção do ADN na mitocôndria dos neurónios.
Promoção da angiogénese [31],[32].	A TERT foi descrita como indutora da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), através da interação com o promotor do gene e com o fator de transcrição Sp1, podendo assim estimular a angiogénese e promover o desenvolvimento tumoral.
Regulação da expressão génica [33]-[36],[11].	Foi demonstrado que a TERT regula diretamente a expressão de genes alvo da via de sinalização Wnt/ β -catenina. Tendo também sido descrita a possibilidade de a via Wnt/ β -catenina afetar diretamente a transcrição da TERT. Outros estudos revelaram também a interação da TERT com via de sinalização do NF- κ B. É de referir que estas vias genéticas estão frequentemente desreguladas durante a tumorigénese humana.
Atividade ARN polimerase ARN dependente (RdRP) [11],[37].	A TERT pode modular a proliferação celular através de micro ARNs de interferência (siRNAs), derivados da sua atividade RdRP, desempenhando assim um papel chave no silenciamento de ARN.

Para além das funções descritas na tabela 1, também existe atividade da TERT na mitocôndria. Devido à crescente importância que se dá a esta atividade, dedicaremos uma secção deste trabalho para abordar esse tema.

5. Telomerase Mitocondrial

As mitocôndrias são essenciais para a respiração celular e para o fornecimento de energia, adenosina trifosfato (ATP), às células. Para além da produção de energia, estes organelos são o principal local de formação de espécies reativas de oxigénio (ERO's) e o alvo principal das lesões oxidativas induzidas por elas [38].

As lesões no ADN mitocondrial (ADNmt) e a perda de integridade do genoma têm sido implicadas no desenvolvimento de doenças relacionadas com a idade [39].

Os *PGC-1a* e *PGC-1B* (*proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha and beta*) são reguladores da fisiologia e do metabolismo mitocondrial. Em patologias relacionadas com o envelhecimento, a importância dos PGCs prende-se com o facto de eles estarem implicados no controlo de processos metabólicos (gliconeogénese, metabolismo de ácidos gordos e β -oxidação), processos estes que estão relacionados com o aumento da resistência à insulina e desenvolvimento de diabetes em idosos, por exemplo [40].

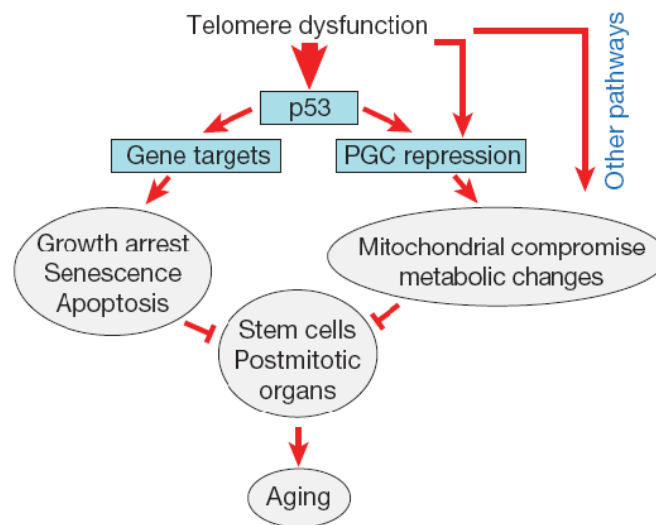


Figura 5 - A indução do p53, pela disfunção dos telómeros, vai reprimir os PGCs e origina alterações metabólicas e mitocondriais. Adaptado de [41].

Quando ocorre a disfunção dos telómeros, o p53 é ativado e vai reprimir os promotores *PGC-1a* e *PGC-1B*, existindo assim uma ligação direta entre os telómeros e a biologia mitocondrial. O eixo telómero-p53-PGC poderá contribuir para a falência de órgãos e para a diminuição da aptidão do organismo quando existe disfunção dos telómeros (fig.5) [41].

O ADN mitocondrial humano consiste numa molécula circular de cadeia dupla com 16.569 pares de bases (pb). Codifica 2 ácidos ribonucleicos ribossômicos (ARNr), 22 ácido ribonucleicos de transferência (ARNt) e 13 polipeptídeos envolvidos no transporte de eletrões na produção de adenosina trifosfato (ATP) (fig.6) [42],[43].

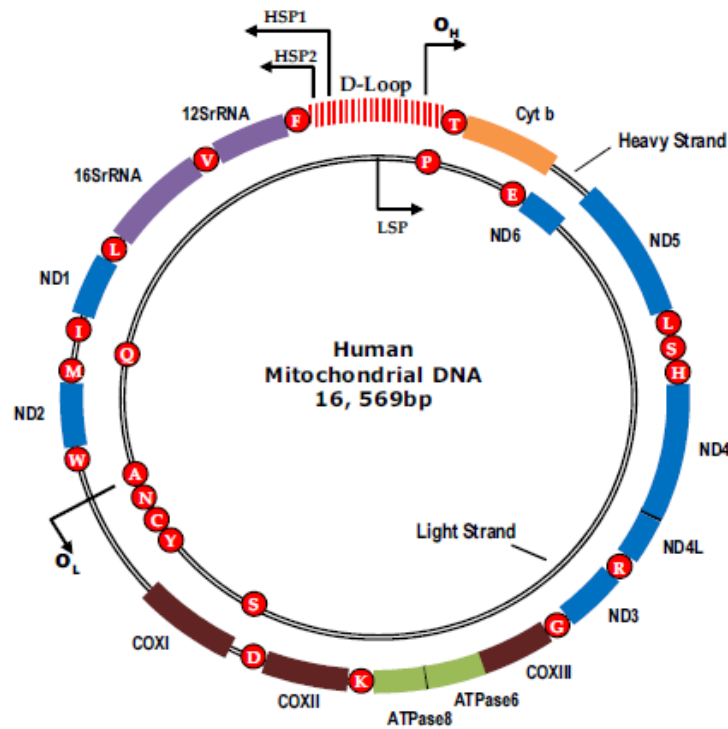


Figura 6 - Genoma mitocondrial humano. Adaptado de [43].

No modelo mais antigo e amplamente aceite da replicação do ADNmt (*strand displacement model*), a replicação inicia-se na região do *D-loop* e continua até aproximadamente dois terços da cadeia pesada (H) ter sido replicada. A origem de replicação da cadeia leve (O_L) também fica exposta e a síntese da cadeia leve (L) vai iniciar-se na direção oposta. Num modelo mais recente (*synchronous model*) proposto para a replicação do ADNmt, o processo de replicação é iniciado dentro do *D-loop* e ambas as cadeias são sintetizadas bidirecionalmente em simultâneo. Um terceiro modelo (RITOLS), propõe que replicação começa num dos dois locais de origem do *D-loop*, seguindo-se a síntese da cadeia pesada (H) e a incorporação simultânea de ARN na cadeia leve (L). Presume-se que a síntese da cadeia leve (L) comece na origem de replicação O_L e que o ARN seja posteriormente convertido ou substituído por ADN [39],[44].

A maioria da proteína TERT está localizada no núcleo, no entanto cerca de 20-30% da proteína localiza-se fora do núcleo, nomeadamente na mitocôndria, em condições basais [45],[46].

A proteína TERT possui uma sequência de sinalização na região N-terminal que a orienta para a mitocôndria [47],[48]. É de referir que apenas o gene TERT de eucariotos superiores apresenta

esta sequência, isto pode indicar uma função especializada da telomerase nas mitocôndrias de organismos mais complexos [47].

É interessante perceber o papel que a telomerase tem na mitocôndria, tendo em conta que o seu genoma é circular e não possui estruturas teloméricas.

5.1 Funções da TERT na mitocôndria

A integridade do ADN mitocondrial está intimamente relacionada com a função mitocondrial. Quando o ADNmt está danificado, a expressão de componentes proteicos da cadeia de transporte de eletrões (ETC) é reduzida, levando a um desequilíbrio na formação de espécies reativas de oxigénio (ERO's) e à diminuição do potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$). Tais eventos levam a um ciclo vicioso de lesão mitocondrial, afetando a importação mitocondrial, a homeostase do cálcio, a produção de ATP, entre outros processos [49],[50].

Foi descrito em dois trabalhos que a presença da TERT na mitocôndria leva a uma maior indução da apoptose e ao aumento das lesões do ADN mitocondrial (ADNmt) em células tratadas com peróxido de hidrogénio (H_2O_2) [47],[48]. No entanto diversos estudos, em contraste com o que foi descrito anteriormente, mostraram que a presença de TERT mitocondrial apresenta um claro benefício para o organelo: protege o ADNmt de lesões, diminuiu a produção de espécies reativas de oxigénio (ERO's), melhora a respiração, aumenta o potencial de membrana mitocondrial e melhora a resistência à apoptose [45],[46],[51]-[53].

Quando existe stress oxidativo, a TERT é excluída do núcleo para a mitocôndria [45]-[48] e este processo mostrou ser dependente da fosforilação da região tirosina 707 da proteína TERT pela Src quinase [54].

A TERT é importada pelas mitocôndrias através das translocases de membrana TOM20/TOM40 (*translocases of the outer membrane 20 and 40*) e TIM23 (*translocase of the inner membrane 23*) e localiza-se principalmente na matriz mitocondrial [46].

Foi demonstrado que a TERT se liga a duas regiões codificantes do ADN mitocondrial denominadas ND1 e ND2 (*NADH:ubiquinone oxidoreductase (complex I) subunit 1 and 2*) [46]. Esta interação poderá ser responsável pela melhoria da eficiência respiratória e pela proteção do ADN mitocondrial, tendo em conta que o complexo I da cadeia respiratória é o principal local de produção de ERO's [55],[56]. A ausência de TERT mitocondrial pode explicar que função defeituosa do complexo I leve a um aumento da produção de ERO's e a uma disfunção do metabolismo mitocondrial.

O aumento da produção de ERO's pode conduzir a mais lesões no ADNmt e eventualmente a uma disfunção da cadeia respiratória e da mitocôndria. Assim, a TERT mitocondrial ao proteger

as regiões ND1 e ND2 do ADNmt ajuda a promover a expressão de subunidades funcionais do complexo I, ficando reduzida a expressão de complexo I danificado (responsável por libertar eletrões) e a produção de ERO's. No entanto, ainda não foi comprovado se este possível mecanismo é um pré-requisito para a diminuição da produção de ERO's pelo complexo I [46].

Mais recentemente foram identificadas outras regiões do ADNmt às quais a TERT se liga: ARNt 12S e 16S, ND4 e 5, COX I e III, subunidades 6 e 8 da ATP sintase e foi confirmada a sua ligação às regiões ND1 e 2. Estes resultados sugerem que a TERT se liga ao ADNmt de forma não específica (direta ou indiretamente), ou que está ligado ao ADNmt através de um elemento em *cis* amplamente disperso pelo ADNmt [57].

A expressão da TERT é também responsável por bloquear a translocação da proteína BAX e a libertação de outras proteínas pró-apoptóticas (como o citocromo c) pela mitocôndria, reduzindo a apoptose [52].

A atividade catalítica de transcriptase reversa da telomerase parece ser necessária para os efeitos mitocondriais da TERT, no entanto foi demonstrado que o TERC não está presente nas mitocôndrias [8]. Na mitocôndria a TERT pode utilizar mt-tRNAs como "*template*", sugerindo que a atividade da transcriptase reversa TERT não depende da subunidade TERC [57].

Na ausência de localização da TERT na mitocôndria, foi demonstrado que ocorre um aumento significativo dos marcadores de autofagia em resposta ao tratamento de células com peróxido de hidrogénio (H₂O₂). Estes resultados sugerem que a perda da TERT na mitocôndria inicia uma cascata de sinalização que permite às células adaptarem-se e lidarem com a falta de telomerase mitocondrial [58].

5.2 Relação entre a TERT mitocondrial e a manutenção dos telómeros

O stress oxidativo pode induzir vários tipos de danos ao ADN, incluindo bases oxidadas, quebras de cadeia simples (SSBs) e quebras de cadeia dupla (DSBs). Estas últimas podem desencadear uma resposta às lesões do ADN que, se persistente, pode ativar a senescência através dos supressores tumorais p53 e p21 [59].

Quando ocorre disfunção mitocondrial, com aumento da produção de ERO's, a suscetibilidade dos telómeros ao dano oxidativo leva ao seu encurtamento acelerado, aumentando a probabilidade de haver alterações do complexo proteico existente nos telómeros, isto é, os telómeros ficam desprotegidos ("*uncapping*"). Posteriormente é ativada uma resposta de reparação do ADN e pode ocorrer a interrupção do ciclo celular (fig.7) [59].

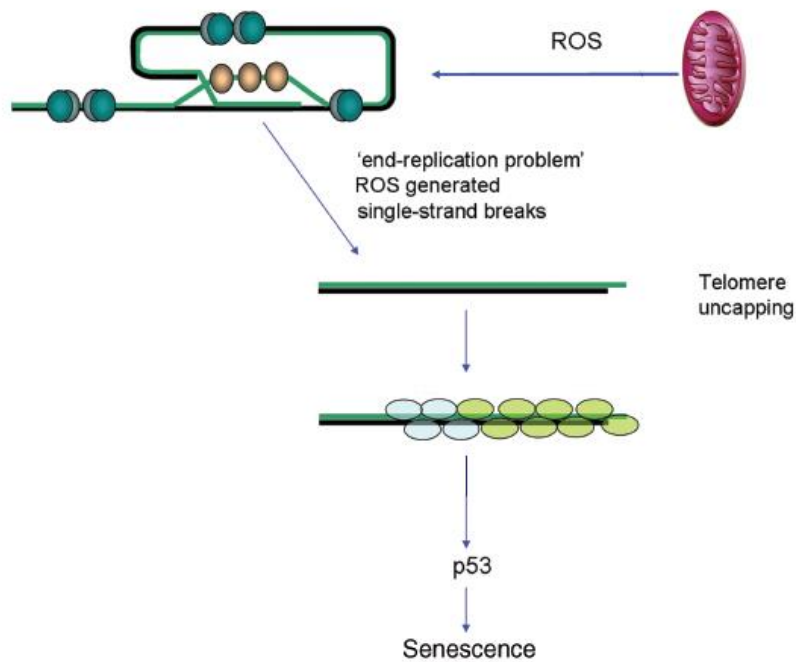


Figura 7 - Senescência celular induzida por espécies reativas de oxigênio (ERO's). Adaptado de [58].

Assim, os níveis de stress oxidativo mantidos ao longo do tempo interferem com a manutenção dos telômeros em dois níveis: aumentam a taxa basal de encurtamento de telômeros por indução de alterações no ADN telomérico e impedem que a telomerase neutralize o encurtamento dos telômeros, tendo em conta a exportação da proteína do núcleo para as mitocôndrias que ocorre nesta condição [45].

O fato de essencialmente toda a TERT ser transportada para fora do núcleo quando existe stress oxidativo levanta a questão de se a proteção do ADN mitocondrial poderá ser mais imediata do que a proteção dos telômeros em condições de stress [45].

6. Qual é o possível papel da telomerase mitocondrial no desenvolvimento do cancro da mama e na resistência à terapêutica?

Sabe-se que o cancro é definido como a proliferação celular descontrolada, onde ocorrem alterações celulares significativas. Na ausência de transformação maligna, as células diferenciadas têm uma vida útil replicativa finita [60].

O cancro da mama corresponde à segunda causa de morte por cancro, na mulher. Em Portugal, anualmente são detetados cerca de 6.000 novos casos de cancro da mama e 1.500 mulheres morrem com esta doença [61].

O cancro da mama continua a ser um importante problema de saúde em relação à malignidade e é composto por subtipos biológicos com diferentes aspetos clínicos, patológicos, moleculares e genéticos, bem como diferente responsividade à terapêutica [62]. É uma doença constituída por múltiplas etapas que se acredita resultar de uma interação entre antecedentes genéticos e fatores ambientais [63].

Tendo em conta que uma das características do cancro é a evasão da senescência replicativa e a proliferação sem restrição, designada de imortalização, a reativação da telomerase nas células somáticas assume-se como importante fator para a tumorigénese [64].

Como referido na metodologia, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica no motor de busca “*PubMED*” com as palavras-chave “*mitochondrial telomerase vs breast cancer*” e “*mitochondrial telomerase vs cancer*”, na qual se verificou que não existem resultados. No entanto, se forem utilizadas as palavras-chave “*mitochondrial vs breast cancer*” e “*TERT vs breast cancer*” são obtidos 50 e 14 resultados respetivamente.

Podemos constatar que a relação específica entre a telomerase mitocondrial e o desenvolvimento do cancro da mama está em fase inicial de estudo. No entanto, tendo em conta as numerosas atividades da telomerase descritas neste trabalho, será espectável que a sua atividade e especificamente a atividade mitocondrial, possa vir a ser considerada determinante para o desenvolvimento do cancro da mama.

No cancro da mama, a atividade da telomerase foi detetada em aproximadamente 95% dos cancros em estágio avançado e estava ausente em cerca de 19%-32% dos cancros menos avançados [65]. Foi também detetado um aumento progressivo nos níveis médios de telomerase com a gravidade da alteração histopatológica: 14% nas doenças benignas da mama, 92% nas lesões *in situ* do carcinoma e 94% nos cancros da mama invasivos [66]. Vários estudos mostraram

que a alta atividade da telomerase está ligada ao mau prognóstico do cancro da mama [67], [68].

Tendo em conta que telomerase pode estimular a progressão do tumor ao evitar a indução de senescência celular ou apoptose, compreender a ligação entre a atividade da telomerase e as alterações genéticas associadas ao cancro assume-se como uma área de pesquisa muito importante.

A reativação da telomerase não demonstrou ser suficiente para induzir a transformação de células humanas em estado cancerígeno, tendo em conta que as células humanas exigem uma carga mutacional alta para a transformação ocorrer. A telomerase pode aumentar o número de divisões celulares que podem ocorrer e, assim, fornecer oportunidades adicionais para que ocorram mutações e transformações malignas, mas não é, por si só, suficiente [60].

Na carcinogénese invasiva da mama a reativação da telomerase parece constituir um evento relativamente precoce, estando aumentada em lesões pré-invasivas como o carcinoma ductal *in situ* (DCIs) [69]. E os níveis de expressão da TERT foram correlacionados com a agressividade do tumor mamário e com uma progressão acelerada da doença [70],[71].

Foi sugerido que o oncogene HER2 (recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano) e que o fator de transcrição ER81 (membro da família ETS), são indutores da transcrição da TERT em pacientes com cancro da mama [72].

Outros fatores que também parecem contribuir para a indução da expressão da telomerase são: a hormona leptina (fator de risco significativo para o cancro da mama) [73], o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) [74] e os recetores de estrogénio α e β (ER α e Er β)[75]. Um estudo revelou que os estrogénios ativam a telomerase por meio de efeitos diretos e indiretos sobre o promotor da TERT, o que sugere um controlo hormonal da atividade da telomerase e um possível papel dos estrogénios no envelhecimento celular e no cancro [76].

Por outro lado, existem outros fatores que reprimem a atividade da telomerase. O BRCA1 (*breast cancer gene 1*) desempenha um papel na manutenção da estabilidade do genoma e atua como supressor tumoral, este gene também parece interagir com o oncogene c-Myc (indutor da TERT). A expressão do gene BRCA1 parece inibir a expressão da TERT e a atividade enzimática da telomerase, em vários tipos de células, através da supressão da transcrição do promotor da TERT mediada pelo c-Myc [77],[78].

O gene supressor tumoral p53 também demonstrou reprimir a atividade da telomerase através da regulação negativa da transcrição do TERT e a interação do p53 com o Sp1 ou com outros fatores de transcrição poderá estar envolvida nesta regulação [79]. O p53 é um componente crucial da maquinaria de defesa da célula contra lesões e é frequentemente ativado por muitos

sinais de stress celular. Impede a propagação de células danificadas ao induzir apoptose a paragem do ciclo celular, eventos críticos para a manutenção de um ambiente celular estável [80].

As mutações do promotor da proteína TERT representam outro possível mecanismo de reativação da telomerase e têm sido apontadas como um dos eventos mais comuns em vários cancros humanos. Além disso, a TERT tem sido descrita como tendo um papel fundamental em diversas vias de sinalização que estão frequentemente alteradas no cancro [81].

Têm sido realizadas diversas pesquisas para avaliar a relação entre o polimorfismo rs2736098 da TERT e o risco de cancro, mas ainda não foi alcançado um consenso [82],[83]. O efeito deste polimorfismo parece ser diferente em diversos tipos de tumores, sendo que as possíveis razões para estas discrepâncias podem ser atribuídas à especificidade do tumor, diferenças na etnia e variações no tamanho das amostras incluídas em cada investigação [82]. No caso do cancro da mama, foi sugerido que os polimorfismos rs2736098 [82],[84], rs2736109, rs2853669 e rs10069690 do gene TERT estão associados ao risco aumentado de desenvolver a doença [84].

Para além do que foi descrito até aqui, a resistência à terapêutica é também uma questão muito significativa com a qual a telomerase tem sido relacionada em diversos tipos de cancros.

A falta de sensibilidade das células cancerígenas aos fármacos e a sua capacidade de adquirir resistência à quimioterapia assume-se como um dos problemas mais desafiantes da oncologia moderna [85].

A expressão diminuída ou a atividade inibida da telomerase nas células cancerígenas foi relacionada com um aumento da sensibilidade a alguns fármacos (por exemplo, doxorrubicina, cisplatina ou 5-fluorouracil) [85],[86].

O mecanismo de resistência aos fármacos depende do tipo de cancro e das características dos fármacos utilizados na terapia, mas a maioria dos agentes anti-cancerígenos contribui para a formação de espécies reativas de oxigénio (ERO's), seguindo-se a apoptose das células-alvo. No entanto, o tratamento contínuo com o mesmo fármaco também pode resultar numa produção de EROs menos eficiente, o que pode conduzir à resistência à terapêutica [85].

As mitocôndrias são a principal fonte de ERO's, produzidas principalmente pela cadeia de transporte de eletrões. Normalmente, as ERO'S intracelulares são balanceadas dinamicamente, mas quando as células são expostas ao stress oxidativo, a produção endógena de ERO excede a capacidade das defesas antioxidantes celulares, resultando em lesões ao ADNmt [85].

O transporte da TERT do núcleo para a mitocôndria, em condições de stress, demonstrou ser acompanhado pela modulação do nível de ERO's ou pelo aumento do número de cópias de

ADNmt, podendo seguir-se a inibição da apoptose. Assim, a TERT na mitocôndria pode desempenhar um papel protetor durante a terapia oncológica (fig.8) [87],[88].

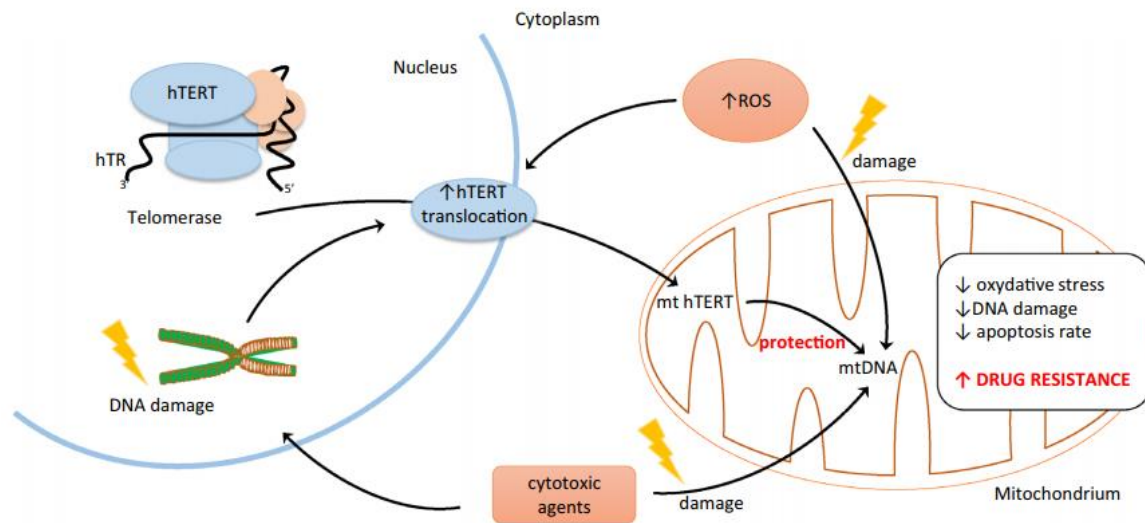


Figura 8 - O papel da translocação do TERT para a mitocôndria no cancro. Adaptado de [85].

