

**Avaliação in vitro da entrega do microRNA-29  
em células de Cancro do Pulmão**  
**Experiência profissionalizante na vertente de  
Investigação, Farmácia Hospitalar e Farmácia  
Comunitária**  
Versão final após defesa

**Maria Carolina Martins Marques**

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
Mestrado Integrado

Orientador: Prof. Doutora Adriana Oliveira dos Santos  
Co-orientadores: Prof. Doutora Fani Pereira de Sousa  
Mestre Bruno Miguel Cameira Baptista

fevereiro de 2023



## **Declaração de Integridade**

Eu, Maria Carolina Martins Marques, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39323 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 27/01/2023

Maria Carolina Martins Marques



# **Dedicatória**

Aos meus pilares. Aos meus pais.

“Somos do tamanho dos nossos sonhos”

- Fernando Pessoa



# Agradecimentos

O encerramento de um capítulo é sempre um momento de emoções fortes: o sentimento de dever cumprido e a recordação das memórias partilhadas, momentos de alegria e outros de sofrimento. Ao concluir uma etapa tão importante da minha vida, não posso deixar de agradecer a todos aqueles que estiveram comigo ao longo desta caminhada, sem os quais nada disto teria sido possível e aos quais estarei eternamente grata.

Começo por agradecer a todos os professores que se cruzaram neste meu percurso universitário, com especial agradecimento aos meus orientadores. À Professora Doutora Adriana Santos, por toda a ajuda, ideias, sugestões, ensinamentos, paciência e amabilidade. À Professora Doutora Fani Sousa, por toda a ajuda e disponibilidade, por todo o carinho e por me ter integrado tão bem na sua equipa. Ao Mestre Bruno Baptista, que se tornou um grande amigo, que levarei certamente para a vida. O meu parceiro de laboratório. Obrigada por tudo o que me ensinaste, pela tua ajuda incondicional, por todas as palavras, e sobretudo por toda a paciência. Um grande obrigada a todos, sem a vossa ajuda nada disto seria possível!

Aos serviços farmacêuticos da ULSCB e à sua excelente equipa, pela forma como me receberam, em especial à minha orientadora de estágio, Dra. Sandra Queimado, por toda a ajuda e orientação, por todos os ensinamentos transmitidos e por todos os momentos partilhados.

Ao meu orientador de estágio em Farmácia Comunitária, Dr. Nuno Reis, e à equipa da Farmácia Correia, por me receberem de braços abertos na sua equipa e me passarem os seus valores e conhecimentos. Por toda a atenção, paciência, carinho e dedicação, que fez com que me sentisse tão bem integrada.

Aos meus amigos de infância, que me acompanham desde sempre e para sempre!

Às amigas que travei ao longo destes anos nesta nossa casa, a Cidade Neve, e que se tornaram família, em especial às minhas melhores amigas, Eduarda, Mariana e Rita. Por toda a amizade e companheirismo, por todos os momentos, por todas as aventuras e sobretudo por estarem sempre lá. Sem vocês não teria sido o mesmo, levo-vos para a vida!

Ao Gonçalo, por ter sido o meu companheiro de aventuras ao longo destes 5 anos.

À Márcia, que estará sempre no meu coração.

À minha família, que me acompanha incondicionalmente em cada etapa da minha vida.

Por último, e sem dúvida o mais importante, aos meus pais, Rosa e Adérito. Os meus pilares. O meu apoio incondicional de todas as horas. Os que sei que nunca me abandonam. Pela educação e valores que me transmitiram, por todo o amor e por estarem sempre do meu lado. Por me apoiarem em todas as minhas escolhas, por se preocuparem tanto comigo e por todos os sacrifícios que fizeram ao longo destes anos. Por tudo o que me ensinaram, por me terem tornado no que sou hoje. Por toda a paciência e por me fazerem dar sempre o melhor de mim. Sem vocês não teria conseguido lutar pelos meus sonhos. Todas as palavras exprimidas nunca serão suficientes para agradecer e descrever o amor que sinto por vocês!