Sabe-se que as espécies reativas de oxigênio (ERO's) formadas mitocondrialmente podem afetar o ADN nuclear. Foi demonstrado que a localização mitocondrial da telomerase impede especificamente lesões no ADN nuclear, ao diminuir os níveis de ERO's mitocondriais. Esta diminuição do stress oxidativo pode ser uma possível causa da resistência ao stress das células cancerígenas, necessário para haver eficácia terapêutica, e pode ser especialmente importante para as células-tronco cancerígenas [51].

Segundo o conceito de hormese, quando as células são expostas a níveis de stress reduzido são capazes de adaptar os seus mecanismos celulares, adquirindo um estado pré-condicionado. Quando posteriormente os níveis de stress são mais elevados, essas mesmas células apresentam características de resistência ao stress e, eventualmente, melhoram a sobrevivência [89]. Assim, a proteção do ANDmt conferida pela localização mitocondrial da telomerase, aliada a uma resposta hormética, poderá reforçar a possibilidade de um mecanismo adaptativo e de resistência das células cancerígenas à terapêutica.

Para além da diminuição do nível de ERO'S mitocondriais, a telomerase também pode interromper os processos de reparação do ADN através da interação com enzimas de reparação do ADN, em condições que conduzem à lesão do ADN [51].

A apoptose resulta de uma sequência de eventos envolvendo vários produtos génicos, incluindo os fatores de sobrevivência Bcl-2, Bcl-xl e Bax (membros da família Bcl-2). A expressão de Bcl-2 e Bcl-xl suprime a apoptose, enquanto a Bax promove a apoptose em resposta a diferentes estímulos [90],[91]. Estes fatores de sobrevivência têm mostrado um papel importante na via

de apoptose mitocondrial. Além disso, membros da família Bcl-2 foram implicados na regulação da atividade da telomerase, sugerindo uma ligação próxima entre as proteínas Bcl-2 e a telomerase [92],[93].

Outro estudo mostrou que a TERT suprime a apoptose num estágio inicial antes da liberação do citocromo c, sugerindo que esta proteína pode suprimir um sinal nuclear que é um componente essencial de cascatas apoptóticas mitocondriais [85].

Como foi descrito anteriormente, a telomerase interage com diversos intervenientes das vias que conduzem ao desenvolvimento do cancro na mama e com processos mitocondriais. Tendo em conta a importância da mitocôndria para o desenvolvimento de patologias malignas, a atividade da mitocondrial da telomerase poderá ser um fator determinante para o desenvolvimento do cancro da mama?

7. Conclusão

A investigação acerca da enzima telomerase e das múltiplas funções que esta desempenha no organismo humano tem permitido uma melhor compreensão acerca do envelhecimento e do desenvolvimento de diversas patologias.

Independentemente da sua função telomérica, foi demonstrado que a presença da subunidade TERT em diferentes locais celulares interfere com atividades biológicas distintas, como por exemplo: regulação de genes, proliferação celular, angiogénese, atividade neuroprotetora e proteção do ADN mitocondrial.

A reativação da telomerase pelas células cancerígenas tem vindo a ser relacionada com a proliferação celular ilimitada e com vantagens para a progressão do cancro. Tendo em conta o notável número de células cancerígenas que expressam elevada atividade da telomerase, esta enzima tem despertado um grande interesse na investigação no âmbito do cancro.

Inúmeros estudos abordaram as diversas funções que a enzima telomerase desempenha no organismo humano, no entanto ainda muito pouco se sabe acerca da telomerase mitocondrial e dos mecanismos subjacentes pelos quais exerce as suas funções na mitocôndria.

8. Perspetivas Futuras

Pesquisas adicionais são necessárias para investigar a importância da telomerase mitocondrial no desenvolvimento de patologias malignas, nomeadamente para o desenvolvimento do cancro da mama.

São também necessários estudos para determinar o papel da telomerase no prognóstico de diversos tipos de cancro.

A avaliação da atividade mitocondrial da telomerase poderá também ser correlacionada com a predisposição de determinadas células evoluírem para células cancerígenas e assim ser possível, de forma mais eficaz, controlar a sua evolução.

As informações descritas nesta revisão bibliográfica serão úteis para futuros estudos sobre o papel da telomerase mitocondrial e a possibilidade de esta se vir a assumir como um importante novo alvo terapêutico em oncologia, aliado às terapias atualmente existentes.

9. Referências Bibliográficas

- [1] Müller HJ, «The remaking of chromosomes», *Collecting Net* 1938, vol. 13, pp. 181-198.
- [2] J. L. Osterhage e K. L. Friedman, «Chromosome End Maintenance by Telomerase», *Journal of Biological Chemistry*, vol. 284, n. 24, pp. 16061-16065, Jun. 2009.
- [3] E. H. Blackburn, C. W. Greider, e J. W. Szostak, «Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging», *Nature Medicine*, vol. 12, n. 10, pp. 1133-1138, Out. 2006.
- [4] J. W. Shay e W. E. Wright, «Telomeres and telomerase: three decades of progress», *Nature Reviews Genetics*, Fev. 2019.
- [5] J. D. WATSON, «Origin of Concatemeric T7DNA», *Nature New Biology*, vol. 239, n. 94, pp. 197-201, Out. 1972.
- [6] «The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009», NobelPrize.org. [Em linha]. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2009/press-release/>. [Acedido: 23-Fev-2019].
- [7] M. Ivancich et al., «Treating Cancer by Targeting Telomeres and Telomerase», *Antioxidants*, vol. 6, n. 1, p. 15, Fev. 2017.
- [8] I. Chiodi e C. Mondello, «Telomere-independent functions of telomerase in nuclei, cytoplasm, and mitochondria», *Frontiers in Oncology*, vol. 2, 2012.
- [9] K. R. Hukezalie e J. M. Y. Wong, «Structure-function relationship and biogenesis regulation of the human telomerase holoenzyme», *FEBS Journal*, vol. 280, n. 14, pp. 3194-3204, Jul. 2013.
- [10] S. Heeg, «Variations in telomere maintenance and the role of telomerase inhibition in gastrointestinal cancer», *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, p. 171, Dez. 2015.
- [11] Y. Maida e K. Masutomi, «Telomerase reverse transcriptase moonlights: Therapeutic targets beyond telomerase», *Cancer Science*, vol. 106, n. 11, pp. 1486-1492, Nov. 2015.
- [12] P. Procházková Schruppfová, M. Fojtová, e J. Fajkus, «Telomeres in Plants and Humans: Not So Different, Not So Similar», *Cells*, vol. 8, n. 1, p. 58, Jan. 2019.
- [13] K. Hiyama et al., «Activation of telomerase in human lymphocytes and hematopoietic progenitor cells», *J. IMMUNOL.*, vol. 155, n. 8, pp. 3711-3715, 1995.
- [14] H. Ito, S. Kyo, T. Kanaya, M. Takakura, M. Inoue, e M. Namiki, «Expression of human telomerase subunits and correlation with telomerase activity in urothelial cancer.», *Clin Cancer Res*, vol. 4, n. 7, pp. 1603-1608, Jul. 1998.
- [15] E. Hiyama, K. Hiyama, T. Yokoyama, e J. W. Shay, «Immunohistochemical Detection of Telomerase (hTERT) Protein in Human Cancer Tissues and a Subset of Cells in Normal Tissues», *Neoplasia*, vol. 3, n. 1, pp. 17-26, Jan. 2001.
- [16] R. D. Ramirez, W. E. Wright, J. W. Shay, e R. S. Taylor, «Telomerase Activity Concentrates in the Mitotically Active Segments of Human Hair Follicles», *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 108, n. 1, pp. 113-117, Jan. 1997.

- [17] J. Yui, C.-P. Chiu, e P. M. Lansdorp, «Telomerase Activity in Candidate Stem Cells From Fetal Liver and Adult Bone Marrow», *Blood*, vol. 91, n. 9, pp. 3255-3262, Mai. 1998.
- [18] S. Kyo, M. Takakura, T. Kohama, e M. Inoue, «Telomerase Activity in Human Endometrium», *Cancer Res*, vol. 57, n. 4, pp. 610-614, Fev. 1997.
- [19] E. Hiyama e K. Hiyama, «Telomere and telomerase in stem cells», *British Journal of Cancer*, vol. 96, n. 7, pp. 1020-1024, Abr. 2007.
- [20] D. E. Gomez et al., «Telomere structure and telomerase in health and disease», *International Journal of Oncology*, vol. 41, n. 5, pp. 1561-1569, Nov. 2012.
- [21] C. Musgrove, L. I. Jansson, e M. D. Stone, «New perspectives on telomerase RNA structure and function: Telomerase RNA structure and function», *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, vol. 9, n. 2, p. e1456, Mar. 2018.
- [22] S. Sandin e D. Rhodes, «Telomerase structure», *Current Opinion in Structural Biology*, vol. 25, pp. 104-110, Abr. 2014.
- [23] Q. Zhang, N.-K. Kim, e J. Feigon, «Architecture of human telomerase RNA», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 108, n. 51, pp. 20325-20332, Dez. 2011.
- [24] A. Bernal e L. Tusell, «Telomeres: Implications for Cancer Development», *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, n. 1, p. 294, Jan. 2018.
- [25] C. Autexier e N. F. Lue, «The Structure and Function of Telomerase Reverse Transcriptase», *Annual Review of Biochemistry*, vol. 75, n. 1, pp. 493-517, Jun. 2006.
- [26] M. Xie, J. D. Podlevsky, X. Qi, C. J. Bley, e J. J.-L. Chen, «A novel motif in telomerase reverse transcriptase regulates telomere repeat addition rate and processivity», *Nucleic Acids Res*, vol. 38, n. 6, pp. 1982-1996, Abr. 2010.
- [27] J. L. Osterhage e K. L. Friedman, «Chromosome End Maintenance by Telomerase», *Journal of Biological Chemistry*, vol. 284, n. 24, pp. 16061-16065, Jun. 2009.
- [28] C. Geserick, A. Tejera, E. González-Suárez, P. Klatt, e M. A. Blasco, «Expression of mTert in primary murine cells links the growth-promoting effects of telomerase to transforming growth factor- β signaling», *Oncogene*, vol. 25, n. 31, p. 4310, Jul. 2006.
- [29] L. L. Smith, H. A. Collier, e J. M. Roberts, «Telomerase modulates expression of growth-controlling genes and enhances cell proliferation», *Nature Cell Biology*, vol. 5, n. 5, p. 474, Mai. 2003.
- [30] Y. González-Giraldo et al., «Neuroprotective effects of the catalytic subunit of telomerase: A potential therapeutic target in the central nervous system», *Ageing Research Reviews*, vol. 28, pp. 37-45, Jul. 2016.
- [31] N. Liu et al., «hTERT promotes tumor angiogenesis by activating VEGF via interactions with the Sp1 transcription factor», *Nucleic Acids Res*, vol. 44, n. 18, pp. 8693-8703, Out. 2016.
- [32] L. Zhou, D. Zheng, M. Wang, e Y.-S. Cong, «Telomerase reverse transcriptase activates the expression of vascular endothelial growth factor independent of telomerase activity», *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 386, n. 4, pp. 739-743, Set. 2009.

- [33] J.-I. Park et al., «Telomerase modulates Wnt signalling by association with target gene chromatin», *Nature*, vol. 460, n. 7251, pp. 66-72, Jul. 2009.
- [34] K. Hoffmeyer et al., «Wnt/ β -Catenin Signaling Regulates Telomerase in Stem Cells and Cancer Cells», *Science*, vol. 336, n. 6088, pp. 1549-1554, Jun. 2012.
- [35] A. Ghosh et al., «Telomerase directly regulates NF- κ B-dependent transcription», *Nature Cell Biology*, vol. 14, n. 12, pp. 1270-1281, Dez. 2012.
- [36] J. Choi et al., «TERT Promotes Epithelial Proliferation through Transcriptional Control of a Myc- and Wnt-Related Developmental Program», *PLOS Genetics*, vol. 4, n. 1, p. e10, Jan. 2008.
- [37] Y. Maida e K. Masutomi, «RNA-dependent RNA polymerases in RNA silencing», *Biological Chemistry*, vol. 392, n. 4, pp. 299-304, 2011.
- [38] G. Saretzki, «Telomerase, mitochondria and oxidative stress», *Experimental Gerontology*, vol. 44, n. 8, pp. 485-492, Ago. 2009.
- [39] P. Sharma e H. Sampath, «Mitochondrial DNA Integrity: Role in Health and Disease», *Cells*, vol. 8, n. 2, p. 100, Fev. 2019.
- [40] J. Lin, C. Handschin, e B. M. Spiegelman, «Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators», *Cell Metabolism*, vol. 1, n. 6, pp. 361-370, Jun. 2005.
- [41] E. Sahin et al., «Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise», *Nature*, vol. 470, n. 7334, pp. 359-365, Fev. 2011.
- [42] «Repair of DNA damage in mitochondria», *Mutation Research/DNA Repair*, vol. 434, n. 3, pp. 161-176, Jul. 1999.
- [43] A. A. M. Yusoff, F. Ahmad, Z. Idris, H. Jaafar, e J. M. Abdullah, «Understanding Mitochondrial DNA in Brain Tumorigenesis», em *Molecular Considerations and Evolving Surgical Management Issues in the Treatment of Patients with a Brain Tumor*, T. Lichtor, Ed. InTech, 2015.
- [44] I. J. Holt e A. Reyes, «Human Mitochondrial DNA Replication», *Cold Spring Harb Perspect Biol*, vol. 4, n. 12, Dez. 2012.
- [45] S. Ahmed et al., «Telomerase does not counteract telomere shortening but protects mitochondrial function under oxidative stress», *Journal of Cell Science*, vol. 121, n. 7, pp. 1046-1053, Abr. 2008.
- [46] J. Haendeler et al., «Mitochondrial Telomerase Reverse Transcriptase Binds to and Protects Mitochondrial DNA and Function From Damage», *ATVB*, vol. 29, n. 6, pp. 929-935, Jun. 2009.
- [47] J. H. Santos, J. N. Meyer, M. Skorvaga, L. A. Annab, e B. Van Houten, «Mitochondrial hTERT exacerbates free-radical-mediated mtDNA damage: Mitochondrial telomerase», J. Hertzog Santos et al., *Aging Cell*, vol. 3, n. 6, pp. 399-411, Set. 2004.
- [48] J. H. Santos, J. N. Meyer, e B. Van Houten, «Mitochondrial localization of telomerase as a determinant for hydrogen peroxide-induced mitochondrial DNA damage and apoptosis», *Human Molecular Genetics*, vol. 15, n. 11, pp. 1757-1768, Jun. 2006.

- [49] B. Van Houten, V. Woshner, e J. H. Santos, «Role of mitochondrial DNA in toxic responses to oxidative stress», *DNA Repair (Amst.)*, vol. 5, n. 2, pp. 145-152, Fev. 2006.
- [50] D. C. Wallace e W. Fan, «The pathophysiology of mitochondrial disease as modeled in the mouse», *Genes Dev.*, vol. 23, n. 15, pp. 1714-1736, Ago. 2009.
- [51] C. Singhapol, D. Pal, R. Czapiewski, M. Porika, G. Nelson, e G. C. Saretzki, «Mitochondrial Telomerase Protects Cancer Cells from Nuclear DNA Damage and Apoptosis», *PLoS ONE*, vol. 8, n. 1, p. e52989, Jan. 2013.
- [52] I. R. Indran, M. P. Hande, e S. Pervaiz, «hTERT Overexpression Alleviates Intracellular ROS Production, Improves Mitochondrial Function, and Inhibits ROS-Mediated Apoptosis in Cancer Cells», *Cancer Research*, vol. 71, n. 1, pp. 266-276, Jan. 2011.
- [53] O. A. Kovalenko et al., «A mutant telomerase defective in nuclear-cytoplasmic shuttling fails to immortalize cells and is associated with mitochondrial dysfunction», *Aging Cell*, vol. 9, n. 2, pp. 203-219, Abr. 2010.
- [54] J. Haendeler, J. Hoffmann, R. P. Brandes, A. M. Zeiher, e S. Dimmeler, «Hydrogen Peroxide Triggers Nuclear Export of Telomerase Reverse Transcriptase via Src Kinase Family-Dependent Phosphorylation of Tyrosine 707», *Molecular and Cellular Biology*, vol. 23, n. 13, pp. 4598-4610, Jul. 2003.
- [55] «Superoxide Radical Formation by Pure Complex I (NADH:Ubiquinone Oxidoreductase) from *Yarrowia lipolytica*». [Em linha]. Disponível em: <http://www.jbc.org/content/280/34/30129.full>. [Acedido: 12-Jun-2019].
- [56] «The mechanism of superoxide production by NADH:ubiquinone oxidoreductase (complex I) from bovine heart mitochondria | PNAS». [Em linha]. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/103/20/7607.long>. [Acedido: 12-Jun-2019].
- [57] N. K. Sharma et al., «Human telomerase acts as a hTR-independent reverse transcriptase in mitochondria», *Nucleic Acids Res*, vol. 40, n. 2, pp. 712-725, Jan. 2012.
- [58] P. Green, N. Sharma, e J. Santos, «Telomerase Impinges on the Cellular Response to Oxidative Stress Through Mitochondrial ROS-Mediated Regulation of Autophagy», *IJMS*, vol. 20, n. 6, p. 1509, Mar. 2019.
- [59] J. F. Passos, G. Saretzki, e T. von Zglinicki, «DNA damage in telomeres and mitochondria during cellular senescence: is there a connection?», *Nucleic Acids Research*, vol. 35, n. 22, pp. 7505-7513, Nov. 2007.
- [60] K. Ait-Aissa, J. D. Ebben, A. O. Kadlec, e A. M. Beyer, «Friend or foe? Telomerase as a pharmacological target in cancer and cardiovascular disease», *Pharmacol. Res.*, vol. 111, pp. 422-433, 2016.
- [61] L. P. C. o Cancro, «Cancro da Mama: Liga Portuguesa Contra o Cancro». [Em linha]. Disponível em: <http://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-mama/>. [Acedido: 30-Jun-2019].
- [62] C. M. Perou et al., «Molecular portraits of human breast tumours», *Nature*, vol. 406, n. 6797, pp. 747-752, Ago. 2000.

- [63] M. Bagherpour, K. Gharibzad, e H. Rassi, «Association of CDH1 and TERT Single-Nucleotide Polymorphisms with Susceptibility to Familial Breast Cancer Risk», *Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy*, vol. 37, n. 6, pp. 239-244, Dez. 2018.
- [64] L. Liu, S. Lai, L. G. Andrews, e T. O. Tollefsbol, «Genetic and epigenetic modulation of telomerase activity in development and disease», *Gene*, vol. 340, n. 1, pp. 1-10, Set. 2004.
- [65] E. Hiyama et al., «Telomerase activity in human breast tumors», *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 88, n. 2, pp. 116-122, Jan. 1996.
- [66] K. Yashima et al., «Telomerase enzyme activity and RNA expression during the multistage pathogenesis of breast carcinoma», *Clin. Cancer Res.*, vol. 4, n. 1, pp. 229-234, Jan. 1998.
- [67] A. Elkak, R. Mokbel, C. Wilson, W. G. Jiang, R. F. Newbold, e K. Mokbel, «hTERT mRNA Expression is Associated with a Poor Clinical Outcome in Human Breast Cancer», *Anticancer Res*, vol. 26, n. 6C, pp. 4901-4904, Jan. 2006.
- [68] C. Poremba et al., «Telomerase as a prognostic marker in breast cancer: high-throughput tissue microarray analysis of hTERT and hTR: Breast cancer TMA and telomerase», *J. Pathol.*, vol. 198, n. 2, pp. 181-189, Out. 2002.
- [69] B. Shpitz et al., «Telomerase activity in ductal carcinoma in situ of the breast», *Breast Cancer Res Treat*, vol. 58, n. 1, pp. 65-69, Nov. 1999.
- [70] W. C. Hines, A. M. Fajardo, N. E. Joste, M. Bisoffi, e J. K. Griffith, «Quantitative and Spatial Measurements of Telomerase Reverse Transcriptase Expression within Normal and Malignant Human Breast Tissues», *Mol Cancer Res*, vol. 3, n. 9, pp. 503-509, Set. 2005.
- [71] K. Mokbel, «The role of telomerase in breast cancer», *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 26, n. 5, pp. 509-514, Ago. 2000.
- [72] D. Vageli, M. G. Ioannou, e G. K. Koukoulis, «Transcriptional activation of hTERT in breast carcinomas by the Her2-ER81-related pathway», *Oncol. Res.*, vol. 17, n. 9, pp. 413-423, 2009.
- [73] H. Ren et al., «Leptin upregulates telomerase activity and transcription of human telomerase reverse transcriptase in MCF-7 breast cancer cells», *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 394, n. 1, pp. 59-63, Mar. 2010.
- [74] C. Kunimura, K. Kikuchi, N. Ahmed, A. Shimizu, e S. Yasumoto, «Telomerase activity in a speci@c cell subset co-expressing integrinb1/EGFR but not p75NGFR/bcl2/integrin b4 in normal human epithelial cells», p. 11.
- [75] S. Misiti et al., «Induction of hTERT Expression and Telomerase Activity by Estrogens in Human Ovary Epithelium Cells», *Molecular and Cellular Biology*, vol. 20, n. 11, pp. 3764-3771, Jun. 2000.
- [76] S. Kyo et al., «Estrogen Activates Telomerase», *Cancer Res*, vol. 59, n. 23, pp. 5917-5921, Dez. 1999.
- [77] J. Xiong et al., «BRCA1 Inhibition of Telomerase Activity in Cultured Cells», *Molecular and Cellular Biology*, vol. 23, n. 23, pp. 8668-8690, Dez. 2003.

- [78] C. Zhou e J. Liu, «Inhibition of human telomerase reverse transcriptase gene expression by BRCA1 in human ovarian cancer cells», *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 303, n. 1, pp. 130-136, Mar. 2003.
- [79] T. Kanaya et al., «Adenoviral Expression of p53 Represses Telomerase Activity through Down-Regulation of Human Telomerase Reverse Transcriptase Transcription», *Clin Cancer Res*, vol. 6, n. 4, pp. 1239-1247, Abr. 2000.
- [80] Q. Zhan, F. Carrier, e A. J. Fornace, «Induction of cellular p53 activity by DNA-damaging agents and growth arrest.», *Molecular and Cellular Biology*, vol. 13, n. 7, pp. 4242-4250, Jul. 1993.
- [81] A. Pestana, J. Vinagre, M. Sobrinho-Simões, e P. Soares, «TERT biology and function in cancer: beyond immortalisation», *Journal of Molecular Endocrinology*, vol. 58, n. 2, pp. R129-R146, Fev. 2017.
- [82] T. Pang, M. Zhou, R. Liu, J. Luo, e R. Xia, «TERT rs2736098 (Ex2-659G>A) polymorphism and cancer susceptibility: evidence from a comprehensive meta-analysis», *Oncotarget*, vol. 8, n. 56, pp. 96433-96441, Out. 2017.
- [83] M. Zhou, B. Jiang, M. Xiong, e X. Zhu, «Association Between TERT rs2736098 Polymorphisms and Cancer Risk-A Meta-Analysis», *Front. Physiol.*, vol. 9, 2018.
- [84] Z.-Y. Li, Y.-L. Dong, Y. Feng, Z. Zhang, e X.-Z. Cao, «Polymorphisms in the telomerase reverse transcriptase promoter are associated with risk of breast cancer: A meta-analysis», *J Can Res Ther*, vol. 12, n. 2, p. 1040, 2016.
- [85] N. Lipinska, A. Romaniuk, A. Paszel-Jaworska, E. Toton, P. Kopczynski, e B. Rubis, «Telomerase and drug resistance in cancer», *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 74, n. 22, pp. 4121-4132, Nov. 2017.
- [86] X. Dong et al., «siRNA inhibition of telomerase enhances the anti-cancer effect of doxorubicin in breast cancer cells», *BMC Cancer*, vol. 9, p. 133, Mai. 2009.
- [87] J. Yan et al., «Effects of mitochondrial translocation of telomerase on drug resistance in hepatocellular carcinoma cells», *J Cancer*, vol. 6, n. 2, pp. 151-159, 2015.
- [88] R. Niu, M. Yoshida, e F. Ling, «Increases in mitochondrial DNA content and 4977-bp deletion upon ATM/Chk2 checkpoint activation in HeLa cells», *PLoS ONE*, vol. 7, n. 7, p. e40572, 2012.
- [89] Institute of Molecular Biosciences, University of Graz, 8010 Graz, Austria et al., «When less is more: hormesis against stress and disease», *MIC*, vol. 1, n. 5, pp. 150-153, Mai. 2014.
- [90] L. H. Boise, A. R. Gottschalk, J. Quintáns, e C. B. Thompson, «Bcl-2 and Bcl-2-Related Proteins in Apoptosis Regulation», em *Apoptosis in Immunology*, G. Kroemer e C. Martinez-A., Eds. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1995, pp. 107-121.
- [91] S. Yin, R. Wang, F. Zhou, H. Zhang, e Y. Jing, «Bcl-xL Is a Dominant Antiapoptotic Protein that Inhibits Homoharringtonine-Induced Apoptosis in Leukemia Cells», *Mol Pharmacol*, vol. 79, n. 6, pp. 1072-1083, Jun. 2011.
- [92] M. Mandal e R. Kumar, «Bcl-2 modulates telomerase activity», *J. Biol. Chem.*, vol. 272, n. 22, pp. 14183-14187, Mai. 1997.

[93]Z. Vafaiyan, R. Gharaei, e J. Asadi, «The correlation between telomerase activity and Bax/Bcl-2 ratio in valproic acid-treated MCF-7 breast cancer cell line», Iran J Basic Med Sci, vol. 18, n. 7, pp. 700-704, Jul. 2015.

Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária - Farmácia da Estação

1. Introdução

Ao longo dos tempos a Farmácia Comunitária tem vindo a sofrer inúmeras alterações, acompanhando as transformações e as necessidades da sociedade. Atualmente, a Farmácia Comunitária é muito mais que um local de dispensa de medicamentos e assume-se como um espaço de saúde onde o utente pode encontrar um profissional capaz de dar resposta a áreas tão vastas como a prevenção da doença, o uso racional do medicamento, a monitorização da terapêutica e a promoção da saúde.

O Farmacêutico, sendo por excelência o especialista do medicamento, exerce na Farmácia Comunitária uma função multidisciplinar nomeadamente, na aplicação de conhecimentos científicos, de gestão e de administração. A criação de uma relação mais próxima e mais humana com o utente é, muitas vezes, o fator determinante que leva os utentes a procurar a Farmácia Comunitária em primeiro lugar.

Nos últimos anos, existiram diversas alterações legislativas que fizeram com que este setor ficasse mais competitivo. Passou a dar-se mais ênfase a aspetos de gestão, que anteriormente eram pouco valorizados, nomeadamente a gestão dos recursos humanos, de comunicação e de marketing, com vista ao sucesso de uma farmácia. No entanto, a farmácia deve manter sempre um equilíbrio entre o espaço comercial e a sua missão social junto da comunidade. Independentemente do fator económico, a Farmácia Comunitária é acima de tudo um local de saúde, que para além da dispensa de medicamentos, promove a saúde e previne a doença.

Após uma aprendizagem teórica ao longo de cinco anos, o estágio surge como a oportunidade de assimilar conhecimentos, evoluir e aprender com profissionais experientes. O meu estágio curricular em Farmácia Comunitária, realizou-se na Farmácia da Estação da Guarda, no período de 16 de setembro a 29 de novembro de 2019, sob a orientação e supervisão do Dr. Nuno Linhares de Castro.

2. Localização e Funcionamento da Farmácia da Estação

A Farmácia da Estação localiza-se na Avenida de São Miguel nº 42 e nº46, na cidade da Guarda, numa avenida com muita circulação. Está inserida numa área residencial periférica da cidade e apresenta o perfil de uma farmácia de bairro.

A sua localização confere à farmácia um leque de utentes muito variado, desde os utentes habituais da área residencial em que se encontra, utentes de meios rurais próximos e utentes que se encontram de passagem, o que permite oportunidades de atuação bastante diferenciadas.

O horário de funcionamento, de segunda a sexta-feira é das 9 horas às 20 horas e aos sábados é das 9 horas às 18 horas. O serviço permanente é realizado rotativamente por todas as farmácias da cidade de 10 em 10 dias, sendo que nestes dias o funcionamento normal estende-se até às 23 horas. Depois das 23 horas e até às 9 horas do dia seguinte, os atendimentos são realizados através de um postigo existente junto à porta principal.

2.1 Instalações da Farmácia da Estação

A Farmácia da Estação abriu na localização referida em setembro de 2011, tendo sido transferida da freguesia de Famalicão da Serra. É uma farmácia recente que possui uma ótima qualidade de infraestruturas e equipamentos, encontrando-se de acordo com os requisitos técnicos das instalações e normas que regulamentam o seu funcionamento [1].

2.1.1 Espaço Exterior

Relativamente ao espaço exterior, a Farmácia da Estação cumpre as recomendações referentes à acessibilidade de todos os potenciais utentes. A porta de acesso da farmácia encontra-se instalada ao nível da rua e não existem obstáculos que dificultem o seu acesso [2]. A farmácia dispõe de um parque de estacionamento exclusivo para uso dos utentes, o que também contribui para uma melhor acessibilidade.

A Farmácia está identificada por um letreiro com a inscrição “FARMÁCIA DA ESTAÇÃO” e por uma cruz verde luminosa, onde são disponibilizadas várias informações (hora, temperatura, etc.). Na fachada principal encontra-se uma placa com o nome do diretor técnico, o horário de funcionamento e a indicação da farmácia de serviço [1]-[4].

O acesso ao interior faz-se por uma porta automática, onde foi incorporado um guarda-vento que permite resguardar os utentes que se encontram na área de espera da farmácia do contacto com o exterior [1]. Durante o serviço noturno, a farmácia utiliza o postigo para realizar os atendimentos, de modo a garantir uma maior segurança [4].

As instalações possuem uma grande montra de vidro que preenche toda a fachada, ficando a zona de atendimento da Farmácia facilmente visível pelo exterior. As montras são atualizadas de forma periódica conforme as campanhas promocionais em vigor e tendo em conta a sazonalidade, promovendo produtos que possam ser relevantes para a época do ano ou alguma festividade.

Na porta principal é afixada semanalmente a informação referente às farmácias de serviço, tendo em conta que o serviço noturno é realizado rotativamente entre as dez farmácias da cidade.

2.1.2 Espaço Interior

Quanto ao espaço interior, a farmácia pode ser dividida em duas áreas principais: uma acessível ao público, que compreende toda a área de atendimento, e uma outra acessível apenas aos seus funcionários. As diversas áreas da farmácia estão de acordo com a legislação em vigor [2]-[5].

Área de atendimento ao público

A área de atendimento ao público da Farmácia da Estação é um espaço amplo, que permite uma boa circulação dos utentes, bem iluminado e acolhedor. Nesta área existem 4 balcões de atendimento ao público equipados com um terminal informático, uma caixa registadora, um dispositivo de leitura ótica e uma impressora de recibos.

O espaço inclui diversos lineares que identificam as diferentes secções deste espaço: podologia e ortopedia, capilares, puericultura, medicamentos familiares, bucodentários, nutrição infantil e dermocosmética. Na zona quente da Farmácia, existe um expositor móvel adicional que é adaptado de acordo com a sazonalidade. Os expositores contêm produtos específicos de cada secção, organizados por marcas, de forma a serem apelativos para o público.

A secção de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) encontra-se atrás da linha de balcões, estando apenas acessível aos funcionários. Está organizada por patologia e os produtos estão dispostos por margem de lucro mais vantajosa para a Farmácia, da esquerda para a direita. Do lado esquerdo da entrada da Farmácia existe uma balança que pode ser utilizada pelo público e que permite a medição da altura, peso, tensão arterial e também o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC).

Esta área possui também instalações sanitárias, uma zona de espera onde estão disponibilizadas cadeiras para os utentes e/ou acompanhantes e uma área destinada a crianças.

Por fim, na área acessível ao público, existe ainda um gabinete farmacêutico destinado à medição de parâmetros bioquímicos, à administração de vacinas e à realização de atendimentos mais reservados. O gabinete está equipado por uma mesa e cadeiras, um lavatório, uma marquesa, material para a realização da medição dos parâmetros bioquímicos, reservatório para recolha de resíduos biológicos e um kit de emergência.

Área não acessível ao público

Na secção interior não acessível ao público, encontra-se a área de armazenamento, a área de receção de encomendas, a copa, o vestiário, as instalações sanitárias dos funcionários, o laboratório e o escritório do Diretor Técnico (DT). Esta região está interligada interiormente com a área de atendimento ao público, sendo também acessível através de uma porta secundária.

A zona de encomendas é bastante ampla e está devidamente equipada com um computador, leitor ótico e impressoras, permitindo a receção dos produtos encomendados. A área de armazenamento possui um armário destinado ao armazenamento de medicamentos sujeitos a receita médica e outro armário destinado ao armazenamento de produtos excedentes e de maior volume.

O laboratório destina-se principalmente à preparação de manipulados. Está equipado com uma bancada, um lavatório, armários para armazenamento de matérias-primas, todos os materiais de laboratório requeridos por lei e arquivos [6].

Em todas as áreas referidas anteriormente, estão asseguradas as condições de iluminação, temperatura, humidade e ventilação exigidas para o armazenamento dos medicamentos, produtos farmacêuticos e matérias-primas.

2.1.3 Farma Drive

A Farmácia da Estação disponibiliza aos seus utentes o único serviço Farma Drive existente no distrito (anexo I). Este serviço consiste na dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde sem que o utente necessite de sair do carro para ser atendido e é também uma mais valia para os utentes que apresentam mobilidade reduzida, facilitando assim a sua ida à farmácia.

Esta modalidade de atendimento está acessível através do parque de estacionamento da farmácia, onde existe um postigo de atendimento ao qual os utentes acedem. Quando o utente

pretende ser atendido, ativa uma campainha e, assim que possível, um funcionário dirige-se ao Farma Drive para realizar o atendimento.

2.2 Recursos Humanos

Os recursos humanos são essenciais para o sucesso e qualidade de uma Farmácia e a equipa de profissionais que constitui a Farmácia da Estação é, sem dúvida, um dos fatores principais na qualidade dos serviços prestados e no seu bom funcionamento. Diariamente é sentido um ambiente de colaboração e disponibilidade, tanto para ouvir e aconselhar o utente, como para tirar dúvidas que surgem, entre os elementos da equipa, refletindo-se nos atendimentos e aconselhamentos de elevada competência.

A equipa técnica da Farmácia da Estação é constituída pelos seguintes elementos:

- Dr. Nuno Linhares de Castro - Diretor Técnico e Proprietário da Farmácia
- Dr^a. Diana Tavares - Farmacêutica Adjunta
- Sr^a. Beatriz Pissarra - Técnica de Farmácia
- Sr^a. Márcia Parada - Técnica de Farmácia
- Sr^a. Helena Almeida - Técnica Auxiliar de Farmácia

2.3 Programa Informático

O software informático utilizado na Farmácia da Estação é o Sifarma 2000®. Este software foi desenvolvido pela Associação Nacional das Farmácias (ANF) e o seu principal objetivo é facilitar a atividade farmacêutica e a gestão diária de uma Farmácia Comunitária.

No decorrer dos anos, este programa foi evoluindo gradualmente, o que permitiu que se tivesse mantido como uma das aplicações farmacêuticas mais importantes, quer no que diz respeito à resolução das necessidades sentidas nas farmácias, quer no que diz respeito às inovações tecnológicas, linguagens de desenvolvimento e respetivas plataformas [7].

Este programa é muito útil em diversos aspetos da farmácia, entre os quais destaco: gestão de stocks, processamento e receção de encomendas, dispensa de medicamentos e o seu registo, gestão de fichas de utentes, emissão de documentos, verificação da faturação mensal, devolução de produtos, controlo de prazos de validade, alteração de preços e recolha de quebras.

Durante o atendimento, esta ferramenta permite ainda aos profissionais de saúde terem acesso a um conjunto de informação científica acerca do produto que está a ser dispensado, como por exemplo: interações medicamentosas, contraindicações, reações adversas, posologia,

indicações terapêuticas, entre outras, o que se torna bastante útil no esclarecimento de dúvidas e aconselhamento terapêutico ao utente.

Durante o meu estágio fiquei bastante familiarizada com o programa e considero que este é uma mais valia para as farmácias.

3. Fontes de Informação e Documentação

Científica

De forma a prestar um aconselhamento devidamente fundamentado, prestar qualquer auxílio ao utente no âmbito da terapia instituída e em outros serviços farmacêuticos prestados, é importante consultar e basear a ação do farmacêutico em literatura técnico-científica credível e atualizada [8]. Assim, nas farmácias é de extrema importância a existência de uma biblioteca constituída por diversas fontes bibliográficas [8].

Desta forma, a Farmácia da Estação possui uma biblioteca atualizada e organizada, que se encontra disponível para consulta. Nas fontes disponíveis destacam-se a Farmacopeia Portuguesa, o Formulário Galénico Português, Índice Nacional Terapêutico, Manual de Antibióticos Antibacterianos, Manual de Antibióticos Bacterianos, Manual de Medicamentos Não Prescritos e o Manual de Aconselhamento Farmacêutico. A Farmácia possui ainda os livros de registos obrigatórios, entre eles o livro de registo de manipulados e fichas de preparação e o livro de reclamações.

No ato de dispensa de medicamentos, os profissionais dispõem de fontes de informação acerca do medicamento (indicações, contraindicações, posologia, interações e precauções) que se encontram inseridas no Sifarma2000®. Podem ainda consultar por acesso online o Resumo das Características do Medicamento (RCM) e o Prontuário Terapêutico no site do INFARMED.

4. Gestão do Aprovisionamento e Armazenamento

4.1 Realização de encomendas

Os principais distribuidores da Farmácia da Estação são a Alliance Healthcare, a Plural e a Cooprofar, sendo recebidas encomendas diárias destes fornecedores. A seleção destes fornecedores para a aquisição de medicamentos e produtos de saúde baseou-se na qualidade do serviço prestado, nas condições das entregas diárias, na proximidade geográfica, nas condições de pagamento, rentabilidade, variedade de produtos, entre outros.

No dia-a-dia da Farmácia da Estação são efetuados diversos tipos de encomendas. A encomenda diária é um tipo de encomenda gerada com base nos níveis de stock previamente definidos para cada produto da farmácia, sendo que sempre que um produto atinge o stock mínimo predefinido é gerada automaticamente uma proposta de encomenda. No final do dia, as propostas são cuidadosamente analisadas e modificadas pelo Diretor Técnico e posteriormente a encomenda diária é enviada para o fornecedor.

A Farmácia da Estação, em conjunto com outras farmácias, está inserida num grupo de compras e por este motivo na realização de encomendas, se possível, é dada preferência aos produtos que pertencem ao grupo. Neste tipo de produtos a farmácia usufrui de descontos maiores e consequentemente maiores margens de lucro. O grupo realiza compras de produtos em grande escala aos laboratórios e desta forma consegue oferecer condições de compra mais vantajosas e rentáveis às farmácias associadas. Os grupos de compras que atualmente fazem parte da realidade de muitas farmácias surgiram da necessidade de competição de preços no mercado atual.

Durante o atendimento podem ser efetuadas encomendas através do telefone ou através do Sifarma2000®, na opção de encomenda instantânea. Estas encomendas processam-se habitualmente nos casos em que o medicamento que o utente necessita não está naquele momento disponível na Farmácia. Nestas situações, é feito um registo em papel com a anotação do nome do utente, armazém, produto e respetivo código, existindo a possibilidade de ser efetuada uma reserva ou de o utente deixar o produto pago. Neste último caso, quando o produto é rececionado vai aparecer a negativo no sistema e vai ser armazenado num local onde são guardados os produtos pagos, juntamente com as respetivas informações.

Por último, são ainda efetuadas encomendas diretas aos laboratórios, com menor expressão do que as referidas anteriormente, mas que por vezes trazem vantagens e reparam eventuais ruturas de stock de produtos.

4.2 Receção e Verificação de Encomendas

Quando as encomendas dão entrada na farmácia, estas vêm sempre acompanhadas da fatura ou guia de remessa, permitindo verificar se a encomenda está direcionada ao estabelecimento correto.

As encomendas são rececionadas através do Sifarma2000® na opção designada para esta tarefa. O processo inicia-se com a seleção da encomenda que se pretende rececionar, sendo depois colocado o número da fatura ou guia da remessa e o seu respetivo valor monetário total.

Seguidamente procede-se à leitura ótica do código bidimensional ou, caso este não seja legível, do código de barras de cada produto. No decorrer deste processo é necessário verificar o preço,

a validade e o estado de conservação do produto, sendo esta informação comparada com a que está no sistema informático.

Caso o prazo de validade do produto que está a ser rececionado seja inferior ao dos produtos que existem em stock, ou quando não existe stock, a validade é retificada. No caso do preço de venda ao público (PVP) ser diferente do que foi registado anteriormente, este também é retificado. Se existirem produtos termolábeis na encomenda, a sua receção é prioritária e no mais breve período de tempo estes devem ser colocados no frio.

Depois de todos os produtos da encomenda terem sido rececionados é necessário confirmar e, se aplicável, modificar o preço de venda à farmácia (PVF) e as condições de compra de cada produto. São também conferidas as quantidades descritas na fatura e se estas correspondem com as quantidades rececionadas. Caso existam produtos que tenham sido encomendados e que não foram entregues por estarem esgotados, estes são transferidos para outro fornecedor e a receção da encomenda é terminada. Automaticamente são impressas as etiquetas dos MNSRM e de outros produtos de saúde.

Caso tenha sido detetado algum erro na encomenda, como por exemplo um produto trocado ou um produto faturado e não enviado, este é assinalado e o fornecedor é contactado telefonicamente de forma a retificar a situação.

Por fim, a fatura é arquivada em pastas próprias, para posteriormente ser comparada com os resumos das faturas emitidos pelos fornecedores (no final do mês).

Durante o meu estágio realizei várias receções de encomendas, o que me permitiu uma melhor adaptação ao Sifarma2000® e foi muito útil para poder conhecer melhor os produtos que estavam disponíveis na farmácia.

4.2.1 Marcação de Preços

A regulamentação e autorização dos preços dos produtos participados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) está devidamente atribuída ao INFARMED. No que diz respeito aos produtos de venda livre, é necessário ter em conta o valor de Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) de 6% ou 23%, que está atribuído ao produto, uma vez que as margens estabelecidas são aplicadas consoante o valor do IVA e o tipo de produto em causa [9]-[12].

O preço destes produtos é calculado com base no preço de custo à farmácia, no IVA a que o produto está sujeito e no tipo de produto (leites, produtos ortopédicos, produtos veterinários, etc.), sendo que a Farmácia da Estação tem tabeladas margens e fatores multiplicativos a aplicar em cada caso.

4.3 Armazenamento de Produtos

Relativamente ao armazenamento, é essencial que este seja adequado e que a equipa saiba localizar os produtos, uma vez que poderá facilitar o atendimento em função do tempo despendido nele. O armazenamento dos produtos deve ser feito tendo em conta o espaço disponível, a facilidade de acesso e a preservação de todas as propriedades físicas, químicas e farmacológicas.

É também tido em conta o princípio FIFO (*“First in, First Out”*), ou seja todos os produtos estão armazenados de forma a que os primeiros produtos a entrarem sejam os primeiros a sair, de modo a existir uma rotação do stock e a minimizar a probabilidade de se devolverem produtos fora do prazo de validade.

Os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) são armazenados num armário de gavetas deslizantes, por ordem alfabética, ordem crescente de dosagem e forma farmacêutica. Desta forma, o armário apresenta as seguintes divisões:

- Comprimidos e cápsulas
- Granulados e pós em saquetas
- Suspensões orais
- Soluções orais
- Ampolas
- Sistemas transdérmicos
- Preparações injetáveis
- Colírios e pomadas oftálmicas
- Gotas auriculares
- Gotas orais
- Preparações de aplicação nasal
- Preparações para inalação
- Preparações de aplicação retal
- Preparações de aplicação vaginal
- Cremes e pomadas
- Soluções cutâneas
- Produtos sujeitos ao protocolo de autocontrolo da diabetes
- Contraceptivos orais
- Antimicóticos
- Produtos de uso veterinário
- Antibióticos

Os produtos termolábeis encontram-se armazenados no frigorífico, organizados segundo a sua forma farmacêutica e por ordem alfabética. Aqui estão guardados produtos como vacinas, insulinas, alguns colírios, produtos auriculares, produtos de aplicação vaginal, entre outros.

No laboratório encontram-se armazenadas as matérias-primas necessárias à preparação de medicamentos manipulados.

Os medicamentos excedentes bem como as embalagens de maior dimensão, cuja arrumação não é possível no armário de gavetas, encontram-se num armário com colunas deslizantes. Neste armário os medicamentos e outros produtos também se encontram armazenados por ordem alfabética e pela sua forma farmacêutica, no entanto os medicamentos genéricos encontram-se agrupados por laboratório.

Os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) encontram-se maioritariamente armazenados atrás dos balcões de atendimento, em prateleiras bem visíveis ao público e em gavetas de fácil acesso, ordenados por marcas e consoante as indicações terapêuticas, facilitando assim o atendimento e o aconselhamento dos mesmos.

A localização de cada produto deve estar registada na “ficha de produto” do SIFARMA 2000®, facilitando o seu armazenamento e acesso rápido.

O armazenamento de produtos foi a primeira função que realizei no decorrer do meu estágio, o que me permitiu conhecer melhor a localização dos diferentes produtos e, posteriormente, possibilitou um desempenho mais eficaz na fase de atendimento.

4.3.1 Controlo de Temperatura e Humidade

Como referido anteriormente, o armazenamento dos produtos comercializados numa farmácia deve ter em conta as características físico-químicas dos mesmos e, assim, é necessário um controlo regular dos valores de temperatura e humidade do espaço onde estes se encontram, de forma a garantir as condições específicas de conservação de cada produto.

De acordo com a legislação em vigor, as farmácias devem dispor de sistema de medição e registo de temperatura e humidade, que permita monitorizar a observância das adequadas condições de conservação dos medicamentos [2]. Para este efeito, a Farmácia da Estação dispõe de quatro termohigrómetros colocados nas respetivas áreas de armazenamento, incluindo no frigorífico, para a manutenção da sua estabilidade e efeito terapêutico.

Estes aparelhos efetuam medições diárias de 30 em 30 minutos, a partir das quais se obtêm gráficos de temperatura que mensalmente são analisados e arquivados. É de referir que se a temperatura sofrer alguma oscilação para além dos limites definidos para os termohigrómetros, estes emitem um aviso sonoro, de forma a que se consiga detetar o problema e corrigi-lo.

4.4 Gestão de STOCK e Controlo dos Prazos de Validade

A gestão de stock de medicamentos e de outros produtos de saúde existentes na farmácia, é um procedimento muito importante, uma vez que garante a quantidade e qualidade dos produtos, evitando assim possíveis ruturas de stock.

Este procedimento tem de ter em conta diversos parâmetros, nomeadamente: o tipo de utentes que frequentam a farmácia, a média mensal de vendas e rotatividade dos produtos, a época do ano, a publicitação, a capacidade de armazenamento da farmácia, a existência de stock armazenado, condições dos armazenistas ou promoções dos próprios laboratórios e o capital disponível para aquisição de produtos. Contudo a farmácia deve garantir a satisfação das necessidades e a qualidade dos serviços prestados ao utente.

A verificação regular de prazos de validade faz parte de uma correta gestão de stocks. Na Farmácia da Estação o controlo dos prazos de validade é realizado mensalmente tendo em conta uma lista de produtos cujo prazo de validade acaba nos dois meses seguintes, obtida através do Sifarma2000®. Posteriormente é feita a recolha dos produtos que se encontram nessas condições e estes são colocados num local separado.

4.5 Gestão de Devoluções

A devolução de um produto pode ser realizada por diversos motivos, tais como: receção de produtos que não apresentem um bom estado de conservação ou cuja embalagem se encontre danificada, produtos que apresentem um prazo de validade curto, produtos que foram encomendados por engano, produtos que foram faturados sem terem sido solicitados, entre outros.