O trabalho laboratorial foi desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS-UBI) e fui beneficiária de uma bolsa de iniciação à investigação com a duração de 1 mês através do projeto MERCI (“Programa de Verão com Ciência”) financiada pela “Fundação para a Ciência e a Tecnologia”.



# Resumo

Esta dissertação, constituída por três capítulos, reúne três experiências integrantes da unidade curricular de “Estágio” do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

O primeiro capítulo, corresponde à vertente de investigação, descreve o desenvolvimento de um ensaio para a avaliação *in vitro* da entrega do microRNA-29 em células de cancro do pulmão. Sendo o cancro uma das principais causas de morte em todo o mundo, ao longo dos anos têm sido realizados estudos para compreender o mecanismo envolvido na tumorigénese do cancro com o objetivo de encontrar estratégias terapêuticas inovadoras para o tratamento desta patologia. O trabalho realizado teve como principal objetivo otimizar as condições de transfeção de uma linha celular de cancro do pulmão A549 e avaliar o efeito do microRNA-29 no crescimento desta linha celular. As condições de transfeção e avaliação do crescimento celular foram validadas com sucesso com siRNA. Contudo, o crescimento celular das células tratadas com o miRNA-29 foi muito semelhante ao controlo de células não tratadas. Deste modo, e dado que na literatura há indicadores da diminuição da viabilidade e proliferação da linha celular A549 após transfeção com microRNA-29, será importante verificar os níveis de expressão de mRNA das DNA metiltransferases por transcrição reversa seguido de PCR quantitativo em tempo real. Apesar dos vários desafios com a utilização dos miRNAs no cancro, os avanços nestes estudos são de extrema importância, uma vez que é essencial descobrir estratégias terapêuticas inovadoras que possibilitem o tratamento desta patologia.

O segundo capítulo diz respeito ao estágio curricular em Farmácia Hospitalar, realizado no Hospital Amato Lusitano, em Castelo Branco, o qual teve início a 7 de fevereiro e término a 25 de março de 2022, sob orientação da Dra. Sandra Queimado. O foco deste capítulo são as várias vertentes de uma Farmácia Hospitalar bem como as várias atividades realizadas no quotidiano de um farmacêutico hospitalar. Este foi um período de aprendizagem, onde foi possível vivenciar uma área de ação do farmacêutico com a qual tinha tido pouco contacto e que se revelou extremamente interessante.

O terceiro capítulo remete para o estágio curricular em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia Correia, em Mesão Frio, com início a 28 de março e fim a dia 17 de junho de 2022, sob orientação do Dr. Nuno Reis. Neste capítulo são abordadas várias experiências, atividades e conhecimentos adquiridos durante a minha integração na equipa. Esta oportunidade permitiu presenciar e participar no quotidiano de um farmacêutico

comunitário, vivenciando o seu impacto na comunidade, e desenvolver a minha capacidade de interação com os utentes.

## **Palavras-chave**

Cancro do pulmão; MicroRNA; MicroRNA-29; Farmácia Hospitalar; Farmácia Comunitária

# Abstract

This dissertation, resulting of three chapters, brings together three experiences part of the “Internship” curricular unit of the Integrated Master's course in Pharmaceutical Sciences.

The first chapter, corresponding to the research component, describes the development of an test for the in vitro evaluation of microRNA-29 delivery in lung cancer cells. Since cancer is one of the main causes of death worldwide, over the years studies have been carried out to understand the mechanism involved in cancer tumorigenesis with the aim of finding innovative therapeutic strategies for the treatment of this pathology. The main objective of this work was to optimize the transfection conditions of an A549 lung cancer cell line and to evaluate the effect of microRNA-29 on the growth of this cell line. The transfection conditions and evaluation of cell growth were successfully validated with siRNA. However, cell growth of cells treated with miRNA-29 was very similar to control untreated cells. Thus, and given that in the literature there are indicators of the decrease in viability and perspectives of the A549 cell line after transfection with microRNA-29, it will be important to verify the mRNA expression levels of DNA methyltransferases by reverse transcription followed by quantitative real-time PCR. Despite the various challenges with the use of miRNAs in cancer, advances in these studies are extremely important, since it is essential to discover innovative therapeutic strategies that allow the treatment of this pathology.

The second chapter involves the curricular internship in Hospital Pharmacy, at Hospital Amato Lusitano, in Castelo Branco, starting on February 7 and ended on March 25, 2022, under the guidance of Dra. Sandra Queimado. The focus of this chapter are the various aspects of a Hospital Pharmacy as well as the various activities carried out in the daily life of a hospital pharmacist. This was a learning period, where it was possible to experience an area of action of the pharmacist with which I had little contact and which proved to be extremely interesting.

The third chapter refers to the curricular internship in Community Pharmacy, at Farmácia Correia, in Mesão Frio, starting on March 28 and ending on June 17, 2022, under the guidance of Dr. Nuno Reis. This chapter covers various experiences, activities and knowledge transmitted during my integration into the team are discussed. This opportunity allowed me to witness and participate in the daily life of a community

pharmacist, experiencing their impact on the community, and developing my ability to interact with the patients.

## **Keywords**

Lung cancer; MicroRNA; MicroRNA-29; Hospital Pharmacy; Community Pharmacy

# Índice

Dedicatória .....	v
Agradecimentos .....	vii
Resumo .....	ix
Abstract .....	xi
Índice .....	xiii
Lista de Figuras .....	xvii
Lista de Tabelas .....	xix
Lista de Acrónimos .....	xxi
Capítulo 1 – Avaliação in vitro da entrega do microRNA-29 em células de cancro do pulmão.....	1
1. Introdução .....	1
1.1 Cancro do Pulmão .....	2
1.2 DNA Metiltransferases.....	5
1.3 MicroRNAs .....	6
2. Objetivo .....	12
3. Materiais e Métodos .....	13
3.1 Reagentes .....	13
3.2 Cultura celular .....	13
3.3 Otimização das condições de transfeção da linha celular A549 .....	14
3.4 Ensaio de redução da Resazurina.....	16
3.5. Análise estatística .....	18
4. Resultados e Discussão.....	19
4.1 Otimização das condições de transfeção da linha celular A549.....	19
4.2 Validação da transfeção da linha celular A549 com siRNAs complementares ao mRNA da Luciferase e PLK1.....	20
4.3 Avaliação do crescimento celular após transfeção com miRNA-29 .....	23
5. Conclusão e perspetivas futuras .....	27
6. Referências.....	28
Capítulo 2 – Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar – Serviços Farmacêuticos da ULSCB, EPE .....	39
1. Introdução .....	39
1.1 Os Serviços Farmacêuticos na ULSCB .....	39
2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos .....	41
2.1 Aprovisionamento.....	41

2.2 Aquisição .....	42
2.3 Receção e Conferência de Produtos Adquiridos .....	45
2.4 Armazenamento .....	46
3. Distribuição .....	48
3.1 Distribuição Tradicional .....	48
3.2 Distribuição por Reposição de Níveis .....	49
3.3 Distribuição personalizada .....	50
3.4 Distribuição individual diária em dose unitária .....	51
3.5 Distribuição a utentes em Ambulatório .....	54
3.6 Distribuição de medicamentos sujeitos a circuitos especiais de distribuição (medicamentos sujeitos a legislação especial).....	56
3.7 Cuidados Primários .....	60
3.8 Distribuição de Vacinas na ULSCB.....	60
4. Produção e Controlo - Farmacotecnia .....	63
4.1 Reconstituição de fármacos citotóxicos .....	63
4.2 Preparação de formas farmacêuticas estéreis .....	64
4.3 Preparação de formas farmacêuticas não estéreis.....	65
4.4 Reembalamento .....	66
5. Farmacovigilância .....	68
6. Participação do Farmacêutico nos Ensaio Clínicos .....	69
7. Farmacocinética clínica – monitorização de fármacos na prática clínica .....	70
8. Comissões Técnicas.....	71
9. Conclusão .....	73
10. Referências .....	74
Capítulo 3 – Estágio Curricular em Farmácia Comunitária – Farmácia Correia, Mesão Frio.....	77
1. Introdução .....	77
2. Farmácia Correia.....	79
2.1 Localização e Caracterização do Espaço Exterior .....	79
2.2 Caracterização do espaço interior .....	80
2.3 Recursos Humanos .....	82
2.4 Sistema Informático .....	83
3. Aprovisionamento e Armazenamento .....	84
3.1 Fornecedores e Realização de Encomendas.....	84
3.2 Receção de Encomendas .....	86
3.3 Devoluções.....	88
3.4 Armazenamento .....	89