O Sifarma2000® possui um menu específico através do qual é possível realizar devoluções. Para realizar este processo é necessário colocar informação referente à identificação do produto, quantidade a devolver, o motivo da devolução e o número da fatura na qual o produto foi debitado. No final, é emitida uma nota de devolução em triplicado, sendo que duas cópias são assinadas e carimbadas pelo operador que realizou a devolução e acompanham o produto. A terceira cópia é assinada e carimbada pelo funcionário do fornecedor e fica armazenada na farmácia.

É de referir que os produtos são sempre devolvidos a quem foram encomendados, podendo ser devolvidos diretamente ao laboratório, ao armazenista ou através do delegado de informação médica.

Quando a devolução é aceite o fornecedor pode fazer o reembolso à farmácia na forma de nota de crédito ou pode realizar uma troca direta de produtos, de valor aproximado. Se o fornecedor

não aceitar o motivo da devolução, o produto é devolvido à farmácia e o seu valor é considerado para quebras. Por fim, é necessário regularizar as notas de devolução de acordo com a resposta do fornecedor.

Por outro lado, quando algum medicamento ou um determinado lote é alvo de recolha, mediante circular por parte do INFARMED ou do titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), deve-se imediatamente proceder à verificação da sua existência na farmácia e efetuar a sua devolução, prevenindo que seja dispensado aos utentes.

Durante o período do meu estágio, o INFARMED determinou a recolha e suspensão da comercialização de lotes de medicamentos que continham Ranitidina (anexo II). De acordo com as indicações dadas, procedeu-se à recolha de todos medicamentos do stock da Farmácia que constavam na lista e os mesmos foram devolvidos.

No decorrer do meu estágio tive oportunidade de acompanhar e realizar todo o processo associado às devoluções de encomendas.

5. Relação Utente - Farmacêutico - Medicamento

A Farmácia Comunitária assume uma importância crucial no sistema de saúde e perante a população, pois é o primeiro local a que os utentes recorrem antes de se dirigirem aos serviços de cuidados primários ou secundários e é também o último local onde podem esclarecer possíveis dúvidas antes do início da terapêutica. O Farmacêutico Comunitário tem assim uma posição privilegiada para contribuir em áreas como a gestão da terapêutica, administração de medicamentos, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis.

De acordo com o Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro e retificado pela Lei nº131/2015, de 4 de setembro: “a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. No exercício da sua profissão, o farmacêutico deve ter sempre presente o elevado grau de responsabilidade que nela se encerra, o dever ético de a exercer com a maior diligência, zelo e competência e deve contribuir para a realização dos objetivos da política de saúde” [13], [14].

O atendimento é assim uma das principais atividades em Farmácia Comunitária e é o momento em que se verifica uma maior interação com o utente. Um dos passos iniciais e mais importantes do aconselhamento farmacêutico é a avaliação do grau de literacia em saúde do utente que chega à farmácia, para assim o Farmacêutico poder adequar a sua comunicação, utilizando os

termos mais apropriados, garantindo que informação é recebida pelo utente de forma compreensível, clara e esclarecida. Além da comunicação oral, os conselhos e informação prestados devem ser reforçados por escrito.

É essencial que o utente fique totalmente esclarecido acerca da informação transmitida referente à posologia, modo de administração ou forma de utilização, duração do tratamento, efeitos adversos e interações. O Farmacêutico deve ainda estabelecer uma relação de confiança duradoura, para que no caso de surgir alguma questão ou situação irregular durante terapêutica o utente possa sentir-se à vontade para voltar à farmácia e pedir esclarecimentos adicionais.

Há ainda algumas situações que requerem especial atenção, nomeadamente casos de pediatria, geriatria, gravidez e aleitamento, onde é essencial um esclarecimento reforçado no que diz respeito a interações medicamentosas, doses e posologias, garantindo assim um uso da medicação de forma segura.

O estabelecimento de uma relação de confiança entre o Farmacêutico e os utentes vai permitir resultados positivos na adesão da terapêutica e na sua eficácia, assim como na redução de efeitos adversos e no uso correto do medicamento.

É também muito importante garantir a confidencialidade na relação profissional-utente. De acordo com o Código Deontológico dos Farmacêuticos, o Farmacêutico é obrigado a guardar sigilo, a manter confidenciais os diálogos decorrentes do exercício da profissão e a evitar que terceiros se apercebam da situação clínica do doente durante o atendimento [15].

Durante o meu estágio a equipa da Farmácia da Estação proporcionou-me um grande apoio e preparação face aos atendimentos e estiveram sempre disponíveis durante o decorrer dos mesmos, para me auxiliar e esclarecer dúvidas.

6. Dispensa de Medicamentos

O Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 112/2019, de 16 de agosto, define medicamento como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [11],[12].

A dispensa de medicamentos é um ato da responsabilidade do Farmacêutico, no qual são cedidos medicamentos ou substâncias medicamentosas mediante prescrição médica, por indicação farmacêutica ou em regime de automedicação, e é transmitida informação indispensável para o uso correto, racional e seguro dos medicamentos. Neste processo, o

Farmacêutico deve avaliar a medicação dispensada, com o objetivo de identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos (PRM) e de proteger o doente de possíveis resultados negativos associados à medicação [1].

Assim, importância de prestar um atendimento de qualidade, requer por parte dos profissionais de saúde, nomeadamente do Farmacêutico, vastos conhecimentos e uma formação contínua de forma a garantir a qualidade dos aconselhamentos prestados aos utentes.

A Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, alterada pela Portaria n.º 390/2019, de 29 de outubro, estabelece as normas de prescrição de medicamentos, modelos de receita médica e condições de dispensa de medicamentos e produtos de saúde, assim como as informações obrigatórias a prestar aos utentes [16],[17].

6.1 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)

A dispensa de MSRM é efetuada perante a apresentação de uma receita médica válida, que tenha sido prescrita por um profissional de saúde qualificado para esse efeito. Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 112/2019, de 16 de agosto, estão sujeitos a receita médica, os medicamentos que apresentem uma das seguintes condições:

- Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis, para fins diferentes daquele a que se destinam;
- Conttenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- Destinem-se a ser administrados por via parentérica[11],[12].

Conforme estabelecido pela Portaria nº 224/2015, de 27 de julho, na sua redação atual, a prescrição de medicamentos deve ser efetuada eletronicamente, através de equipamentos informáticos validados pela SPMS, independentemente do local de prescrição [16].

A lei prevê situações excecionais em que pode ser realizada a prescrição por via manual: situações de falência do sistema informático, indisponibilidade da prescrição eletrónica através de dispositivos móveis ou no caso de o utente não ter possibilidade de receber a prescrição desmaterializada ou de a materializar [17].

A receita médica manual tem de se encontrar em suporte físico apropriado, definido pelo Ministério da Saúde. É necessário estar identificado o utente, o médico, o regime de participação, o local de prescrição e a exceção legal que permite ao médico prescrever a receita manual. Estas receitas podem conter no máximo 4 medicamentos distintos ou 2 embalagens por medicamento, respeitando o máximo de 4 embalagens por receita. A receita é apenas válida se todos os campos se encontrarem preenchidos e se estiver dentro da validade de 30 dias após a prescrição [16].

No caso das receitas eletrónicas, estas podem conter várias linhas de prescrição de produtos de saúde ou medicamentos distintos até um máximo de 2 embalagens por linha, no caso de medicamentos destinados a tratamentos de curta ou média duração, com validade de 60 dias ou até um máximo de 6 embalagens por linha, no caso de tratamentos de longa duração, com uma validade de 6 meses. Os dados de acesso de uma receita eletrónica permitem ao Farmacêutico conhecer o nome do utente a quem foi prescrita a medicação, a identificação do médico prescriptor, local de prescrição, regimes de participação, entre outras informações [16].

Segundo a legislação em vigor, a prescrição, independentemente de ser efetuada por via eletrónica ou por via manual, deve incluir obrigatoriamente a denominação comum internacional (DCI) da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação e a posologia. No entanto, a prescrição pode ainda, excecionalmente, incluir uma denominação comercial do medicamento ou indicação do titular de autorização de introdução no mercado (AIM), nas seguintes situações: medicamento de marca sem similar ou que não dispõe de medicamento genérico similar participado ou existência de justificação técnica do prescriptor. No último caso, aplicam-se as seguintes exceções: medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, intolerância ou reação adversa prévia a um medicamento com a mesma substância ativa e com outra denominação comercial e continuidade de tratamento com duração superior a 28 dias [16].

Para além da validação legal da receita, o Farmacêutico deve fazer uma avaliação farmacoterapêutica e verificar a adequação da terapêutica à sintomatologia/patologia apresentada, tendo em consideração se o doente é polimedicado e assim evitar possíveis contraindicações, interações, alergias, etc.

Quando surgem dúvidas relativamente às prescrições, o Farmacêutico deve tentar esclarecê-las com os colegas e, se necessário, contactar o prescriptor.

6.1.1 Dispensa de Psicotrónicos e Estupefacientes

Os psicotrónicos e estupefacientes são medicamentos utilizados na terapêutica de diversas doenças e atuam sobre o sistema nervoso central, podendo apresentar uma ação depressora ou

estimulante. Apesar das suas propriedades benéficas estas substâncias apresentam riscos, como a indução de habituação, e até dependência, e por vezes, tendo em conta as suas propriedades, são procuradas para fins não terapêuticos. Por este motivo, é fundamental que sejam utilizadas no âmbito clínico e de acordo com as indicações médicas.

As substâncias classificadas como estupefacientes ou psicotrópicas encontram-se descritas nas tabelas I a IV anexas ao Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, alterado pela Lei n.º 8/2019, de 1 de fevereiro. Estas substâncias estão sujeitas a uma fiscalização e monitorização apertada que é realizada pelo INFARMED e o seu consumo está regulado [18],[19].

De acordo com a Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, na sua redação atual, no caso de prescrição manual, estes medicamentos têm de ser prescritos isoladamente em receita especial, ou caso seja uma prescrição eletrónica, a linha de prescrição tem de ser do tipo LE [16].

No momento da dispensa, o Sifarma2000® ao processar a receita, remete automaticamente para um formulário de preenchimento obrigatório com os dados pessoais do utente a quem a receita foi prescrita (nome e morada), identificação do utente que adquire os medicamentos (nome, morada, número de identificação pessoal e idade), número da prescrição, identificação da farmácia, data da dispensa, identificação do medicamento e quantidade dispensada.

Seguidamente é emitido um documento comprovativo da venda com o número de registo do psicotrópico ou estupefaciente, que deve ser arquivado durante um período obrigatório de 3 anos [16].

No caso se tratar de uma receita manual, os dados são impressos no verso da receita e o utente ou o seu representante deve assinar de forma legível o verso da receita para comprovar a dispensa efetuada e a cópia da receita também tem de ser arquivada na Farmácia durante o período de 3 anos [16].

6.2 Planos de Participação

No Sistema de Saúde Português, a atual legislação prevê a participação de medicamentos pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS), através de um regime geral e de um regime de participação especial, sendo que este último se aplica a determinadas patologias e grupos de doentes.

Relativamente ao regime geral, a participação do Estado no preço dos medicamentos, depende do escalão em que estes se encontram, sendo de 90%, 69%, 37% e 15% para os escalões “A”, “B”, “C”, e “D”, respetivamente. Os medicamentos enquadram-se nos escalões de acordo

com a sua classificação farmacoterapêutica e a maioria dos MSRM são comparticipados por este regime [20].

Os regimes especiais de comparticipação de medicamentos do SNS aplicam-se às seguintes situações:

- Pensionistas do regime especial, que são contemplados com uma comparticipação adicional à do regime geral;
- Patologias ou grupos especiais de utentes, sendo algumas das patologias especiais abrangidas por este regime: Paramiloidose, Lúpus, Hemofilia, Doença inflamatória intestinal, Dor oncológica moderada a forte, Doença de Alzheimer e de Parkinson, entre outras, que beneficiam de uma comparticipação superior ou mesmo total do medicamento em causa. O médico prescriptor deve nestes casos indicar na receita o despacho ou portaria relativo à patologia existente;
- Cidadãos estrangeiros com estatuto de refugiados ou com direito de asilo em Portugal [24].

Existe ainda o modelo de complementaridade, em que ao valor da comparticipação do SNS no preço dos medicamentos é ainda acrescida uma outra comparticipação de uma entidade diferente, que tem acordo com a ANF. Entre os subsistemas que comparticipam uma percentagem adicional encontram-se: a Assistência na Doença da Polícia de Segurança Pública, a Assistência na Doença de Militares das Forças Armadas, a Caixa Geral de Depósitos, Serviços de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários, o Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria de Lanifícios, etc.

Os beneficiários destes subsistemas de saúde possuem um cartão de apresentação obrigatória no momento da dispensa e é necessário tirar uma fotocópia da receita e do respetivo cartão do utente que identifica o subsistema. Posteriormente estes documentos são enviados à ANF, que procede ao reembolso do valor das comparticipações.

6.3 Dispensa de Produtos ao Abrigo de um Protocolo

6.3.1. Protocolo ente a Câmara Municipal da Guarda e as Farmácias do Concelho

A Câmara Municipal da Guarda assinou em 2016 um protocolo com as farmácias do concelho para comparticipação de medicamentos prescritos pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) aos cidadãos carenciados.

O regulamento nº 664/2016, publicado no Diário da República n.º 134/2016, define que o apoio se destina a munícipes que residam e estejam recenseados no concelho há mais de três anos e que se encontrem em situação de comprovada carência económica [21].

Os pedidos de apoio são formalizados junto da autarquia, que posteriormente envia às farmácias uma lista dos munícipes e dos agregados familiares beneficiários abrangidos. Aquando da dispensa os beneficiários apresentam o cartão “Solidariedade e Saúde”, atribuído pelo Município, e é selecionado o respetivo plano de comparticipação.

6.3.2 Programa Nacional de Prevenção da Diabetes Mellitus

A Portaria n.º 35/2016, de 1 de março, alterada pela Portaria n.º 15/2018, de 11 de janeiro, estabelece o regime de comparticipação do Estado no custo de aquisição dos reagentes (tiras-teste) para determinação de glicemia, cetonemia e cetonúria, assim como das agulhas, seringas e lancetas e de outros dispositivos médicos destinados ao controlo da diabetes dos utentes do SNS [22], [23].

A comparticipação do Estado na aquisição de agulhas, seringas e lancetas é feita na totalidade, e é de 85% na aquisição de tiras de teste e sensores para determinação de glicose intersticial [22],[23].

Este protocolo assume uma importância crucial tendo em conta que a diabetes é uma doença crónica e a análise diária dos valores da glicémia adquire uma elevada importância para o correto controlo da doença.

6.4 Dispensa de Medicamentos Genéricos

Medicamento genérico define-se com um medicamento com igual composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, igual forma farmacêutica e com bioequivalência demonstrada em estudos de biodisponibilidade [11],[12]. Estes medicamentos são identificados pela DCI, dosagem e forma farmacêutica e distinguem-se pelo titular de AIM.

A prescrição por DCI apresenta uma base científica e racional, evitando a parcialidade dos prescritores por determinadas marcas ou laboratórios. Além disso, coloca no utente o poder de escolha face a medicamentos genéricos ou originais.

A Farmácia deve ter obrigatoriamente em stock, no mínimo, três dos cinco medicamentos genéricos mais baratos de cada grupo homogéneo [24].

No ato da dispensa o Farmacêutico deve informar o utente do seu direito de opção na escolha do medicamento, salvo casos em que esta opção está vedada por indicação médica. Neste

esclarecimento o utente deve ainda ser informado da existência do medicamento genérico que apresente o preço mais baixo [24].

6.5 Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e Automedicação

A automedicação é definida como a instauração de um tratamento medicamentoso por iniciativa própria do doente, em que o Farmacêutico deve orientar a utilização ou não do medicamento solicitado pelo doente, contribuindo para que a automedicação se realize sob uma indicação adequada e segundo o uso racional do medicamento [1].

Embora a automedicação possua benefícios para o utente, que vê o seu problema de saúde resolvido através de uma intervenção rápida e efetiva, pode por outro lado mascarar sintomas de patologias graves, atrasar o diagnóstico e tratamento e favorecer interações medicamentosas. Além disso, é necessário ter em atenção situações de automedicação que exijam cuidados especiais, como grávidas, mulheres a amamentar, latentes, crianças, idosos, insuficientes renais e hepáticos, entre outros.

Assim, cabe ao Farmacêutico ter um papel ativo, não só como especialista do medicamento, mas como prestador de serviços e educador para a automedicação.

Muitos utentes face a problemas de saúde passageiros e de menor gravidade recorrem em primeiro lugar à farmácia, procurando o aconselhamento farmacêutico.

A indicação farmacêutica é o ato profissional pelo qual o farmacêutico se responsabiliza pela seleção de um medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM) ou indicação de medidas não farmacológicas, com o objetivo de tratar um problema de saúde considerado de caráter não grave, autolimitado, de curta duração e que não apresenta relação com outros problemas de saúde do utente [25].

No Despacho nº 17690/2007, de 27 de julho, encontram-se listadas as situações patológicas passíveis de automedicação [26]. Nestes casos, o Farmacêutico depois de identificar a patologia deve intervir ou, se for o caso, referenciar para o domínio médico.

Quando, após a correta avaliação do problema, é seguida a opção de aconselhar um tratamento, deve ser referido que na ausência de melhoria dos sintomas deve ser consultado um médico.

Aquando do aconselhamento de um MNSRM, o Farmacêutico deve sempre questionar o utente acerca do quadro sintomático, nomeadamente a localização, a frequência, intensidade e duração. Deve ainda questionar a idade, se utilizou por iniciativa própria alguma medicação para alívio dos sintomas, se possui alergias e se faz medicação de uso frequente [25].

O Farmacêutico deve certificar-se que o utente ficou esclarecido quanto às informações importantes para o correto uso do medicamento, como a posologia e modo de administração. Deve ainda ser reforçada a importância da correta adesão à terapêutica e, sempre que relevante, recomendadas medidas não farmacológicas.

7. Aconselhamento Farmacêutico e Dispensa de outros Produtos de Saúde

7.1 Produtos cosméticos e de higiene corporal

Um produto cosmético é descrito como qualquer substância ou mistura destinada à aplicação nas diversas partes superficiais do corpo humano (epiderme, sistema piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou dentes e mucosa bucal, tendo como finalidade, exclusiva ou principal, limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou corrigir os odores corporais [27],[28].

Tendo em conta a diversidade de marcas e produtos disponíveis, é essencial que o Farmacêutico mantenha os seus conhecimentos atualizados, de forma a esclarecer possíveis questões dos utentes e a prestar um aconselhamento mais completo. É fundamental identificar o tipo de pele do utente para depois ser aconselhado o produto mais indicado e a correta forma de aplicação e duração do tratamento.

Na Farmácia da Estação, os produtos cosméticos encontram-se distribuídos por marcas e por gamas, sendo desta forma rapidamente identificados de acordo com as especificidades do utente que recorre à farmácia. As marcas com maior destaque são as seguintes: La Roche-Posay®, Vichy®, Avene®, Klorane®, A-Derma®, Uriage® e Ducray®.

A Farmácia dispõe ainda de outro tipo de produtos, nomeadamente: produtos destinados à higiene oral, incluindo pastas e escovas de dentes, pastas de fixação, onde se referenciam as marcas Elgydium® e Paradontax®; produtos de higiene íntima; produtos relacionados com o cuidado dos pés; produtos de perfumaria, entre outros.

Durante o período de estágio foram vários os atendimentos em que foi procurado o aconselhamento desde tipo de produtos, nomeadamente de cremes hidratantes para várias idades e tipos de pele e produtos de ação capilar, como champôs. Existe uma procura crescente de cosméticos e produtos de higiene corporal por parte dos utentes, tendo em conta que cada vez mais existe uma preocupação com a imagem e com o bem-estar.

7.2 Produtos Dietéticos para Alimentação Especial

Os produtos dietéticos destinados a fins medicinais específicos, constituem uma categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial. Por este motivo são sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de indivíduos com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou são destinados a indivíduos cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos [29].

Relativamente aos produtos dietéticos de alimentação infantil para lactentes e crianças até aos 3 anos de idade, estes não apresentam muita procura. No entanto, sempre que são solicitados procede-se ao seu pedido de acordo com exigências nutricionais da criança e com a sua fase de crescimento.

Os produtos de alimentação especial visam colmatar as deficiências nutricionais originadas por patologias subjacentes, no entanto, não substituem uma alimentação completa e variada [29]. Estão indicados em situações de doença oncológica, doenças do trato gastrointestinal, situações pós-operatórias, perda de peso, geriatria, entre outros. Assim, encontram-se disponíveis na Farmácia da Estação marcas específicas para este tipo de alimentação, nomeadamente a Fresubin®.

7.3 Medicamentos à Base de Plantas

De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 112/2019, de 16 de agosto, entende-se medicamento à base de plantas como qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas [11],[12].

Durante o meu período de estágio, os medicamentos à base de plantas mais solicitados na farmácia pelos utentes, foram essencialmente para emagrecimento, problemas digestivos e perturbações do sono.

O Farmacêutico tem um papel essencial no aconselhamento e esclarecimento de dúvidas acerca deste tipo de produtos, nomeadamente na identificação de um possível problema subjacente que necessite de avaliação médica. Deve também alertar para o facto de estes produtos poderem apresentar contraindicações e interações com outros medicamentos que possam estar

a tomar e, se possível, deve avaliar o historial medicamentoso do utente para evitar possíveis interações.

7.4 Suplementos Alimentares

Os suplementos alimentares são substâncias que se destinam a complementar e/ou a suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes, não devendo ser utilizados como substitutos de uma dieta variada [30],[31].

A Farmácia comercializa diversos tipos de suplementos, nomeadamente suplementos multivitamínicos como Sargenor®, Memofante®, Viterra®, Cerebrum®, Absorvit®, muito procurados por estudantes e por pessoas com queixas de cansaço, com falta de concentração e memória. Os suplementos capilares e dietéticos são também bastante solicitados.

Este tipo de produtos, tendo em conta que não são sujeitos a prescrição, podem ser indicados pelo Farmacêutico face aos sintomas apresentados pelo utente. Sempre que possível, devem ser também recomendadas medidas não farmacológicas que garantem um estilo de vida saudável e que os suplementos não substituem.

7.5 Medicamentos de Uso Veterinário

Os medicamentos de uso veterinário (MUV) podem provocar efeitos adversos e contraindicações nos animais, sendo que o Farmacêutico deve garantir o seu correto aconselhamento de forma a promover a saúde e o bem-estar dos animais.

Toda a substância ou associação de substâncias com propriedades curativas ou preventivas de doenças ou sintomas em animais, ou que possa ser administrada em animais para estabelecer um diagnóstico, exercer uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, ou para restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas, constitui um medicamento de uso veterinário [2].

Durante o meu estágio os produtos de uso veterinário com maior procura destinavam-se à desparasitação de cães e gatos, sendo exemplo dos produtos em stock na Farmácia da Estação as pipetas da marca Eliminall®, Effipro® e Effitix ®. Estes produtos existem em diferentes dosagens que devem ser ajustadas ao peso dos animais. As pílulas anticoncepcionais para os animais de companhia foram também muito solicitadas. O Farmacêutico deve procurar atualizar-se em relação a estes tópicos, para melhor aconselhar os utentes no tratamento das afeções dos seus animais.

7.6 Dispositivos Médicos

De acordo com o Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, retificado pelo Decreto-Lei n.º 79/2018, de 15 de outubro, considera-se como dispositivo médico “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; controlo da concepção” [32],[33].

De forma a sistematizar os diferentes dispositivos de acordo com os potenciais riscos inerentes à utilização dos mesmos, os dispositivos médicos encontram-se divididos em quatro classes: classe I (baixo risco), classe IIa (baixo médio risco), classe IIb (alto médio risco) e classe III (alto risco). A classe de risco é determinada tendo em conta a duração do contacto com o corpo humano (temporário, curto ou longo prazo), o grau de invasibilidade do corpo humano (invasivo, não invasivo), a anatomia afetada pela sua utilização (cérebro, coração, membros inferiores, etc.) e os riscos associados à concepção técnica e fabrico [34].

Os dispositivos médicos mais solicitados durante o meu período de estágio foram: medidores de tensão, material de penso, termómetros, seringas e meias de compressão.