3.5 Metodologia de Kaizen .....	90
4. Atendimento e Dispensa de Medicamentos de Uso Humano .....	92
4.1 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica.....	92
4.2 Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica.....	96
5. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde .....	98
5.1 Produtos Dietéticos Infantis e para Alimentação Especial .....	98
5.2 Suplementos e produtos à base de plantas .....	99
5.3 Produtos de Dermofarmácia: corpo, rosto e capilares.....	100
5.4 Medicamentos de Uso Veterinários .....	100
5.5 Dispositivos Médicos .....	101
5.6 Santa Casa da Misericórdia de Mesão Frio .....	102
5.7 Associação Cultural e Beneficente de Santa Maria, de Sedielos .....	102
6. Preparação de medicamentos .....	104
6.1 Medicamentos Manipulados.....	104
6.2 Preparações Extemporâneas .....	104
7. Outros Serviços Prestados na Farmácia.....	106
7.1 Medição de parâmetro bioquímicos e fisiológicos.....	106
7.2 Administração de Injetáveis .....	107
7.3 Serviços na Farmácia .....	107
7.4 Preparação Individualizada da Medicação.....	108
7.5 Testes Covid .....	108
8. Farmacovigilância.....	109
9. Valormed .....	110
10. Receituário e Faturação.....	111
11. Conclusão .....	113
12. Referências.....	114
Anexos .....	117



# Lista de Figuras

Figura 1 – Tipos de cancro do pulmão e suas características.

Figura 2 – Estratégias de diagnóstico e tratamento mais frequentemente utilizadas no cancro do pulmão.

Figura 3 – Mecanismo de biogénese dos miRNAs.

Figura 4 – Esquema representando o efeito do miRNA-29 na expressão de DNMT3A e DNMT3B.

Figura 5 – Desenho experimental do processo inicial de transferência da linha celular A549 criopreservada para um frasco de cultura, com posterior incubação.

Figura 6 – Desenho experimental do processo de otimização das condições de transfeção da linha celular A549.

Figura 7 – Desenho experimental da transfeção da linha celular A549 com o siLUC e siPLK1, utilizando duas razões de lipofectamina, 1  $\mu$ L e 1,2  $\mu$ L.

Figura 8 – Desenho experimental da transfeção da linha celular A549 utilizando o siLUC, siPLK1 e o miRNA-29.

Figura 9 – Comparação do crescimento celular da linha celular A549, com base nos resultados obtidos por fluorescência e absorvência.

Figura 10 – Análise comparativa dos resultados obtidos por espectralfluorometria (A) e espectrofotometria (B) em placas semeadas com 2000 células com um período de incubação de 96 horas.

Figura 11 – Análise comparativa dos resultados obtidos após transfeção com o siLUC e o siPLK1, com 1  $\mu$ L e 1,2  $\mu$ L de lipofectamina.

Figura 12 – Análise comparativa do crescimento celular após transfeção com o miRNA-29.



# **Lista de Tabelas**

Tabela 1 – MiRNAs identificados como desregulados no cancro do pulmão.

Tabela 2 – Sequências dos siRNAs e do miRNA-29.

Tabela 3 – Coeficientes de extinção molar para as formas oxidada e reduzida da resazurina.