8. Medicamentos Manipulados

Atualmente a indústria farmacêutica dá resposta à grande maioria das necessidades medicamentosas da população e, desta forma, as prescrições de medicamentos manipulados não são uma prática comum no dia-a-dia de uma Farmácia Comunitária.

Um medicamento manipulado é, de acordo com a Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho, “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. Trata-se de uma fórmula magistral, caso o manipulado seja preparado segundo uma receita médica para um doente específico. Já um preparado oficial é um medicamento preparado segundo as indicações de uma farmacopeia ou formulário oficial [35].

Na preparação de manipulados só podem ser utilizadas matérias-primas descritas na correspondente monografia da Farmacopeia Portuguesa, devendo ser cumpridas todas as exigências da mesma. Aquando da sua receção na farmácia estas devem vir acompanhadas do respetivo boletim de análise que atesta a conformidade do produto.

O Farmacêutico responsável pela preparação deve assegurar a qualidade da preparação e a segurança do medicamento, no que diz respeito a possíveis interações e doses das substâncias ativas, garantindo a correta ação do medicamento e a segurança do doente. A preparação de medicamentos manipulados deve ser realizada com o maior cuidado e rigor, garantindo as boas práticas da manipulação descritas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho [35].

A informação referente à formulação destes medicamentos deve ficar registada na ficha de preparação do manipulado. Assim, nessa ficha deve identificar-se o medicamento manipulado, o número de lote atribuído, as matérias-primas utilizadas, com os respetivos lotes, e quantidades usadas. Indica-se ainda o método de manipulação, o nome e contacto telefónico do doente, o nome do prescriptor, o registo dos resultados e dos controlos efetuados, o prazo de validade, o modo de acondicionamento, data e rubrica do operador e do supervisor[35].

De acordo com as normas descritas na Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, o preço de venda ao público é calculado através da seguinte fórmula: $[(\text{Valor dos honorários} + \text{Valor das matérias-primas} + \text{Valor dos materiais de embalagem}) \times 1,3] + \text{Valor do IVA à taxa em vigor}$. Para calcular o valor dos honorários é necessário considerar a forma farmacêutica do medicamento, à qual corresponde um fator multiplicativo, a quantidade preparada e um fator multiplicativo que varia anualmente [36].

O preço das matérias-primas é calculado de acordo com o preço de aquisição sem IVA e com a quantidade usada, aplicando-se depois um fator multiplicativo, que varia consoante a quantidade usada. Quanto ao valor dos materiais de embalagem, é determinado pelo valor de aquisição sem IVA multiplicado pelo fator 1,2 [36].

Os medicamentos manipulados, anexados no Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro, beneficiam de um regime de comparticipação de 30% caso se insiram nas seguintes situações:

- Inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância ativa na forma farmacêutica pretendida;
- Existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente;
- Necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, nomeadamente em pediatria ou geriatria [37].

Para ser comparticipável, o medicamento manipulado deve ser prescrito mediante indicação, na receita médica, da(s) substância(s) ativa(s), respetiva dosagem, excipiente(s) aprovados e forma farmacêutica [37].

Após a preparação, o manipulado é acondicionado em recipiente adequado e é colocado um rótulo onde constam as seguintes informações: nome do utente (caso se trate se uma fórmula magistral), fórmula do medicamento manipulado, lote, prazo de validade, condições de conservação, via de administração, posologia, identificação da farmácia e do Diretor Técnico. Em casos específicos acrescentam-se indicações especiais como “Agitar Antes de Usar” ou “USO EXTERNO” (em fundo vermelho)[35].

Durante o estágio curricular, não tive oportunidade de contactar com a preparação de medicamentos manipulados.

9. Casos Particulares de Preparação e Dispensa de Medicação

9.1 Agregados populacionais - Famalicão e Valhelhas

A dispensa e entrega de medicação ao domicílio às populações de duas freguesias da cidade da Guarda, designadamente Famalicão da Serra e Valhelhas, assume-se como uma realidade da Farmácia da Estação.

O Diretor Técnico da Farmácia da Estação possui uma Parafarmácia na freguesia de Famalicão da Serra e é lá que os utentes podem solicitar a medicação que necessitam. As receitas médicas ou listas de medicação são depois enviadas via e-mail para a Farmácia da Estação e a medicação é aviada e separada individualmente para os utentes.

A Farmácia da Estação faz entregas diárias para Famalicão e todas as terças e quartas a entrega é também realizada em Valhelhas. Sendo que nestes dias é o Diretor Técnico que se desloca presencialmente às duas freguesias.

Durante este processo é garantida a cadeia de conservação dos medicamentos e produtos de saúde e estes são acompanhados por um guia de transporte específico (anexo III).

Este trabalho que a Farmácia da Estação desempenha tem uma enorme importância para as populações referidas, tendo em conta que nestas regiões o acesso ao medicamento é dificultado.

10. Farmacovigilância

A Farmacovigilância define-se como o conjunto de atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos indesejáveis (ou reações adversas) ou qualquer outro problema de segurança relacionado com os medicamentos, tendo em vista melhorar a sua segurança [38].

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), fundado em 1992, é constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, que o coordena e por nove Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF): Guimarães, Porto, Coimbra, Covilhã, Lisboa, Évora, Faro, Ponta Delgada (Açores) e Funchal (Madeira). É da responsabilidade de cada unidade regional avaliar as notificações de reações adversas a medicamentos (RAM) ocorridas nas áreas geográficas em que se inserem [38].

O SNF monitoriza a segurança dos medicamentos com autorização de introdução no mercado nacional, avaliando os eventuais problemas relacionados com reações adversas a medicamentos e implementando medidas de segurança sempre que necessário [38].

A Farmácia Comunitária assume-se como um local privilegiado para a notificação de efeitos indesejáveis e reações adversas ao medicamento, tendo em conta a proximidade que tem com os utentes.

Quando é identificada uma Reação Adversa a Medicamento (RAM), esta deve ser notificada ao SNF através do preenchimento de um formulário em suporte papel ou online no Portal RAM criado para este efeito. A notificação tem carácter confidencial, não sendo facultados os dados pessoais do doente. A notificação pode ser realizada por qualquer profissional de saúde e até mesmo pelo próprio utente [39].

É assim fundamental que o Farmacêutico tenha um papel ativo na deteção e reporte de eventuais RAM junto do SNF.

Durante o meu estágio não foi detetada nenhuma a ocorrência de RAM.

11. Serviços de Saúde prestados na Farmácia da Estação

O regime jurídico das farmácias comunitárias, previsto no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 75/2016, de 8 de novembro, estabelece a prestações de serviços de saúde e de bem-estar aos utentes em farmácias [2],[3].

Dada a forte evolução nos últimos anos, a Farmácia Comunitária não se reserva apenas a um local de dispensa de medicamentos, assim, a Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, que define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias, vê acrescentados novos serviços farmacêuticos definidos pela Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril. Deste modo, passam a estar englobados nas farmácias os seguintes serviços:

- Apoio domiciliário;
- Administração de primeiros socorros;
- Administração de medicamentos;
- Utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica;
- Administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação;
- Programas de cuidados farmacêuticos;
- Consultas de nutrição;
- Programas de adesão à terapêutica, de reconciliação da terapêutica e de preparação individualizada de medicamentos, assim como programas de educação sobre a utilização de dispositivos médicos;
- Realização de testes rápidos para o rastreio de infeções por VIH, VHC e VHB (testes 'point of care'), incluindo o aconselhamento pré e pós-teste e a orientação para as instituições hospitalares dos casos reativos, de acordo com as redes de referência hospitalar aprovadas e os procedimentos estabelecidos pelas entidades do Ministério da Saúde com competência na matéria;
- Serviços simples de enfermagem, nomeadamente tratamento de feridas e cuidados a doentes ostomizados;
- Cuidados de nível I na prevenção e tratamento do pé diabético, de acordo com as orientações estabelecidas pela Direção Geral da Saúde [40],[41].

A Farmácia da Estação disponibiliza aos seus utentes: medição de parâmetros antropométricos, medição de pressão arterial, medição de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol total, triglicéridos), administração de vacinas e injetáveis, testes de gravidez, consultas de nutrição e apoio domiciliário.

A pressão arterial alterada, a diabetes e a dislipidemia são patologias consideradas silenciosas, pelo que carecem de um acompanhamento e vigilância regulares. Apresentam também uma prevalência cada vez maior e, assim, a sua correta avaliação e monitorização é muito importante. Nesse sentido, o Farmacêutico, também aqui, desempenha um papel importantíssimo para o controlo destas doenças e promoção da saúde.

Relativamente à pressão arterial os valores devem situar-se entre 120-129 mmHg para a pressão arterial sistólica e entre 80- 84 mmHg para a pressão arterial diastólica [42]. Em relação à glicémia, esta deve ser preferencialmente medida em jejum, se superior a 126mg/dL é

considerado elevada e, por sua vez, os valores pós-prandiais superiores a 200 mg/dL consideram-se elevados [43]. Por último, o valor recomendado para o colesterol total deve ser inferior a 190 mg/dL e para os triglicérides inferior a 150 mg/dL [44].

No decorrer do meu estágio medi várias vezes os parâmetros bioquímicos e a pressão arterial, sendo que seguidamente registava os valores obtidos num cartão próprio pertencente a cada utente. Este registo permitia o seguimento da situação clínica do utente pelo farmacêutico e também possibilitava a recolha de informação de grande valor para uma próxima ida ao médico.

Durante o meu estágio assisti, por diversas vezes, à administração de injetáveis e vacinas.

Para além destes serviços, a Farmácia da Estação disponibiliza consultas de nutrição realizadas todas as sextas-feiras por uma nutricionista. Este serviço tem por objetivo o aconselhamento e reeducação alimentar, de modo a prevenir doenças relacionadas com a alimentação, o alcance do peso desejável, o aumento do bem-estar e da autoestima do utente. As primeiras consultas servem para avaliar a situação em causa, definir o plano alimentar e os objetivos a alcançar. As consultas seguintes são de acompanhamento, apoio motivacional e eventual ajuste do plano inicial.

Todos os serviços descritos anteriormente são sempre realizados no gabinete farmacêutico, garantindo um aconselhamento personalizado e a privacidade do utente.

12. Programa de Troca de Seringas

O Programa de Troca de Seringas nas Farmácias foi implementado em 1993, tendo como principal objetivo a prevenção de infeções provocadas pelo VIH entre as Pessoas que Utilizam Drogas Injetáveis (PUDI) [45]. A atuação deste programa assenta na troca de seringas usadas por seringas novas de forma gratuita a PUDI, contribuindo assim ativamente para a prevenção de infeções por VIH, hepatite B e C, associadas a estes comportamentos de risco.

A Farmácia da Estação aderiu ao programa, no entanto nos últimos anos não se ter verificado adesão por parte dos utentes.

13. Testes Rápidos

Segundo a OMS, o tratamento eficaz do VIH impede a progressão da infeção para SIDA (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida), possibilitando uma esperança média de vida equivalente à de uma pessoa não infetada, e contribui para a erradicação da doença ao ajudar a garantir que não existe a transmissão do vírus a terceiros.

O Despacho n.º 2522/2018, de 1 de março, veio prever a possibilidade de realização de testes rápidos (testes *point of care*) de rastreio de infeções por vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite C (VHC) e vírus da hepatite B (VHB) nas Farmácias Comunitárias [46].

Na sequência desta alteração do quadro legislativo, surgiu também a possibilidade de serem dispensados autotestes para rastreio da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) nas Farmácias Comunitárias.

Desta forma, a Farmácia da Estação comercializa o primeiro autoteste à venda em Portugal, o Mylan Autotest VIH®. No entanto, durante o meu período de estágio este produto não foi solicitado por nenhum utente.

14. Reciclagem de Medicamentos - Programa

VALORMED

A Farmácia desempenha um papel fundamental na consciencialização da população sobre temas relacionados com a saúde e com os medicamentos, nomeadamente no que toca à correta gestão dos resíduos de medicamentos e à proteção do meio ambiente.

Assim, os utentes da Farmácia da Estação são ativamente incentivados a participar no sistema de recolha de embalagens vazias e de medicamentos fora de prazo de validade.

A VALORMED é a sociedade, sem fins lucrativos, responsável pela gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso. Este tipo de resíduos deve ser considerado como especial e, desta forma, deve ser recolhido seletivamente sob o controlo farmacêutico para posteriormente ser processado em estações de tratamento apropriadas [47].

Para este efeito, existem na Farmácia contentores próprios com a capacidade máxima de 9Kg. Quando o contentor se encontra cheio é selado e pesado, sendo o seu lote e nº de série inseridos no Sifarma2000®. O recibo deste procedimento é rubricado e anexado ao contentor, que fica assim disponível para ser levado pelo armazenista. No caso da Farmácia da Estação, é a Cooprofar a responsável pelo transporte e fornecimento de contentores.

15. Cartão da Farmácia da Estação

A Farmácia da Estação disponibiliza aos seus utentes um cartão próprio, que possibilita descontos em compras na farmácia (Anexo IV). Quando os utentes fazem compras na farmácia é acumulado o valor das mesmas no cartão e ao atingir o montante de 75€ ou 150€ os utentes

usufruem de um desconto de 5€ ou 10€, respetivamente, em produtos que não sejam alvo de participações.

O cartão está associado a uma ficha com os dados pessoais do utente e histórico de medicamentos que já adquiriram na farmácia. Para que esta informação se encontre guardada no software da farmácia, e de acordo com a atual legislação de proteção de dados, os utentes são informados dos dados que serão guardados e do motivo para a recolha dos mesmos. Caso estejam de acordo com este procedimento, os utentes assinam um consentimento informado e é criada a ficha do utente.

O cartão é uma estratégia para fidelizar os utentes à farmácia e, por outro lado, a ficha associada tem a vantagem de permitir o seguimento farmacoterapêutico dos utentes da farmácia.

16. Promoção da Saúde a Nível Comunitário

O preâmbulo da Constituição da Organização Mundial de Saúde define saúde como: “um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doença ou enfermidade”[48].

Assim, o trabalho de uma Farmácia Comunitária, enquanto espaço de promoção de saúde, não deve apenas estar focado na dispensa de medicamentos e deve ser também da sua responsabilidade o desenvolvimento de atividades e campanhas de promoção de bem-estar aos três níveis referidos.

Desta forma, a Farmácia da Estação procura organizar iniciativas para a comunidade, que permitam um maior envolvimento na mesma, mas também a educação dos seus utentes.

A título de exemplo, durante o período do meu estágio curricular, a Farmácia celebrou o Dia Internacional da Alimentação, onde decorreu um rastreio nutricional gratuito e a promoção de comportamentos saudáveis.

17. Formação Científica Continua

É de extrema importância que os Farmacêuticos e toda a equipa de uma Farmácia se encontre atualizada acerca dos novos produtos que entram no mercado, no sentido de prestar um melhor aconselhamento aos utentes. Assim, a Farmácia da Estação está sempre recetiva a ações de formação promovidas por laboratórios e empresas de distribuição. Estas formações são muito importantes no sentido de um aconselhamento mais personalizado e proporcionam aos profissionais um contacto mais próximo com a indústria farmacêutica.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de estar presente numa formação dos laboratórios Tilman, onde foram apresentados novos produtos e informações relevantes acerca dos mesmos.

Para além da interação com os representantes dos produtos farmacêuticos, também é muito importante o contacto e a troca de conhecimentos com outros profissionais de saúde, tendo em conta o trabalho multidisciplinar que deve ser realizado em função do bem estar do utente. Neste sentido, também decorreu no meu período de estágio uma formação com uma médica da Unidade de Saúde Familiar (USF) “A Ribeirinha”, acerca de dispositivos inalatórios. Nesta formação foram apresentados diversos tipos de dispositivos inalatórios e foi abordada a técnica inalatória inerente a cada um deles. Esta formação teve como principal objetivo melhorar o aconselhamento sobre a correta utilização dos dispositivos inalatórios aquando do momento da sua dispensa.

18. Contabilidade e Faturação

18.1 Final do dia

No final de cada dia, o sistema informático calcula o valor faturado em caixa de todos os funcionários, considerando para isso o valor numerário e o valor dos terminas de multibanco.

Diariamente o Diretor Técnico tem a responsabilidade de confirmar se os mesmos estão corretos e de arquivar o documento comprovativo da operação para efeitos de contabilidade.

18.2 Final do mês

18.2.1. Processamento de receituário e faturação

O processamento de receituário é um procedimento muito importante para a estabilidade financeira da farmácia, pois permite que seja realizado o reembolso do montante correspondente à compartição dos diferentes organismos.

Durante o momento do atendimento, o sistema informático atribui um número sequencial e um tipo de lote à receita, tendo em conta o organismo do qual o utente é beneficiário e o plano de participações.

O processamento de receituário é diferente consoante o tipo de receita, sendo que no caso das receitas manuais é necessário ter em consideração os seguintes aspetos: em primeiro lugar, é necessário confirmar o nome do utente, número de beneficiário, data de validade, assinatura do prescriptor, correspondência entre medicamento prescrito e medicamento dispensado (nome, dosagem e forma farmacêutica, tamanho e número de embalagens), assinatura do utente,

quem foi o funcionário responsável pela dispensa, carimbo da farmácia e data de dispensa, verificando assim a conformidade da receita.

Seguidamente, as receitas físicas são ordenadas tendo em conta o número e o lote que lhe foi atribuído automaticamente pelo Sifarma2000. Cada lote pode conter no máximo um total de trinta receitas.

As receitas eletrónicas são automaticamente conferidas no ato da dispensa e agrupadas em lotes pelo sistema. As faturas correspondentes a estas receitas são também emitidas simultaneamente por meios eletrónicos.

Posto isto, na final de cada mês são impressos os seguintes documentos:

- Verbete de identificação de lotes, que é carimbado e anexado ao respetivo lote. Este contém o nome e código da farmácia, identificação do lote, mês e ano a que se refere, informações das receitas, PVP dos medicamentos, valor pago pelos utentes e valor a pagar pela entidade que participa. Este documento aplica-se apenas às receitas manuais.
- Relação resumo de lotes, que identifica os lotes de um determinado organismo de faturação.
- Faturas referentes a cada organismo, que indica os valores a pagar pela entidade. Contém a identificação da farmácia, número da fatura, mês e ano, organismo de faturação, número de lotes, valor total de PVP, participação dos utentes e participação do organismo.

O receituário referente ao SNS é enviado para o Centro de Conferência de Faturas (CCF), acompanhado de uma guia de faturas. As receitas referentes a outras entidades são enviadas para a ANF, acompanhadas de um documento resumo.

O pagamento à Farmácia do montante relativo às receitas do SNS é feito através da ANF, a qual funciona também como intermediário entre os outros organismos e a farmácia.

18.2.2. Receituário de Psicotrópicos e Estupefacientes

Tendo em conta o controlo e a fiscalização apertada sobre a circulação dos medicamentos que contêm substâncias psicotrópicas ou estupefacientes, é obrigatório comunicar ao INFARMED os registos da farmácia destes medicamentos.

Mensalmente são guardados e arquivados na Farmácia os registos referentes aos medicamentos que contem estas substâncias, nomeadamente:

- Cópia da fatura do fornecedor;

- Documento original das requisições aos armazenistas, sendo que uma cópia da requisição é devolvida ao armazenista, depois de assinada e carimbada pelo DT;
- Cópia dos talões de dispensa;
- Cópia das receitas manuais.

Estes documentos são guardados no arquivo da Farmácia por um período de três anos.

Relativamente aos psicotrópicos e estupefacientes é obrigatório enviar mensalmente ao INFARMED, por correio eletrónico, a listagem de todas as saídas e a digitalização das receitas manuais. Anualmente é enviado o Mapa Balanço de entradas/saídas destas substâncias.

No caso das benzodiazepinas, é apenas necessário proceder ao envio anual do Mapa de Balanço entradas/saídas ao INFARMED.

19. O papel do INFARMED na Farmácia Comunitária

O INFARMED é a autoridade competente do Ministério da Saúde, responsável pela avaliação, autorização, disciplina, inspeção e controlo de produção, distribuição, comercialização e utilização de medicamentos de uso humano, incluindo os medicamentos à base de plantas e homeopáticos, e de dispositivos médicos, produtos cosméticos, e outros produtos de saúde em Portugal [49].

Para assegurar que os medicamentos existentes no mercado sejam seguros, eficazes e de qualidade adequada, o INFARMED realiza inspeções periódicas aos estabelecimentos de produção, distribuição e venda de medicamentos [49].

20. Conclusão

O meu estágio em Farmácia Comunitária foi o culminar de cinco anos de aprendizagem, permitindo-me consolidar e adquirir novos conhecimentos, assim como conhecer novas realidades. Foi uma experiência extremamente gratificante, que contribuiu de forma essencial para a minha formação e para o meu crescimento enquanto futura farmacêutica.

Durante estes meses tive a oportunidade de observar de perto, o papel diversificado que o Farmacêutico Comunitário desempenha na sociedade, não se limitando apenas à venda de medicamentos e que é cada vez mais focado no bem-estar do utente, na promoção da saúde e no uso responsável do medicamento.

Todos os dias surgem novas situações, novos utentes, pelo que os conhecimentos técnicos científicos do Farmacêutico têm de ser permanentemente atualizados, pois só desta forma é possível prestar o melhor aconselhamento aos utentes. Considero que o Farmacêutico é visto como um profissional de excelência e de confiança perante os utentes.

No decorrer do estágio tive a oportunidade de participar em todas as atividades previstas, sendo cumpridos os objetivos do mesmo. A organização lógica do estágio, tendo o meu percurso iniciado no armazenamento de produtos e na receção de encomendas, permitiu uma melhor familiarização com a estrutura da farmácia. O aconselhamento farmacêutico veio posteriormente, numa altura em que me encontrava visivelmente mais à vontade com a organização da farmácia, com os utentes e com a prática farmacêutica.

Por fim, não podia deixar de agradecer o apoio que a equipa da Farmácia da Estação demonstrou ao longo do meu estágio, proporcionando-me um excelente ambiente de aprendizagem. Destaco ainda a boa disposição e a interajuda entre todos os elementos da Farmácia, que contribuiu de forma clara para o bom ambiente sentido durante a realização deste estágio.

21. Referências Bibliográficas

- [1] H. J. Santos et al., «Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF)». Conselho Nacional da Qualidade, 2009.
- [2] Diário da República, Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto.2007.6083-6091.
- [3] Diário da República, Decreto-Lei n.º 75/2016, de 8 de novembro. 2016. 3930-3944.
- [4] INFARMED I.P., «Formulário de Requisitos Orientadores de Instalação de Farmácia: Check list orientadora. 2018.»
- [5] Diário da República, Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. 2014. 19445-19446.
- [6] Diário da República, Deliberação n.º 1500/2004. 2004. 19288-19288.
- [7] Pedro Ivo Mota, «Análise da aplicação Informática: SIFARMA. 2004. 4-5.»
- [8] Ordem dos Farmacêuticos, «Linhas de Orientação: Biblioteca de Farmácia. 2006.»
- [9] Diário da República, Portaria n.º 195-C/2015, de 30 de junho. 2015. 4542-(6) a 4542-(11).
- [10] Diário da República, Portaria n.º 405-A/2019, de 19 de dezembro. 2019. 8-(2) a 8-(4).
- [11] INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso, Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Legis Farm Comp.2006; 1-120.
- [12] Diário da República, Decreto-Lei n.º 112/2019, de 16 de agosto. 2019. 49-60.
- [13] Diário da República, Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro. 2001. 7150-7165.
- [14] Diário da República, Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro. 2015. 7010-7048.
- [15] Ordem dos Farmacêuticos, «Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.1998; 1-9».
- [16] Diário da República, Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. 2015. Legislação Consolidada. 1-12.
- [17] Diário da República, Portaria n.º 390/2019, de 29 de outubro. 2019. 6-7.
- [18] INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso, Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Legis Farm Comp.1993; 1-43.
- [19] Diário da República, Lei n.º 8/2019, de 1 de fevereiro. 2019. 780-785.
- [20] Diário da República, Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho. 2015. 4542-(11) a 4542-(15).
- [21] Diário da República, Regulamento n.º 664/2016, de 14 de julho. 2016. 21671-21674.
- [22] Diário da República, Portaria n.º 35/2016, de 1 de março.2016. 656-659.
- [23] Diário da República, Portaria n.º 15/2018, de 11 de janeiro. 2018. 368-368.
- [24] INFARMED. ACSS., «Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde, v.6.0.2019; 1-42».
- [25] Ordem dos Farmacêuticos, «Norma Específica sobre indicação farmacêutica». 10-Mai-2018.
- [26] Diário da República, Despacho n.º 17690/2007, de 10 de agosto. 2007. 22849-22850.
- [27] INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso, Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. Legis Farm Comp.2008; 1-99.
- [28] Diário da República, Lei n.º 51/2014, de 25 de agosto. 2014. 4425-4434.
- [29] Diário da República, Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro. 2008. 7874-7879.
- [30] Diário da República, Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. 2003. 3724-3728.