## Lista de Acrónimos

AA	Armazém Avançado
ACBSM	Associação Cultural e Beneficente de Santa Maria
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AO	Assistente Operacional
AUE	Autorização de Utilização Excepcional
CA	Conselho de Administração
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização do Lote
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CNFT	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
CPNPC	Carcinoma Pulmonar de Não Pequenas Células
CPPC	Carcinoma Pulmonar de Pequenas Células
CSB	Proteína B da Síndrome de Cockayne
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DGCR8	DiGeorge 8
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DM	Dispositivos Médicos
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNMT3A	DNA metiltransferase 3A
DNMT3B	DNA metiltransferase 3B
DNMTs	DNA metiltransferases
DT	Diretora Técnica
Exp-5	Exportina-5
FBS	Soro Fetal Bovino
FC	Farmácia Correia
FEFO	Do inglês First-expire, first-out
FHNM	Formulários Hospitalar Nacional de Medicamentos
FIFO	Do inglês First-in, first out
FNM	Formulário Nacional dos Medicamentos
GCLPPCIRA	Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistência aos Antimicrobianos
GLOBOCAN	Observatório Global do Cancro

HAL	Hospital Amato Lusitano
IVA	Imposto sobre o valor acrescentado
KRB	Krebs Ringer Buffer
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotr3picos
MICF	Mestrado Integrado em Ci4ncias Farmac4uticas
miRISC	Complexo silenciador induzido por miRNA
miRNA	Micro RNA
miRNA-29	Micro RNA 29
miRNAs	MicroRNAs
MNSR-EF	Medicamentos n3o sujeitos a receita m3dica de dispensa exclusiva em farm3cia
MNSRM	Medicamento N3o Sujeito a Receita M3dica
mRNA	RNA Mensageiro
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita M3dica
MUV	Medicamentos de Uso Veterin3rio
PAPs	Programas de Acesso Precoce
PBS	Tamp3o Salino de Fosfato, do ingl3s <i>Phosphate Buffer Saline</i>
PDCA	Do ingl3s Plan, Do, Check, Act
PIM	Prepara33o Individualizada de Medica33o
PNV	Plano Nacional de Vacina33o
pr3-miRNA	miRNA precursor
pri-miRNA	Transcrito prim3rio de miRNA
PVF	Pre3o de Venda 3 Farm3cia
PVP	Pre3o de Venda ao P3blico
RAM	Rea33es Adversas aos Medicamentos
RISC	Do ingl3s Rna Interference Silencing Complex
RNA Pol II	RNA polimerase II
SA	Servi3o de compras e log3stica – Aprovevisionamento
SC	Servi3o Cl3nico
SCMMF	Santa Casa da Miseric3rdia de Mes3o Frio
SGICM	Sistema de Gest3o Integrado do Circuito do Medicamento
SIATS	Sistema de Informa33o para a Avalia33o das Tecnologias da Sa3de
SIE	Servi3o de Instala33es e Equipamento
siLUC	siRNA complementar ao mRNA da Luciferase
siPLK1	siRNA complementar ao mRNA da PLK1
siRNA	Pequeno RNA de interfer4ncia, do ingl3s <i>small interfering RNA</i>
SNS	Servi3o Nacional de Sa3de

SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TAC	Tomografia Computorizada
TRAg	Testes Rápidos de Antigénio
TSDT	Técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica
UAC	Unidade de Administração de Citotóxicos
UCIP	Unidade de Cuidados Intensivos
UCSP	Unidade de Saúde de Cuidados Personalizados
ULSCB	Unidade Local de Saúde de Castelo Branco
UNESCO	Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura



# **Capítulo 1 – Avaliação in vitro da entrega do microRNA-29 em células de cancro do pulmão**

## **1. Introdução**

O cancro é umas das principais causas de morte em todo o mundo, representando um grave problema de saúde pública. De acordo com as estatísticas do Observatório Global do Cancro, (GLOBOCAN), em 2020, houve 19,3 milhões de novos casos de cancro, sendo responsável por aproximadamente 10 milhões de mortes em todo o mundo. Até 2030, estima-se que o número anual de novos casos de cancro em todo o mundo aumente para 21,6 milhões e que o número de mortes associadas ao cancro aumente para 16,5 milhões por ano<sup>[1]</sup>.

O cancro do pulmão é o terceiro tipo de cancro mais frequente em Portugal, tendo sido diagnosticados 5415 novos casos em 2020. Considerando esta problemática, surge a necessidade de encontrar estratégias terapêuticas inovadoras para o tratamento desta patologia<sup>[2]</sup>.