- [31] Diário da República, Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho. 2015. 4389-4394.
- [32] INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso, Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Legis Farm Comp.2009;1-120.
- [33] Diário da República, Decreto-Lei n.º 79/2018, de 15 de outubro. 2018. 4964-4965.
- [34] «Dispositivos médicos na farmácia». [Em linha]. Disponível em:
https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia. [Acedido: 23-Nov-2019].
- [35] INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso, Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Legis Farm Comp.2004;5-8.
- [36] INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso, Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Legis Farm Comp.2004;1-4.
- [37] Diário da República, Despacho n.º 18694/2010, de 16 de dezembro.2010. 61028-61029. .
- [38] INFARMED, «Farmacovigilância». [Em linha]. Disponível em:
https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_farmacovigilancia. [Acedido: 27-Nov-2019].
- [39] INFARMED, «Notificar Reação». [Em linha]. Disponível em:
<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>. [Acedido: 27-Nov-2019].
- [40] Diário da República, Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro. 2007. 7993-7994.
- [41] Diário da República, Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril.2018. 1556-1557.
- [42] Direção Geral da Saúde, «Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. Direção Geral de Saúde. 2013; 026/2011; 1-14.»
- [43] Direção Geral da Saúde, «Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Direção Geral de Saúde. 2011; 002/2011; 1-13.»
- [44] Direção Geral da Saúde, «Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. Direção Geral de Saúde. 2015; 019/2011; 1-17.»
- [45] «Programa de Troca de Seringas». [Em linha]. Disponível em:
<https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/09/02/programa-de-troca-de-seringas/>. [Acedido: 25-Nov-2019].
- [46] Diário da República, Despacho n.º 2522/2018. 2018. 7394-7396. .
- [47] ValorMed, «Quem somos :: ValorMed». [Em linha]. Disponível em:
<http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos>. [Acedido: 20-Nov-2019].
- [48] World Health Organization, «Constitution of the World Health Organization. New York: WHO, 1946.»
- [49] INFARMED, «O Infarmed». [Em linha]. Disponível em:
<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>. [Acedido: 27-Nov-2019].

Capítulo III - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar - Hospital Sousa Martins

1. Introdução

A importância da presença dos Farmacêuticos em meio hospital é reconhecida desde há muito tempo e a publicação em 1962 do Regulamento Geral da Farmácia Hospitalar constitui um marco histórico para a Farmácia Hospitalar em Portugal ao estabelecer a autonomia técnica dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares.

De acordo com o Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro, alterado pelo Decreto-Lei n.º 274/71, de 22 de junho, a Farmácia Hospitalar é definida como “*o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber*” [1],[2].

O Farmacêutico Hospitalar (FH) é responsável pela promoção da segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos e pela adequação da terapêutica medicamentosa. Como parte integrante das equipas multidisciplinares de um hospital, colabora na elaboração de protocolos terapêuticos, participa em diversas comissões técnicas e promove ações de investigação científica e de ensino [3].

O meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar realizou-se nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins (HSM), no período de 2 de dezembro de 2019 a 24 de janeiro de 2020, sob a orientação e supervisão do Dr. Jorge Aperta.

2. Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG)

No século XIX a tuberculose era uma das doenças mais difundidas entre as sociedades Europeias e provocou a morte de milhares de portugueses. Para o tratamento desta patologia, o médico Sousa Martins recomendava que os doentes portadores de tuberculose fossem transferidos para localidades com elevada altitude pois o clima existente era propício para o tratamento desta doença.

Foi nessa altura, quando a incidência da doença era muito elevada, que surgiu a construção do Sanatório na cidade da Guarda, cujo principal objetivo era receber doentes com tuberculose oriundos de todo o país.

Em 2014 o sanatório foi classificado pelo Ministério da Cultura como conjunto de interesse público, segundo a Portaria n.º 39/2014, de 7 de janeiro [4]: "O antigo Sanatório Sousa Martins, projetado no início do século XX por Raul Lino e instituído na Guarda, cujo clima favoreceria a cura de doenças respiratórias graves, foi a primeira instituição criada de raiz para a assistência a doentes com tuberculose, tendo-se constituído como um complexo hospitalar de referência nas áreas social, científica e arquitetónica".

Desde então o Hospital Sousa Martins (HSM) sofreu várias alterações ao longo dos anos, tendo sido inaugurado o mais recente pavilhão em 2014.

A Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E. foi criada em setembro 2008 e atualmente é composta por dois hospitais, o Hospital Sousa Martins (HSM) na Guarda e o Hospital Nossa Senhora da Assunção (HNSA) em Seia, um Centro de Diagnóstico Pneumológico (CDP) localizado na Guarda, uma Unidade de Convalescença no HNSA, uma unidade de Cuidados Paliativos no HNSA, uma Unidade de Saúde Familiar e treze Unidades de cuidados de saúde personalizados: Guarda, Almeida, Celorico da Beira, Figueira de Castelo Rodrigo, Fornos de Algodres, Gouveia, Manteigas, Meda, Pinhel, Sabugal, Seia, Trancoso e Vila Nova de Foz Côa [5]-[7].

Esta ULS dispõe de variadas especialidades médicas, desde consultas externas (oftalmologia, cirurgia, dermatologia, medicina, ortopedia, pneumologia, entre outras), urgência pediátrica e geral e serviços de internamento (cardiologia, ginecologia, medicina interna, neonatologia, neurologia, obstetrícia, ortopedia, pediatria, psiquiatria, Unidade de Cuidados de Acidentes Vasculares Cerebrais (UCAVC), Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes (UCIP)) [8].

A ULS da Guarda tem como objeto principal a prestação de cuidados de saúde primários, diferenciados e continuados à população, designadamente aos beneficiários do Serviço Nacional de Saúde, aos beneficiários dos subsistemas de saúde, ou entidades externas que com ele contratualizem a prestação de cuidados de saúde e a todos os cidadãos em geral, na área de influência por ela abrangida. Inserem-se ainda nos seus objetivos o desenvolvimento da investigação, da formação, do ensino e atividades de saúde pública, bem como meios necessários à prática de competências do domínio da saúde na sua área geográfica [5].

3. Caracterização dos Serviços Farmacêuticos da ULSG

Os Serviços Farmacêuticos assumem um papel fundamental no meio hospitalar, tendo como principal objetivo assegurar uma terapêutica medicamentosa segura e eficaz aos utentes.

O horário de funcionamento e atendimento ao público dos Serviços Farmacêuticos do HSM decorre das 9:00 até às 17:00 horas, nos dias úteis. Depois desta hora funciona o regime de prevenção, sendo destacado um Farmacêutico que assegura os serviços essenciais da farmácia. O Farmacêutico de serviço está presencialmente nos SF até à meia noite e depois desta hora pode ser convocado ao serviço por via telefónica. Nos fins de semana e feriados está presente um Farmacêutico até às 18:00 horas e depois dessa hora funciona o regime de prevenção.

3.1 Espaço Físico e Equipamentos

Os Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins localizam-se no piso -1 do Pavilhão Novo e possuem um acesso facilitado, quer pelo interior como pelo exterior do edifício. O acesso é feito por duas portas interiores, mediante a apresentação de um cartão de identificação, e por uma porta traseira que possibilita acesso ao cais de cargas e descargas exterior ao hospital.

O espaço físico encontra-se adaptado e devidamente equipado de forma a garantir o completo bom funcionamento dos Serviços Farmacêuticos. Encontra-se dividido nas seguintes áreas: um gabinete para o responsável dos SF, um gabinete para a secretária do serviço, um escritório para os serviços administrativos, um gabinete *open space*, um gabinete destinado à dispensa em ambulatório, laboratório de farmacotecnia, instalações sanitárias, sala de pausa/reuniões, sala de estagiários, sala de preparação dos circuitos de distribuição, armazém central, área de receção e conferência de encomendas, armazém de inflamáveis, armazém de grandes volumes, zona de preparações estéreis e zona de desinfeção.

Os Farmacêuticos dispõem de um gabinete que funciona em *open space*, equipado com todo o material necessário, nomeadamente telefones, computadores, armários de registos e bibliografia.

A sala de preparação dos circuitos de distribuição conta com vários balcões, cada um destinado a um circuito específico. Nesta sala encontram-se blocos de gavetas onde se encontra medicação em formato unidose. A sala dispõe ainda de equipamento informático adequado ao trabalho a realizar. Esta sala possui uma ligação direta lateral à zona de armazenamento, em particular ao armazém central.

O armazém central possui prateleiras onde os medicamentos são dispostos nas suas embalagens originais, por ordem alfabética. Estão presentes também frigoríficos, onde se arrumam os produtos termolábeis. Alimentação parenteral, suplementos vitamínicos, alimentação entérica, pensos, pomadas, emplastos, entre outros, encontram-se também nesta área.

A zona de receção e conferência de encomendas possui ligação direta ao exterior e ao armazém central. Aqui encontram-se bancadas de trabalho, um computador, um frigorífico e outro equipamento adequado à realização das tarefas designadas.

O armazém de produtos inflamáveis, onde se encontram guardados desinfetantes e antissépticos, encontra-se devidamente adaptado a este tipo de produtos, uma vez que a temperatura tem de ser controlada e possui um sistema de circulação de ar para o exterior.

O armazém de soluções de grande volume é destinado ao armazenamento de soluções de maior volume encontrando-se a uma temperatura entre os 18°C e 25 °C. Este local tem acesso direto ao local de receção e conferência de encomendas.

A área de preparações estéreis, onde se faz a preparação de citostáticos, possui uma antecâmara que liga à sala de preparação propriamente dita, devidamente equipada. Este tipo de medicamentos é armazenado nesta sala.

O laboratório de farmacotecnia destina-se à realização de preparações não estéreis e encontra-se equipado com bancadas, armários e todo o material necessário para a execução das mesmas.

O serviço conta ainda com uma sala de desinfeção, onde todos os equipamentos que entram no serviço são limpos e desinfetados. Aqui encontram-se também contentores próprios para os resíduos do serviço.

3.2 Recursos humanos

Os recursos humanos são a chave do sucesso de qualquer serviço e os Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins contam com uma equipa de 24 colaboradores dedicados que diariamente garantem o bom funcionamento dos SF. O responsável pelos SF é o Dr. Jorge Aperta, que tem a seu cargo todas as atividades de gestão, planeamento e representação do serviço perante as autoridades externas e administrativas do hospital.

Os SF dispõem de 10 Farmacêuticos que trabalham em diversas áreas funcionais e serviços, 6 técnicos de diagnóstico e terapêutica (TDT), 4 administrativos e 4 auxiliares de serviço.

Todos os profissionais dos serviços farmacêuticos do HSM cooperam entre si ao longo do horário laboral, mantendo assim o bom funcionamento do serviço. É importante destacar que estes profissionais têm diferentes funções no circuito do medicamento, mas todos têm como objetivo

comum contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos utentes, assegurando a terapêutica e promovendo o uso seguro e racional dos diversos produtos farmacêuticos.

4. Gestão de medicamentos e produtos de saúde dos Serviços Farmacêuticos

No meio hospitalar, a principal função dos SF é assegurar a terapêutica medicamentosa aos doentes garantindo a qualidade, eficácia e segurança. É imprescindível que todos os processos pelos quais os medicamentos passam, sejam dotados de elevada qualidade e racionalidade. Tudo isto para que os medicamentos sejam disponibilizados de forma segura e eficaz, nas quantidades precisas e no momento adequado.

Nos SF da ULSG a gestão de medicamentos e produtos tem por base duas análises distintas: ABC e XYZ. A análise ABC é um método de classificação através do qual é possível classificar o stock do hospital em três categorias distintas, tendo em conta a sua importância e o custo de aquisição que lhe está associado. Apenas 20% dos produtos do stock do hospital fazem parte da classe A, no entanto esta classe consome 80% dos recursos financeiros. Os medicamentos e produtos de saúde que se inserem nesta classe necessitam de um controlo muito apertado durante todo o seu circuito. Na classe B inserem-se artigos de relevância intermédia, sendo esta classe responsável por um consumo de aproximadamente 15% do orçamento. Por último, os produtos que pertencem à classe C têm atribuído 5% do orçamento, sendo por isso menos relevantes do ponto de vista financeiro.

Relativamente à classificação XYZ, esta classifica o stock da farmácia de acordo com facilidade de substituição de um produto e a sua importância para o serviço. Na classe X estão inseridos produtos que são passíveis de substituição, sem colocar em causa a qualidade. A classe Y abrange produtos que podem ser substituídos por outros, no entanto vai existir uma diminuição da qualidade, por exemplo na qualidade terapêutica do produto. Por fim, a classe Z inclui os produtos insubstituíveis e fundamentais para o bom funcionamento dos SF, como é o caso dos antídotos.

Para além disto é ainda tido em conta o princípio *Just In Time*, que permite uma aquisição de produtos mediante as necessidades e evita a manutenção de stock de determinados produtos.

O bom uso e a dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde aos utentes são garantidos por uma correta gestão e para isso é necessário que exista um controlo e atualização constante do stock de medicamentos e outros produtos do hospital. A gestão do medicamento engloba diversas fases, inicia-se com a seleção, aquisição e armazenamento, segue-se a distribuição e termina com a administração do medicamento ao doente [3].

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de contactar diretamente com esta área dos SF.

4.1 Seleção e aquisição

Segundo o despacho nº 13885/2004, de 25 de junho, a seleção de medicamentos deve ter por base o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) [9]. No Hospital Sousa Martins há um Farmacêutico responsável pela seleção e aquisição de medicamentos e é da sua responsabilidade a adequada gestão de stocks, o conhecimento dos medicamentos existentes e necessidades atuais, a previsão de consumos, a elaboração de pedidos de compra, autorização de encomenda e autorização para aquisição de medicamentos passíveis de autorização especial.

A aquisição de medicação a nível hospitalar baseia-se em previsões de consumo. Existe um orçamento anual, atribuído com base nos gastos do ano anterior e nas potenciais alterações. As previsões de medicamentos e produtos de saúde dos SF são elaboradas, normalmente no mês de agosto do ano anterior, de acordo com a análise de consumos dos anos anteriores, conjunto de patologias mais frequentes no hospital, stock existente, variações sazonais, entre outros. Este documento necessita da aprovação do Conselho de Administração do Hospital.

De acordo como o Decreto-Lei n.º 18/2008, de 29 de janeiro, retificado pelo Decreto-Lei n.º 170/2019, de 4 de dezembro, referente ao Código da Contratação Pública, é obrigatória a aquisição de medicamentos para os hospitais mediante Contrato Público de Aprovisionamento, se o medicamento constar do catálogo dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS), que está disponível para consulta online [10]-[12].

Neste catálogo, os SPMS organizam os fármacos em grupos farmacoterapêuticos, sendo que para cada fármaco, estão disponíveis um ou mais fornecedores, que foram aprovados pelo Ministério da Saúde. Para cada aquisição é posteriormente aberto um concurso, para o qual os fornecedores apresentam uma proposta.

No catálogo dos SPMS está definido um valor máximo unitário, que não pode ser ultrapassado. Após a entrega das propostas, os SF ordenam os vários candidatos do concurso e atribuem uma posição dos fornecedores. O critério de exclusão é essencialmente o valor económico da transação.

Para cada produto está definido o ponto de encomenda, estabelecido de acordo com os consumos e as condições logísticas. Diariamente, é elaborada pelo sistema informático implementado nos SF do HSM uma lista de todos os medicamentos abaixo do ponto de encomenda e, de seguida, é elaborada a nota de encomenda. Esta nota de encomenda é

adaptada tendo por base uma análise crítica e considerando eventuais faltas que podem originar uma rutura de stock.

Em situações de indisponibilidade por parte do fornecedor, as aquisições podem ser realizadas por ajuste direto, havendo a abertura de um novo concurso por parte dos SF para o produto pretendido. Em caso de rutura de stock, a aquisição do produto em falta pode ser realizada através de um pedido de empréstimo a um hospital ou recorrendo a uma farmácia comunitária local.

Determinados medicamentos requerem uma Autorização de Utilização Excepcional (AUE) para poderem ser adquiridos, por necessitarem de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) ou por requererem avaliação económica. Nestes casos, o pedido do clínico para o fármaco em questão tem de ser remetido à Comissão de Farmácia e Terapêutica e posteriormente ao INFARMED, para ser avaliado e autorizado.

4.2 Receção e conferência

A receção de medicamentos e demais produtos é realizada por um TDT na área específica para o efeito, que dispõe de uma porta de entrada direta para o cais de cargas e descargas.

Em primeiro lugar é necessário verificar se a encomenda é entregue com uma guia de remessa e/ou fatura, onde se encontram discriminados todos os artigos da encomenda, e se esta corresponde à nota de encomenda realizada pelo Farmacêutico responsável pela aquisição. Esta última é assinada e datada e entregue ao transportador. Seguidamente é necessário proceder à conferência de todos os produtos recebidos, atendendo às quantidades, estado de conservação das embalagens, prazo de validade e lotes dos produtos.

As encomendas referentes a hemoderivados são obrigatoriamente acompanhadas pelo Certificado de Autorização de Utilização do Lote (CAUL) e as encomendas que contenham psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas têm de estar acompanhadas pelo Anexo VII devidamente preenchido [13],[14]. Quanto às matérias-primas, estas são entregues juntamente com o respetivo boletim de análise e ficha de segurança de forma a garantir o cumprimento de todas as especificações que constam na Farmacopeia.

Todas as entradas têm de ser devidamente registadas e garantidas as adequadas condições de armazenamento. Na zona de receção encontra-se equipamento informático, vários balcões e mesas onde se dispõe a medicação. É importante referir que esta área também dispõe de um frigorífico, para armazenar os produtos termolábeis, enquanto os mesmos não são transferidos para local respetivo. Toda a documentação resultante do ato de entrega deverá ser entregue aos serviços administrativos da farmácia.

4.3 Armazenamento

O armazenamento de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos deve garantir as condições de espaço, luz, temperatura, humidade e segurança dos mesmos [3].

O armazém central dos SF da ULS da Guarda, consiste numa sala isolada do frio e do calor, sem janelas para o exterior, dotada de equipamentos de refrigeração e aquecimento e com múltiplos sensores que garantem a manutenção das condições ideais. Desta forma são garantidas as condições de armazenamento adequadas, com um valor de temperatura inferior a 25°C, humidade inferior a 60% e proteção da luz solar direta [3]. De forma a cumprir as condições de temperatura e humidade apropriadas, os SF da ULSG mantêm um controlo e registo destes parâmetros através do sistema de controlo IT2 Wireless da Calmetric® instalado em todos os locais onde se localizam medicamentos e outros produtos de saúde.

Neste armazém encontra-se uma série de prateleiras de grande dimensão, onde a medicação e produtos farmacêuticos são arrumados por ordem alfabética de Denominação Internacional Comum (DCI), permanecendo nas suas embalagens originais, pelo prazo de validade e de acordo com a regra FEFO "*First Expired, First Out*". Todos os medicamentos e produtos farmacêuticos aqui arrumados tem de estar devidamente identificados, para isso no seu respetivo local de armazenamento encontra-se uma etiqueta que contém a DCI, a dosagem, a forma farmacêutica e o código hospitalar nacional do medicamento (CHNM). Esta etiqueta tem em consideração as regras de nomenclatura LASA, *Look Alike Sound Alike*. Os LASA caracterizam-se, como o nome indica, por medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspetos semelhantes, podendo originar assim erros relacionados com estes fatores [15]. Para além disso, caso se trate de um medicamento de alerta máximo (MAM) que possui um risco aumentado de provocar danos ao doente devido a falhas no seu processo de utilização [16], a etiqueta tem um sinal de alerta adicional.

Além destas, encontram-se prateleiras para produtos especiais, nomeadamente anticoncetivos, como pílulas, preservativos, dispositivos intrauterinos e outros, medicamentos de elevada rotação, i.e., medicamentos de uso recorrente, agilizando a sua procura e arrumação e ainda produtos dietéticos, como dietas entéricas e parentéricas. Uma outra prateleira armazena todos os pensos, emplastos e demais produtos de aplicação tópica com cariz medicamentoso ou não.

Neste armazém encontram-se ainda diversos frigoríficos onde são armazenados produtos vários termolábeis como vacinas, insulinas e outros. A temperatura definida encontra-se entre os 2°C e os 8°C, isento de condensação da humidade [3]. Estes equipamentos dispõem de sensores adequados para monitorizar a temperatura e disparar alarmes em caso de falha.

No armazém central também existem armários fechados com chave, para armazenamento de benzodiazepinas, um cofre de grandes dimensões onde se encontram os estupefacientes e psicotrópicos e um outro onde se encontra a medicação dos doentes com Hepatite C, pelo enorme custo associada a esta terapêutica.

No armazém de inflamáveis encontram-se os produtos que pelas características químicas sejam passíveis de possuir qualquer grau de perigosidade. É aqui que se arrumam também alguns desinfetantes de maior dimensão. Este armazém possui características particulares, de acordo com os parâmetros exigidos por lei, nomeadamente um reforço estrutural e uma porta corta-fogo que apenas abre para o interior, chão impermeável, detetor de fumos e chuveiro de deflagração automática [17],[18].

Relativamente aos gases medicinais estes encontram-se fora do espaço físico da farmácia considerando o seu grande volume e o facto de serem inflamáveis e voláteis [17],[18].

O armazém de grandes volumes ocupa uma sala de dimensão adequada ao transporte, manuseamento e armazenamento de grandes quantidades de embalagens individuais de soros de tipos diversos, de acordo com as boas práticas em vigor.

O armazenamento de fármacos citotóxicos é feito em armário e frigorífico próprio, ordenados por ordem alfabética consoante a sua DCI, na área de preparação específica a este tipo de fármacos, que é segregada do circuito normal. Neste local existe também um kit de emergência, Chemoprotect® Spill Box, na eventualidade de ocorrer um derrame.

4.3.1 Controlo de validades e contagem de stock

Mensalmente, de forma a rentabilizar o stock de medicamentos e outros produtos de saúde, são identificados todos os produtos cuja prazo de validade está a terminar. Esta verificação é efetuada com recurso ao registo interno de validades e de forma física para perceber se os produtos já foram ou não consumidos. Após esta identificação, os produtos são movidos de acordo com a sua utilização espectável pelos vários serviços de forma a serem consumidos antes do término da sua validade. Caso não seja possível realizar esta gestão e consoante o valor monetário atribuído ao desperdício do produto, é contactado o laboratório fornecedor de forma a avaliar a possibilidade de uma troca por produto de validade superior ou atribuição de crédito.

5. Distribuição

A distribuição de medicamentos engloba diversos objetivos, entre os quais: a racionalização do uso do medicamento, o cumprimento da prescrição, a sua correta administração, a diminuição dos erros relacionados com a medicação, a monitorização da terapêutica efetuada, a

diminuição do tempo dedicado à manipulação dos medicamentos por parte da enfermaria e a racionalização dos custos associados à terapêutica [3].

Toda a medicação que circula na rede que constitui a ULS da Guarda, nomeadamente no Hospital Sousa Martins, Hospital Nossa Senhora da Assunção e nos 13 centros de saúde do distrito inicia o seu processo de distribuição nos Serviços Farmacêuticos de Hospital Sousa Martins. Este serviço assume uma importância crucial no circuito do medicamento, tendo em conta que assegura a terapêutica prescrita aos doentes do hospital e garante a utilização segura, eficaz e racional da mesma.

Nos Serviços Farmacêuticos do HSM são realizados vários sistemas de distribuição como, a Distribuição Tradicional, Distribuição por Reposição de Stocks Nivelados, Distribuição Individual em Dose Unitária, a Distribuição a doentes em Regime de Ambulatório e um circuito separado que envolve a Distribuição de medicamentos sujeitos a Controlo Especial.

Atualmente a prescrição é inteiramente eletrónica, o que permitiu uma diminuição dos gastos com papel e facilita a logística inerente. No entanto, também se verifica alguma diminuição da interação entre o clínico e o Farmacêutico, que antigamente se deslocava aos serviços para ir buscar a prescrição médica. Por outro lado, a informatização total da prescrição permite evitar problemas relacionados com a interpretação da prescrição e minimiza possíveis erros relacionados com a dose, posologia, forma farmacêutica, entre outros.

Durante o meu estágio tive oportunidade, de observar e colaborar em cada um dos diferentes circuitos de distribuição da ULSG.

5.1 Distribuição Tradicional/Clássica

O sistema de Distribuição Tradicional consiste na dispensa de medicamentos e outros produtos farmacêuticos a um determinado serviço do hospital, que pela elevada rotação de doentes ou por apresentar necessidades especiais possui um stock de medicação na enfermaria do respetivo serviço.

Na distribuição clássica, o serviço, geralmente na pessoa do enfermeiro-chefe, requisita aos SF uma quantidade definida de medicamentos e outros produtos de saúde, nomeadamente material de penso, desinfetantes e antissépticos e soluções de grande volume, que considera serem suficientes para as necessidades do serviço durante uma semana. Estas requisições são enviadas semanalmente aos SF, no dia estabelecido para cada serviço. No entanto, em caso de necessidade podem ser feitos pedidos extraordinários.

Posteriormente, o Farmacêutico procede à validação do pedido, verificando apenas se não existe alguma discrepância relativamente ao normal, procedendo a parte técnica à preparação

do pedido. Este deverá ser depois conferido na presença do Farmacêutico e remetido ao serviço requisitante.

As requisições dos Centros de Saúde são enviadas mensalmente, segundo dias estipulados. As requisições podem ser de material de penso, medicação, contraceptivos, desinfetantes e antissépticos, soluções de grande volume e vacinas. Depois de validado pelo Farmacêutico responsável o pedido é processado e enviado para o respetivo Centro de Saúde.

Este tipo de distribuição é vantajoso pois permite que haja sempre medicação nas enfermarias e centros de saúde. No entanto, apresenta a desvantagem de não ser possível controlar as quantidades enviadas relativamente às realmente utilizadas, o que dificulta a rentabilização dos recursos existentes. Os SF realizam trimestralmente uma conferência física do stock de cada serviço, de forma a tentar rentabilizar a sua utilização e evitar o desperdício. Se pertinente, o stock é ajustado. A medicação e produtos são enviados ao serviço em dose unitária, seguindo as boas práticas estabelecidas, sempre que possível.

5.2 Distribuição por reposição de Stocks nivelados

A distribuição mediante reposição por stock nivelado constitui uma variante da distribuição tradicional. Com base na previsão dos consumos e necessidades específicas de um período, geralmente uma semana, é definido um stock fixo para um determinado serviço mediante um acordo entre os SF e o responsável pelo serviço.

A cada semana é verificada a quantidade existente no serviço e o pedido reflete as necessidades de reposição até ao nível previamente estabelecido. A reposição dos stocks dos serviços é realizada semanalmente em dias definidos, exceto o serviço de urgência que é repostado duas vezes por semana.

Através deste sistema já é possível o controlo dos gastos por parte dos SF, sendo por isso preferível à distribuição tradicional. O Farmacêutico deverá analisar os stocks periodicamente e avaliar a necessidade de alterações com base nos consumos. Antes de ser enviada ao serviço, a medicação a dispensar deverá ser conferida pelo Farmacêutico.

5.3 Distribuição Personalizada

A distribuição personalizada consiste em pedidos de medicação específicos para um determinado doente, estes são enviados eletronicamente pelos serviços clínicos aos SF e especificam o período definido para a terapêutica. Este sistema é utilizado quando a requisição da medicação é realizada após a saída dos carros dos SF com a medicação da Distribuição Individual Diária em Dose Unitária. É também utilizado para a medicação de doentes da cirurgia de ambulatório.

5.4 Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

A distribuição de medicamentos em dose diária unitária tem como principais objetivos: aumentar a segurança no circuito do medicamento; melhorar o conhecimento do perfil farmacoterapêutico dos doentes; diminuir os riscos de interações; racionalizar a terapêutica; aumentar o tempo de cuidado dos doentes por parte dos enfermeiros e diminuir o tempo que dependem com questões relacionadas com os medicamentos; melhorar a estimativa de custos e reduzir os desperdícios relacionados com o uso do medicamento. Este sistema assegura a distribuição de medicamentos para um período de 24 horas [3].

Na distribuição individual diária em dose unitária, o circuito inicia-se com a prescrição médica, que surge como uma alteração marcada a vermelho ou laranja sobre o nome do doente. Cada Farmacêutico tem a seu cargo vários serviços e é responsável pela validação da medicação dos mesmos. O Farmacêutico verifica a prescrição médica (ou as alterações na prescrição já existente), garantindo que não existe duplicação da terapêutica, interações, posologias inadequadas ou quaisquer outros problemas relativos à terapêutica. Em caso de dúvida ou deteção de problema, o clínico é contactado.

O sistema de distribuição individual diária em dose unitária do HSM abrange os serviços de cardiologia, pneumologia, Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP), ortopedia, medicina A, medicina B, Unidade de Cuidados de Acidentes Vasculares Cerebrais (UCAVC), cirurgia, psiquiatria, ginecologia, obstetrícia e Unidade de Internamento de Curta Duração (UICD). Na sala de distribuição estes serviços encontram-se divididos em quatro seções.

A distribuição de medicamentos é feita para cobrir as necessidades de 24 horas de tratamento e deve estar individualizada por toma, idealmente. Os SF do Hospital Sousa Martins funcionam continuamente, no entanto, algumas das suas valências, como a preparação de medicação em dose unitária, não funcionam em dias não úteis. Por esse motivo, nestes dias, a medicação tem de ser preparada antecipadamente.

Seguindo um horário estabelecido, os armários de medicação individualizada são recolhidos dos serviços e levados até aos SF, onde são limpos e preparados, de acordo com horários previamente acordados. Após a validação e processamento da prescrição médica, por parte do Farmacêutico, os técnicos de farmácia podem começar a preparar a medicação. O sistema informático permite o registo automático de todas as prescrições e validações, permitindo o arquivo dos dados.

Após a preparação da medicação nos módulos de dose unitária, é necessário conferir toda a medicação. Apesar de a mesma ser preparada pela parte técnica, é responsabilidade do Farmacêutico garantir que todos os doentes a seu cargo recebem a medicação certa. Após a conferência da dose unitária, a medicação pode ser então entregue às enfermarias, onde todas

as administrações são registadas no mesmo software que permite a validação e dispensa, ficando a informação disponível para os profissionais de saúde envolvidos.

A título de exceção refere-se o caso do serviço de cuidados intensivos, que pela particularidade da medicação que envolve, frequentemente recorrendo a perfusão sanguínea, dietas parentéricas entre outros aspetos, utiliza um sistema diferente, sendo o pedido solicitado através de uma prescrição por via manual. O Farmacêutico responsável após validar o pedido introduz o mesmo no sistema informático e seguidamente é realizada a sua preparação pelos TDT. Os demais serviços são validados informaticamente, de acordo com o que foi descrito anteriormente.

5.5 Distribuição a Doentes em Ambulatório

A dispensa de medicamentos a doentes em regime ambulatório, pelos Serviços Farmacêuticos Hospitalares surge da necessidade de realizar um maior controlo e vigilância de determinadas terapêuticas, tendo em conta a sua toxicidade e efeitos secundários graves, e da necessidade de assegurar a adesão à terapêutica por parte dos doentes. Além disso o tratamento em regime de ambulatório apresenta vantagens, nomeadamente a redução dos riscos e custos inerentes a um internamento hospitalar e a possibilidade de que o doente possa continuar o tratamento em ambiente familiar [3],[19],[20]. O papel desempenhado pelo Farmacêutico Hospitalar é assim de extrema importância, complementando o clínico.

Muitas das vezes estas terapêuticas acarretam um elevado valor económico e é de referir que a participação de determinados medicamentos só é realizada na totalidade se a dispensa for efetuada pelos SFH [3].

A prescrição de medicamentos para dispensa em regime de ambulatório é obrigatoriamente realizada através de sistemas de prescrição eletrónica. Com exceção de prescrições externas à unidade hospitalar, onde é utilizado o modelo materializado da prescrição com aposição de vinheta médica e assinatura do médico prescriptor [21]. Apenas os medicamentos contemplados na Portaria n.º 48/2016, de 22 de março, alterada pela Portaria n.º 282/2017, de 25 de setembro, podem ser prescritos noutra hospital, consultórios privados ou consultas especializadas [22],[23].

O momento da dispensa inicia-se com a validação da prescrição por parte do Farmacêutico onde é conferido o nome do doente, o fármaco, a forma farmacêutica, a dose e a quantidade dispensada. O Farmacêutico tem ainda o papel de promover o uso responsável e correto da medicação prescrita, garantindo que o doente se encontra munido de toda a informação relativa ao uso do medicamento, nomeadamente a posologia, via de administração e expectáveis efeitos secundários. Deve assegurar-se que o utente deixa as instalações na posse de toda a informação para efetuar a sua terapêutica de forma responsável e cuidada.

Aquando da primeira dispensa é entregue um cartão de identificação e é assinado um termo de responsabilidade, conforme o doente se propõe a cumprir a terapêutica, o seu correto acondicionamento e lhe foram prestados todos os esclarecimentos necessários [20]. Para levantar a medicação é obrigatória a apresentação do cartão de identificação. Este cartão também permite a dispensa a pessoas que não o utente, frequente em caso de doentes impossibilitados de se deslocarem, sendo necessária a identificação completa do indivíduo que levanta a medicação. Geralmente, os doentes abrangidos pela dispensa em ambulatório são doentes que estiveram internados no Hospital Sousa Martins ou que são seguidos em consultas de especialidade, sendo referenciados pelo médico de família. Excecionalmente, no caso dos medicamentos biológicos, estes podem ser prescritos por médicos que não os do Hospital.

A maioria da medicação dispensada a nível hospitalar é gratuita, havendo legislação específica nesse sentido [24]. A medicação que não se encontra abrangida pela legislação necessita de autorização por parte da direção clínica do Hospital e por parte da Comissão de Farmácia e Terapêutica para poder ser dispensada. Toda a medicação está incluída no Formulário de Medicação Hospitalar, podendo em caso de necessidade ser elaborada uma adenda ao Formulário. Trimestralmente é elaborado um relatório que contém toda a medicação que foi dispensada em regime de ambulatório pelos SF.

Nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares não é permitida a venda de medicamentos ao público, no entanto estão previstas situações excecionais de necessidade em que isso se pode verificar [1],[25]:

- Quando na localidade não exista farmácia particular;
- Quando as farmácias comunitárias existentes na localidade pertencem à Santa Casa da Misericórdia detentora de alvará de venda ao público;
- Quando, em emergência individual ou coletiva, se apure que o medicamento em questão se encontra esgotado nas farmácias comunitárias. Para tal é necessário que o doente apresente, como prova da inexistência do medicamento, a receita médica com três carimbos de farmácias comunitárias diferentes, com a indicação de que o medicamento em questão se encontra esgotado.

O preço de venda dos medicamentos nestes casos não se encontra regulamentado, assim deve ser cobrado aos doentes o preço de custo de aquisição por parte dos Serviços Farmacêuticos [3].

No Hospital Sousa Martins, a dispensa em ambulatório é realizada numa área com ligação direta ao exterior e de fácil acesso. Nesta área estão asseguradas todas as condições de privacidade assim como as condições habituais de luminosidade, temperatura e humidade. Está disponível um equipamento informático com bases de dados científicas e registos dos utentes, incluindo, quando possível, a medicação dispensada, diagnóstico clínico, prescritor e reações adversas.

Durante o meu estágio tive oportunidade de acompanhar a Farmacêutica responsável pela dispensa em ambulatório, e efetuar sob a sua supervisão a dispensa dos medicamentos e respetivo aconselhamento e acompanhamento ao utente.

5.6 Distribuição de Medicamentos sujeitos a Controlo Especial

5.6.1 Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas

A distribuição destes fármacos segue um percurso completamente diferente. Sendo fármacos que requerem um controlo e atenção especiais, a sua dispensa está a cargo de um Farmacêutico apenas. Assim, e apesar de muitos doentes terem benzodiazepinas ou psicotrópicos prescritos, independentemente do serviço onde se encontram, a validação não inclui estes fármacos, nem estes são distribuídos em formato unidose a cada doente.

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, encontram-se regulamentados pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, alterado Lei n.º 8/2019 de 1 de fevereiro, que define o “Regime Jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos” [26],[27]. E a Portaria n.º 981/98 estabelece a “Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos”, tendo em conta a necessidade de cumprimento das medidas de controlo destas substâncias [14].

A requisição destes medicamentos é realizada através de um impresso próprio, o Anexo X da Imprensa Nacional Casa da Moeda [14]. De acordo com as necessidades, o enfermeiro chefe requisita aos SF a dispensa de uma quantidade definida de um dado medicamento, para cada dose e forma farmacêutica específica. O Farmacêutico responsável prepara então o formulário duplo, autocopiativo, onde se regista o serviço requisitante, a quantidade, identifica-se o medicamento em questão, indicando a DCI, a forma farmacêutica e a dose. Depois de datado e assinado pelo Farmacêutico responsável e pelo enfermeiro responsável, a cópia do formulário é mantida na farmácia e o original é entregue ao enfermeiro em questão, para que sejam registadas todas as administrações desse mesmo medicamento, sendo que quando a quantidade dispensada foi toda administrada o formulário é devolvido à farmácia para conferência. Caso exista medicação que não tenha sido administrada, esta é devolvida à farmácia para que seja realizada a conferência dos registos de acordo com a quantidade dispensada.

A medicação deste tipo, tal como nos SF, é armazenada de forma segregada da restante a nível dos diversos serviços, em armário fechado.

Durante o meu estágio tive oportunidade de acompanhar o percurso destes fármacos, desde a sua receção à sua dispensa.

5.6.2 Hemoderivados

Os medicamentos hemoderivados, um grupo muito específico de fármacos, são definidos como proteínas plasmáticas de interesse terapêutico que não se podem sintetizar por métodos convencionais. São considerados essencialmente três tipos de hemoderivados: a albumina humana, imunoglobulinas e fatores de coagulação [28].

Aquando da sua receção todos os medicamentos hemoderivados vêm acompanhados obrigatoriamente por um Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL), fornecido pelo INFARMED [29].

Para a requisição deste tipo de medicamentos é necessário o preenchimento de um formulário específico, regulado pelo Despacho conjunto n.º1051/2000, de 14 de setembro [13]. Neste é obrigatória a identificação do doente, com todos os dados referentes a este, a justificação clínica e o médico prescriptor, assim como a administração e quantidades dispensadas.

O serviço requisitante deve preencher corretamente os quadros “A” e “B” presentes no formulário e entregá-lo aos SF. No momento da dispensa, o Farmacêutico analisa e valida a prescrição e preenche o quadro C. O formulário é autocopiativo e é constituído por duas vias: a “Via Farmácia”, que fica arquivada nos SF e a “Via Serviço”, que fica incorporada no processo do doente no serviço onde este se encontra.

Os registos hospitalares dos medicamentos hemoderivados, que reúnam os dados do doente envolvido, médico e serviço requisitante, tipo de hemoderivado, quantidade dispensada, número do lote, fabricante, distribuidor e CAUL, são armazenados por um período de 50 anos, dada a origem biológica destes fármacos.

Durante o meu estágio tive oportunidade de acompanhar a Farmacêutica responsável na dispensa deste tipo de medicamentos.

5.6.3 Medicamentos Extra-Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos

Perante a necessidade de utilizar um medicamento que não se encontre no FHNM, o médico deve justificar o pedido de prescrição desse medicamento através do preenchimento de um impresso existente para esse efeito. Seguidamente o pedido carece de avaliação e aprovação por parte da CFT e do Conselho de Administração do hospital.

5.6.4 Antibióticos de reserva

A resistência aos antimicrobianos é uma emergência a nível mundial considerando que existem agentes microbianos que representam uma ameaça à saúde humana e animal. Por sua vez, as opções de tratamento para doenças provocadas por esses gentes ficam reduzidas, o que implica consequências graves no aumento da morbidade, mortalidade e dos custos dos cuidados de saúde e sociais associados [30].

No HSM existe uma lista de antibióticos e antifúngicos de uso restrito, onde constam os seguintes fármacos: cefepima, linezolid, daptomicina, doxiciclina, amicacina, colistina, tigeciclina, ceftazidima + avibactam, fosfomicina, teicoplanina, fidaxomicina, micafungina, anidalfungina, voriconazol e ganciclovir. Estes fármacos requerem justificação clínica aquando da sua prescrição e posterior aprovação por parte do Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRA).

5.6.5 Desinfetantes e Antissépticos

Os produtos utilizados na limpeza, desinfecção e antissepsia do hospital apresentam uma importância crucial na prevenção das infeções nosocomiais e na minimização do risco de transmissão de infeções relacionadas com os cuidados de saúde. Assim, é extremamente importante que sejam utilizados da forma mais adequada.

No HSM, é da responsabilidade do GCL-PPCIRA a elaboração de protocolos com o objetivo de promover uma utilização correta e uniforme dos desinfetantes e dos antissépticos.

6. Produção e Controlo

A evolução dos cuidados de saúde implica que os Serviços Farmacêuticos estejam cada vez mais dirigidos ao utente. Atualmente verifica-se que o número de medicamentos produzidos em meio hospitalar é muito reduzido e as preparações que ainda se realizam destinam-se essencialmente a: necessidades de doentes individuais e específicos; reembalagem de medicamentos em dose unitária; produção de preparações citotóxicas individualizadas ou estéreis e produção de preparações assépticas [3].

Nos SF da ULSG encontram-se *guidelines* e registos adequados em cada local de preparação ou manipulação de medicamentos e todos os profissionais envolvidos na preparação devem assegurar os padrões de higiene e limpeza, assim como reportar qualquer problema de saúde que possa comprometer a contaminação do produto final. A formação continua de todos os profissionais que estão envolvidos nesta área é particularmente importante tendo em conta as

especificidades das preparações e a importância de executar e garantir que todas as atividades são desempenhadas corretamente.

6.1 Preparação de Nutrição Parentérica

O objetivo do suporte nutricional é fornecer nutrientes em quantidades e proporções adequadas, de forma a evitar ou a compensar alterações metabólicas indesejáveis e assim prevenir ou corrigir estados de malnutrição [31].

As formulações para nutrição parentérica podem ser preparações injetáveis ou preparações extemporâneas. Os macronutrientes são veiculados por soluções concentradas de glucose, soluções de aminoácidos essenciais e não essenciais e emulsões lipídicas. Todos apresentam concentrações variáveis [32].

Os SF da ULSG possuem bolsas bi e tricompartimentadas com diferentes composições em macronutrientes e micronutrientes. No entanto a aditivação das bolsas de nutrição não se encontra implementada nos SF, sendo as mesmas preparadas nas enfermarias dos serviços clínicos.

6.2 Reconstituição de Fármacos Citotóxicos

Os fármacos citotóxicos são utilizados no tratamento de neoplasias malignas quando a cirurgia ou a radioterapia não são possíveis ou se mostraram ineficazes, ou ainda como adjuvantes da cirurgia ou da radioterapia como tratamento inicial [33].

A Unidade de Preparação de Citotóxicos deve ser uma zona isolada do resto dos SF, constituída por uma área de produção (sala limpa) e diversas áreas de apoio, nomeadamente uma área de documentação, uma área de armazenamento, e uma área de lixos. As instalações e equipamentos devem ser adequados às atividades e à qualidade do produto final, de forma a minimizar o risco de erros e de contaminação [34].

Na unidade de preparação destes fármacos os procedimentos de limpeza, manutenção, preparação e utilização dos equipamentos encontram-se em lugares bem identificados e são atualizados com frequência. A sala limpa possui uma pressão de ar negativa e está equipada com uma câmara de fluxo de ar laminar vertical (CFLV) da classe II, tipo B, que contém dois filtros High-Efficiency Particulate Air (HEPA) que filtram o ar que entra na zona de trabalho e sai para o exterior [3].

O controlo ambiental nesta unidade, especialmente na sala limpa, é elevado e são efetuados registos diários da temperatura, humidade e pressão. Semanalmente é também realizado um controlo microbiológico, sendo inoculadas placas para posterior análise no Laboratório de

Microbiologia. De forma a garantir a proteção dos profissionais e do doente são também mantidos registos do tempo de permanência dentro da sala de preparação e registos de exposição aos citotóxicos. Para além disto, são registados os lotes de todos os medicamentos preparados e materiais utilizados. Toda esta informação é guardada durante um período de 5 anos.

Nos SF do HSM estes fármacos são preparados para administração diária tendo em conta a listagem dos doentes agendados para receber tratamento quimioterápico. Apesar do tratamento estar agendado, o Farmacêutico não inicia a preparação sem antes o médico autorizar o tratamento e o enfermeiro confirmar a presença do utente.

Depois de receber a confirmação por parte do serviço de oncologia, o Farmacêutico é responsável por validar a prescrição médica, devendo comprovar: a adequação posológica, as condições de administração (solução, volume e via de administração), duração do tratamento, compatibilidade, estabilidade e conservação das preparações. Após a validação da prescrição são impressos os rótulos para a identificação das preparações e a guia de preparação, se necessário.

A preparação dos fármacos citotóxicos é realizada com a maior atenção às condições ambientais para a garantia da qualidade da preparação e visando a proteção do manipulador e do supervisor. Antes de iniciar qualquer preparação a câmara de fluxo laminar e todos os equipamentos disponíveis na sala devem ser limpos com etanol de 70°, devendo começar do mais limpo para o mais sujo e limpando em sentido descendente, ou seja, das superfícies superiores para as inferiores. A câmara de fluxo laminar deve ser ligada 30 minutos antes do procedimento.

No final da manipulação, todas as preparações têm de ser verificadas e validadas pelo Farmacêutico antes de serem libertadas para administração ao doente.

Durante o meu estágio tive oportunidade de acompanhar esta área dos SF e de observar a preparação de fármacos citotóxicos, como o 5-fluorouracilo, a oxaliplatina, o irinotecano, entre outros.

6.3 Preparações Extemporâneas Estéreis

As preparações Extemporâneas Estéreis necessitam de condições de fabrico que permitam minimizar a contaminação microbiológica e a existência de pirogénios. Estas preparações devem ser realizadas em áreas limpas, onde a entrada de pessoas e de material é feita através de antecâmaras. Estas áreas devem ser mantidas num estado de limpeza convencional e alimentadas com ar devidamente filtrado, de acordo com o descrito no Decreto-Lei n.º

176/2006, de 30 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 112/2019, de 16 de agosto [3], [35], [36].

Os SF da ULSG possuem uma sala para o fabrico destas preparações, no entanto este serviço ainda não se encontra implementado.

6.4 Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis

A Portaria nº 594/2004, de 2 junho, descreve as “Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar”. Neste documento encontram-se especificadas as boas práticas referentes à manipulação de formas farmacêuticas, ao acondicionamento das matérias-primas, ao controlo de qualidade, à rotulagem, aos materiais de embalagem, aos documentos e refere ainda os critérios que as instalações e equipamentos devem cumprir [37]. Por sua vez, o Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de abril regulamenta a preparação de medicamentos manipulados [38].

Os medicamentos manipulados são requisitados aos SF pelos serviços clínicos, mediante a apresentação de uma receita médica. Após a análise e validação da prescrição, os manipulados são preparados por um Farmacêutico no laboratório de farmacotecnia, que se encontra devidamente equipado de acordo com o descrito na Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro [39].

No laboratório existem fichas de preparação, de acordo com o Formulário Galénico Português, onde se regista o nome doente e/ou serviço clínico requisitante, a indicação da preparação, as matérias-primas utilizadas, os respetivos lotes, laboratórios e quantidade usada, a descrição do procedimento operativo, o prazo de utilização, os ensaios de estabilidade (por verificação das características organoléticas) e a aprovação do processo de manipulação e do próprio manipulado. As preparações efetuadas deverão ser rotuladas com a identificação do nome da substância ativa por DCI, dosagem, lote atribuído, prazo de validade e outros dados relevantes.

Todos os procedimentos são devidamente registados, de forma a garantir a segurança tanto do preparador como do doente. As matérias primas e os materiais utilizados são sujeitos ao mesmo controlo, sendo necessário manter registos de análise. Por último a preparação deve ser confirmada, verificada e validada.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de assistir e participar na preparação de medicamentos manipulados, tais como: pomada de betametasona e vaselina salicilada a 5%, solução de trimetoprim a 1%, solução de fenitoína e xarope comum.

6.5 Reembalagem de Medicamentos

Nos SF do HSM existe uma sala especificamente para reembalagem, onde se encontra equipamento próprio para o efeito e suporte informático. O sistema de reembalamento existente no serviço permite colmatar os casos em que o fabricante não forneça a medicação em dose individual ou na dose desejada.

A medicação sujeita ao processo de reembalagem é armazenada em unidose, em blister plástico, e identificada com uma etiqueta que incluiu a DCI, dose, lote e validade. Além disto, é preenchida uma ficha de registo de reembalagem para permitir a rastreabilidade das operações. A medicação que vem de fábrica em blister individualizado não requer qualquer tipo de reprocessamento, no entanto é requerida a sua etiquetagem para garantir a correta identificação e rastreabilidade dos medicamentos.

Todas estas operações são de validação obrigatória por parte do Farmacêutico, como parte integrante do controlo de qualidade

7. Prestação de Informação Relativa a Medicamentos

O papel do Farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, nas equipas multidisciplinares é fundamental para a realização de uma terapêutica eficaz, segura e racional. Todos os dias surgem novos medicamentos, são identificadas novas reações adversas e interações farmacológicas relevantes, assim disponibilizar informação cientificamente correta e atualizada aos diversos profissionais de saúde é determinante para a promoção da saúde do doente.

Os conhecimentos transmitidos pelos Farmacêuticos devem ser sempre fundamentados com bases de dados credíveis e fontes de informação científica reconhecidas. Nas instalações dos SF são mantidos vários livros e fontes de informação creditadas para consulta interna.

O Farmacêutico deve acompanhar os desenvolvimentos mais recentes na área da Farmacologia e Terapêutica, sendo esta uma função adicional de todos os profissionais dos SF da ULSG. Frequentemente estes profissionais recebem informações, via eletrónica ou postal, referente a novos dados e conhecimentos na área da terapêutica. Sendo esta uma área em constante alteração, é essencial conseguir acompanhar o progresso científico.

Durante o meu estágio presenciei diversos contactos dirigidos aos Farmacêuticos por parte de outros profissionais de saúde, maioritariamente por via telefónica, cujo objetivo era esclarecer questões acerca da estabilidade, compatibilidade, administração, dosagens e indicações

terapêuticas de medicamentos. Estas eram respondidas por essa via e complementadas pelo envio da bibliografia consultada por e-mail. Se necessário, eram consultados os dados pessoais e clínicos do doente para garantir a resposta mais indicada.

8. Farmacovigilância

A Farmacovigilância é a ciência e conjunto de atividades relacionados com a detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos indesejáveis (ou reações adversas) ou qualquer outro problema de segurança relacionado com medicamentos, visando melhorar a segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da saúde pública [40].

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) monitoriza a segurança dos medicamentos com autorização de introdução no mercado nacional, avaliando os eventuais problemas relacionados com reações adversas a medicamentos e implementando medidas de segurança sempre que necessário [40].

Todos os profissionais de saúde, incluindo os Farmacêuticos hospitalares, integram a estrutura do Sistema Nacional de Farmacovigilância, tendo a obrigação de enviar informação sobre reações adversas que ocorram com o uso de medicamentos [3].

Todas as reações adversas independentemente da sua gravidade devem ser reportadas, tendo em conta que podem existir reações que não foram detetadas durante a fase experimental do medicamento. A notificação permite caracterizar o contexto em que surgem as reações adversas, nomeadamente os fatores que podem afetar a etiologia da reação. As notificações podem ser realizadas utilizando o Portal RAM no site do INFARMED [41].

9. Participação do Farmacêutico nos Ensaios

Clínicos

Ensaio Clínico é definido como *“qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”*, de acordo com a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 49/2018, de 14 de agosto [42],[43].

Para a realização de ensaios clínicos é necessário demonstrar que os potenciais benefícios, no presente ou no futuro, superam os potenciais riscos e inconvenientes. Esta avaliação é da

responsabilidade da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e do INFARMED [42],[43].

Os medicamentos experimentais e os dispositivos utilizados para a sua administração devem ser armazenados e cedidos pelos serviços farmacêuticos hospitalares, estando este circuito segregado dos restantes circuitos dos SF [3],[42],[43].

Os SFH devem manter registos e confirmação do armazenamento e da utilização dos medicamentos destinados à realização dos ensaios clínicos, garantindo a respetiva segurança, responsabilidade, transparência e rastreabilidade. São responsáveis pela receção, armazenamento, preparação, dispensa, recolha e devolução ou destruição do medicamento, tendo o dever de elaborar um documento descritivo do circuito do medicamento experimental [42],[43].

Os SF da ULSG dispõem de todos os requisitos impostos para a realização de ensaios clínicos e à data da realização do meu estágio ainda não era conhecida a resposta a uma candidatura realizada para receber nas instituições do HSM um ensaio clínico a decorrer no ano de 2020.

10. Farmacocinética Clínica

A Farmacocinética Clínica é um ramo da farmácia hospitalar que tem como principal objetivo uma correta administração do fármaco mediante a medição dos seus níveis séricos, permitindo assim um controlo terapêutico individualizado. Esta monitorização permite à equipa clínica administrar a dose certa necessária do fármaco evitando o risco de sobredosagem ou subdosagem, tendo em conta que estes riscos assumem uma grande relevância em classes de medicamentos com índice terapêutico estreito ou que apresentem um comportamento cinético variável [3].

Nos SF da ULSG são monitorizados diariamente três fármacos, vancomicina, gentamicina e amicacina. Tendo sido realizados no ano de 2019 um total de cerca de 600 doseamentos.

Para realizar a monitorização destes fármacos são recolhidas informações sobre o doente (idade, género, peso, altura, dose prescrita, duração do tratamento) e parâmetros analíticos, nomeadamente a creatinina sérica. Os dados são interpretados pelo Farmacêutico e é utilizado um programa informático para o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos do doente, de modo a avaliar a necessidade de alteração da posologia.

Os SF da ULSG desenvolveram e implementaram uma base de dados para dar suporte à monitorização farmacocinética e através dela é gerado um relatório individual, que é enviado ao serviço clínico, onde constam alguns dados referentes ao doente e à terapêutica, assim como um comentário interpretativo com recomendações relativas ao esquema terapêutico.

Durante o período do estágio presenciei avaliações individuais da posologia de Vancomicina, através do doseamento sérico do fármaco.

11. Acompanhamento da Visita Médica

Sempre que possível, o Farmacêutico acompanha a visita médica semanal dos serviços que tem a seu cargo, estabelecendo uma relação de proximidade com os outros profissionais de saúde, designadamente médicos e enfermeiros. A visita médica permite o esclarecimento de possíveis dúvidas por parte dos diferentes profissionais e a revisão do estado de cada doente em particular, nomeadamente o diagnóstico clínico, exames e terapêutica medicamentosa. Esta aproximação tem como principal objetivo a interdisciplinaridade e acima de tudo a promoção da saúde do doente.

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de acompanhar um Farmacêutico durante a visita médica ao serviço de pneumologia do HSM.

12. Comissões Técnicas Hospitalares

O Farmacêutico enquanto especialista do medicamento e parte integrante das equipas multidisciplinares do hospital tem um papel ativo nas Comissões Técnicas hospitalares, sendo reconhecido pelo rigor científico da informação que presta. A presença do Farmacêutico é obrigatória por Lei na Comissão de Farmácia e Terapêutica e na Comissão de Ética.

12.1 Comissão de Farmácia e Terapêutica

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) é regulada pelo Despacho nº 1083/2004, onde são descritas as suas competências, composição e funcionamento. Esta comissão é constituída, em regime de paridade, no máximo por seis elementos, sendo metade médicos e metade farmacêuticos, e reúne obrigatoriamente de três em três meses ou sempre que o presidente convoque uma reunião [44].

São competências da CFT: atuar como órgão de ligação entre os serviços de ação médica e os serviços farmacêuticos; elaborar as adendas privativas de aditamento ou exclusão ao FHNM; emitir pareceres e relatórios, acerca de todos os medicamentos a incluir ou a excluir no FHNM, e enviar essa informação trimestralmente ao INFARMED; garantir o cumprimento do FHNM e das suas adendas; pronunciar-se sobre a correção da terapêutica prescrita aos doentes, quando solicitado pelo seu presidente e sem quebra das normas deontológicas; apreciar com cada serviço hospitalar os custos da terapêutica que periodicamente lhe são submetidas, após emissão de parecer obrigatório pelo diretor dos serviços farmacêuticos do hospital; elaborar, observando parecer de custos, a emitir pelo diretor dos serviços farmacêuticos, a lista de

medicamentos de urgência que devem existir nos serviços de ação médica; propor o que tiver por conveniente dentro das matérias da sua competência [44].

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de assistir a uma reunião da Comissão de Farmácia e Terapêutica da ULSG.

12.2 Comissão de Ética

A Comissão de Ética, regulamentada pelo Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro, tem como missão: *“contribuir para a observância de princípios da ética e da bioética na atividade da instituição, na prestação de cuidados de saúde e na realização de investigação clínica, em especial no exercício das ciências da saúde, à luz do princípio da dignidade da pessoa humana, como garante do exercício dos seus direitos fundamentais, bem como a integridade, confiança e segurança dos procedimentos em vigor na respetiva instituição”* [45].

São competências específicas das CE que funcionam em instituições com prática clínica assistencial: zelar pelo respeito dos princípios éticos da dignidade da pessoa humana, da beneficência, da justiça e da autonomia pessoal na prestação de cuidados de saúde; colaborar com os serviços e profissionais da instituição envolvidos na prestação de cuidados de saúde, no domínio da ética; zelar pela proteção e pelo respeito dos direitos e deveres dos utentes e dos profissionais de saúde da instituição; prestar assistência ética e mediação na tomada de decisões que afetem a prática clínica e assistencial; assessorar, numa perspetiva ética, a tomada de decisões de saúde, organizativas e institucionais; elaborar orientações e recomendações nos casos e nas situações que gerem ou possam gerar conflitos éticos colocados pela prática clínica; verificar o cumprimento dos requisitos éticos legalmente estabelecidos [45].

Esta comissão tem uma composição multidisciplinar, estando um Farmacêutico integrado na mesma.

12.3 Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeção e de Resistências aos Antimicrobianos (PPCIRA)

O Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA), criado pelo Despacho n.º 2902/2013, de 22 de fevereiro, tem como objetivos gerais “a redução da taxa de infeção associada aos cuidados de saúde, a promoção do uso correto de antimicrobianos e a diminuição da taxa de microrganismos com resistência a antimicrobianos, constituindo-se como liderança nacional nestes temas” [46],[47].

O grupo de coordenação local do PPCIRA (GCL-PPCIRA) deve ser constituído, no mínimo, por três elementos e ter natureza multidisciplinar. A sua composição deve incluir obrigatoriamente médicos e enfermeiros, representantes dos cuidados hospitalares, dos cuidados de saúde primários e dos cuidados continuados [47].

De acordo com o Despacho nº 15423/2013 de 26 de novembro, são competências do GCL-PPCIRA os seguintes tópicos [47]:

- Supervisionar as práticas locais de prevenção e controlo de infeção e de uso de antimicrobianos;
- Garantir o cumprimento obrigatório dos programas de vigilância epidemiológica de infeção associada a cuidados de saúde e de resistências aos antimicrobianos, nomeadamente a vigilância e notificação de microrganismos-problema e de microrganismos alerta e a implementação de auditorias clínicas internas;
- Garantir a implementação de práticas locais de isolamentos, visando a contingência de agentes multirresistentes, assegurando a gestão racional dos recursos físicos existentes de acordo com a gestão de prioridades de risco e garantindo o fluxo de informação entre serviços e instituições;
- Garantir o retorno da informação sobre vigilância epidemiológica de infeção e de resistências aos antimicrobianos às unidades clínicas;
- Colaborar no processo de notificação das doenças de declaração obrigatória;
- Promover e corrigir práticas de prevenção e controlo de infeção, nomeadamente no que se refere à higiene das mãos, ao uso de equipamento de proteção individual e de controlo ambiental, sobretudo a higienização de superfícies frequentemente manuseadas;
- Promover e corrigir as práticas de uso de antibióticos, nomeadamente através da implementação de programa de assistência à prescrição antibiótica, tanto em profilaxia como em terapêutica, permitindo ao GCL-PPCIRA a anulação do uso de antibióticos em situações em que não estão indicados ou utilizados por tempo superior ao necessário;
- Rever e validar as prescrições de, pelo menos, carbapenemes e fluoroquinolonas, nas primeiras 96 horas de terapêutica;
- Ter como interlocutores privilegiados o diretor de serviço e o enfermeiro chefe de cada serviço clínico, podendo as ações de ordem prática ser dinamizadas por um médico e um enfermeiro de cada serviço, que funcionem como elos do processo;
- Fazer integrar as suas atividades no plano e relatório anual de atividades da respetiva comissão de qualidade e segurança.

13. Informação e Documentação

O Farmacêutico deve manter atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas para melhorar e aperfeiçoar constantemente a sua atividade [48]. A formação continua é assim imprescindível para o correto exercício da Profissão Farmacêutica.

As formações a nível hospitalar podem ser realizadas por entidades externas ou formações realizadas pelos próprios funcionários dos serviços farmacêuticos. Durante o meu estágio realizei uma apresentação sobre inovação em dispositivos médicos direcionada a todos os Farmacêuticos da ULSG.

14. Conclusão

O Farmacêutico Hospitalar desempenha um papel imprescindível na prestação dos cuidados de saúde e a sua integração nas equipas multidisciplinares do hospital contribui para a promoção do uso responsável do medicamento em todo o circuito hospitalar, para a garantia da qualidade e segurança da terapêutica e, acima de tudo, para a melhoria da qualidade de vida do utente, sendo este o cerne da profissão Farmacêutica.

O estágio curricular nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins permitiu-me conhecer as atividades realizadas diariamente pelo Farmacêutico Hospitalar e aplicar os conhecimentos teóricos previamente adquiridos. Durante o estágio tive a oportunidade de observar e participar em todos os setores e atividades desenvolvidas pelos SF, tendo sido uma experiência muito enriquecedora e uma mais valia para o meu futuro profissional.

Para finalizar, não poderia deixar de agradecer a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins o bom ambiente de trabalho, a disponibilidade e os conhecimentos transmitidos durante este período. Deixo um agradecimento particular ao Dr. Jorge Aperta pela orientação deste estágio e pelo acompanhamento durante o decorrer do mesmo.

15. Referências Bibliográficas

- [1] INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso, Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro. Legis Farm Comp. 1962; 1-7.
- [2] Diário da República, Decreto-Lei n.º 274/71, de 22 de junho. 1971. 933-933.
- [3] Ministério da Saúde, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar., «Manual da Farmácia Hospitalar. 2005».
- [4] Diário da República, Portaria n.º 39/2014, de 21 de janeiro. 2014; 2029-2029.
- [5] Diário da República, Decreto-Lei n.º 183/2008, de 4 de setembro. 2008; 6225-6233.
- [6] Diário da República, Decreto-Lei n.º 12/2015, de 26 de janeiro. 2015. 542-569. .
- [7] Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E., «Relatório de Gestão e Contas. 2018». [Em linha]. Disponível em: <http://www.ulsguarda.min-saude.pt/category/institucional/instrumentos-de-gestao/>. [Acedido: 29-Dez-2019].
- [8] «Organograma». [Em linha]. Disponível em: <http://www.ulsguarda.min-saude.pt/institucional/organograma/>. [Acedido: 29-Dez-2019].
- [9] INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso, Despacho n.º 13885/2004, de 25 de Junho . 2004; 1-2. p. 2.
- [10] Diário da República, Decreto-Lei n.º 18/2008, de 29 de Janeiro. 2008; 753-852.
- [11] Diário da República, Decreto-Lei n.º 170/2019, de 4 de dezembro. 2019; 2-30.
- [12] «SPMS - Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde». [Em linha]. Disponível em: <https://www.catalogo.min-saude.pt/cec/Publico/Consulta.aspx>. [Acedido: 09-Jan-2020].
- [13] INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso, Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro. Legis Farm Comp. 2000; 1-4.
- [14] INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso, Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. Legis Farm Comp. 1998; 1-12.
- [15] Direção Geral da Saúde, «Norma 020/2014. 2014».
- [16] Direção Geral da Saúde, «Norma 014/2015. 2015».
- [17] Diário da República, Portaria n.º 53/71, de 3 de fevereiro. 1971; 98-118.
- [18] Diário da República, Portaria n.º 702/80, de 22 de setembro. 1980. 2849-2856.
- [19] Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar - Ordem dos Farmacêuticos, «Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. 1999; 1-96».
- [20] INFARMED I.P., «Circular Normativa N.º 01/CD/2012. 2012; 1-6».
- [21] Diário da República, Portaria n.º 210/2018, 27 de março. 2018. 8976-8979.
- [22] INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso, Portaria n.º 48/2016, de 22 de março. Legis Farm Comp. 2016; 1-4.
- [23] Diário da República, Portaria n.º 282/2017, de 25 de setembro. 2017. 5510-5511.
- [24] INFARMED I.P., «Regimes excecionais de participação». [Em linha]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-competicacao>. [Acedido: 01-Jan-2020].

- [25] INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso, Decreto-Lei n.º 206/2000, de 1 de Setembro. Legis Farm Comp. 2000; 1-2.
- [26] INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso, Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Legis Farm Comp. 1993; 1-43.
- [27] Diário da República, Lei n.º 8/2019, de 1 de fevereiro. 2019. 780-785.
- [28] Florbela Braga, «Medicamentos Derivados do Plasma Humano. Rev da Ordem dos Farm. 2013;107:1-2.»
- [29] INFARMED I.P., «Autorização de Utilização de Lote». [Em linha]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-utilizacao-lote>. [Acedido: 03-Jan-2020].
- [30] Direção-Geral da Saúde/Programa de Prevenção e Controlo das Infecções e Resistência aos Antimicrobianos, «Plano Nacional de Combate à Resistência aos Antimicrobianos 2019-2023. Âmbito do Conceito “uma só saúde”. 2019».
- [31] Ordem dos Farmacêuticos, «Manual de Nutrição Artificial. 2004; 1-187».
- [32] INFARMED I.P., «Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos 9ª Edição. 2006; 1-255».
- [33] INFARMED I.P., «Prontuário Terapêutico online». [Em linha]. Disponível em: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>. [Acedido: 05-Jan-2020].
- [34] António Paulo do Nascimento de Melo Gouveia et al., «Manual de Preparação de Citotóxicos. 2013.» Ordem dos Farmacêuticos.
- [35] INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso, Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Legis Farm Comp. 2006; 1-269.
- [36] Diário da República, Decreto-Lei n.º 112/2019, de 16 de agosto. 2019. 49-60.
- [37] INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso, Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. 2004; 1-8.
- [38] INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso, Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. 2004. 1-4.
- [39] INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso, Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro. Legis Farm Comp. 2004; 1-2.
- [40] INFARMED I.P., «Farmacovigilância». [Em linha]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_farmacovigilancia. [Acedido: 04-Jan-2020].
- [41] INFARMED I.P., «Notificar Reação». [Em linha]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>. [Acedido: 04-Jan-2020].
- [42] Diário da República, Lei n.º 21/2014, de 16 de abril. 2014. 1-16.
- [43] Diário da República, Lei n.º 49/2018, de 14 de agosto. 2018. 4072-4086.
- [44] INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso, Despacho n.º 1083/2004, de 1 de dezembro de 2004. Legis Farm Comp. 1962; 1-2.
- [45] Diário da República, Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro. 2018; 4965-4970.
- [46] Diário da República, Despacho n.º 2902/2013, de 22 de fevereiro. 2013. 7179-7180.
- [47] Diário da República, Despacho n.º 15423/2013, de 26 de novembro. 2013; 34563-34565.

[48] Ordem dos Farmacêuticos, «Código Deontológico da Ordem dos Farmaceuticos.1991; 1-9.»

Anexo I - Folheto Informativo acerca do Farma Drive



F FARMÁCIA DA ESTAÇÃO

Saúde e comodidade ao seu alcance!

Farma *Drive*

Dias úteis - 17h00 - 20h00
Sábados - 14h00 - 18h00

Tel. **271 224 373** Telm. **932 315 969**

Compre a sua medicação sem sair do carro...

Anexo II - Circular Informativa INFARMED N.º 143/CD/550.20.001



Circular Informativa

N.º 143/CD/550.20.001

Data: 20/09/2019

Assunto: **Recolha de lotes de medicamentos contendo Ranitidina**

Para: Divulgação geral

Contacto: Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI); Tel. 21 798 7373;
Fax: 21 111 7552; E-mail: cimi@infarmed.pt; Linha do Medicamento: 800 222 444

Na sequência da deteção de uma impureza, N-Nitrosodimethylamine (NDMA), na substância ativa ranitidina, o INFARMED determina a recolha e suspensão imediata da comercialização dos lotes de medicamentos descritos no Anexo I.

O motivo desta determinação decorre da presença em alguns lotes da referida impureza, da classe das nitrosaminas, já identificada em 2018 em alguns fármacos anti-hipertensores.

Nestes casos, as autoridades atuam de acordo com o princípio da precaução, visando reduzir ao mínimo o risco e limitando a exposição a esta substância.

Face ao exposto:

- As entidades que possuam embalagens pertencentes a estes lotes em *stock* não as podem vender, dispensar ou administrar, devendo proceder à sua devolução.
- Os doentes que disponham de embalagens pertencentes a estes lotes devem contactar o farmacêutico para as poderem substituir por uma embalagem de outro lote ou o médico no caso de ser prescrito um medicamento alternativo.

Estes medicamentos dispõem de alternativas terapêuticas, as quais podem ser consultadas no [Formulário Nacional de Medicamentos](#), elaborado pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, disponível em <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#/FichaMedicamento/Ranitidina> e cuja informação se reproduz no Anexo II.

1/5

Anexo III - Guia de Transporte

FARMACIA DA ESTAÇÃO

AV. SÃO MIGUEL, 46

6300-864 GUARDA

NIF: 201005530

Telefona: 271224373

Dir. Téc. Dr. Nuno José Canedo
Linhares de Castro

Guia de Transporte Nº: **L008/ 229** de **25-11-2019**
Original

De: FARMÁCIA DA ESTAÇÃO

AV. DE SÃO MIGUEL, 46

6300-864 GUARDA

NIF: 201005530

Para: BOM JESUS PHARMA

LARGO PROF. RENATO, S/Nº

6300-100 FAMILIÇÃO GRD

NIF: 201005530

Produto	IVA	Qtd.	Custo	PVP
9382507 Carester, 10 mg/g-20 g x 1 creme branca	6%	1	3,306	4,056
8665604 Iivico, 250/3/10/36 mg x 20 comp rev	6%	1	4,186	7,306
3491685 Pulmiben 5%, 50 mg/mL-250 mL x 1 sar mL	6%	1	4,116	8,056

Quantidade Total: 3 **Custo Total:** 11,646

Observações:

PVP Total: 21,206

Carga

Local: FARMÁCIA DA ESTAÇÃO

Início: 25-11-2019 13:34:39

Veículo:

Descarga

Local: BOM JESUS PHARMA

Fim:

Recebido Por:

Anexo IV - Cartão da Farmácia da Estação



Anexo V - Certificado de orador na palestra “Funções da subunidade TERT da Telomerase: uma perspetiva acerca da telomerase mitocondrial. Identificação de mutações.”



CERTIFICADO

No dia 7 de Janeiro de 2020, Cláudia Raquel Nunes da Fonseca, proferiu uma palestra no âmbito do curso de Farmacogenómica, Unidade Curricular do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde da UBI. A palestra intitulou-se “Funções da subunidade TERT da Telomerase: uma perspetiva acerca da telomerase mitocondrial. Identificação de mutações”

Covilhã e UBI, 6 de fevereiro de 2020


Diretora do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas - UBI