O acesso a medicamentos é uma parte importante para o tratamento do cancro. Apesar dos avanços terapêuticos substanciais em alguns tipos de cancro nas últimas décadas, muitos países de baixo e médio desenvolvimento não têm acesso consistente a medicamentos contra o cancro, o que contribuiu para uma diminuição da qualidade de vida e sobrevivência em utentes desses países<sup>[3]</sup>. No entanto, mesmo em países mais desenvolvidos, onde há existência e acesso a uma maior e melhor diversidade de medicamentos, o cancro continua a ser uma das principais causas morte. Deste modo, é necessário continuar a investigar novas abordagens terapêuticas eficazes, seguras e baratas. Assim, têm sido realizados diversos estudos, com o objetivo de encontrar estratégias, que consigam interromper os mecanismos de regulação associados ao desenvolvimento desta patologia. A utilização de microRNAs, como biomolécula terapêutica contra o cancro têm apresentado resultados promissores. Quando estes se encontram desregulados, podem provocar ou induzir um aumento do índice de cancro, tornando assim, os miRNAs um alvo apelativo a ser explorado para futuras terapias contra o cancro.

No presente trabalho, será focado o miRNA-29, descrito como supressor tumoral em cancro do pulmão, associado à regulação das DNA metiltransferases 3A e 3B (DNMT3A e DNMT3B).

Estas enzimas estão envolvidas na metilação do DNA e a sua expressão aumentada foi associada a um mau prognóstico dos utentes<sup>[22]</sup>.

## **1.1 Cancro do Pulmão**

O cancro do pulmão resulta do crescimento descontrolado de células alteradas que se encontram no pulmão. Este é o segundo cancro mais diagnosticado e a principal causa de morte por cancro em todo o mundo, sendo que a sua incidência aumenta a um ritmo de 0,5% por ano<sup>[1,4]</sup>. O principal fator de risco para o desenvolvimento de cancro do pulmão é o tabaco, sendo que, 85 a 90% dos casos surgem em fumadores. O fumo do tabaco possui perto de 5000 substâncias, e destas pelo menos 50 são carcinogêneas (substâncias capazes de provocar o cancro)<sup>[4]</sup>. Embora o fumo do tabaco seja a maior causa de cancro do pulmão, existem outros fatores de risco, tais como: fatores genéticos, envelhecimento, poluição atmosférica (produtos de combustão dos veículos a motor, emissão de gases de máquinas industriais, cozinhas e lareiras), radiação (mineiros em minas de urânio), exposição ao amianto (utilizada como isolante térmico ou como material de construção) ou radão (gás invisível e inodoro presente de forma natural em certos tipos de solos e rochas)<sup>[4-7]</sup>. Para além disso, alguns estudos, revelam que determinadas doenças respiratórias, tais como, a tuberculose, a silicose, a fibrose pulmonar e todas as doenças que condicionem processos cicatrizantes, podem levar ao aumento do risco de cancro do pulmão<sup>[4]</sup>.

Quase todos os tipos de cancro do pulmão são carcinomas, habitualmente divididos em dois tipos: Carcinoma Pulmonar de Pequenas Células (CPPC) e Carcinoma Pulmonar de Não Pequenas Células (CPNPC) (Figura 1). Estes dois tipos de cancro do pulmão crescem e metastizam de forma diferente, tendo um comportamento distinto e por isso são também tratados de forma diferente<sup>[4,8,9]</sup>.

O CPPC, por vezes chamado de cancro de células em “grão de aveia”, é menos comum e representa cerca de 15% dos carcinomas pulmonares, estando muito relacionado com o consumo de tabaco. É um tumor muito indiferenciado, multiplica-se rapidamente, é muito agressivo e a sua metastização ocorre mais rapidamente para outros órgãos<sup>[4,5,8]</sup>. Por outro lado, o CPNPC é o mais comum, representa cerca de 85% dos casos e divide-se em vários tipos, de acordo com as células que o compõem: carcinoma de células escamosas ou epidermóide, adenocarcinoma e carcinoma de grandes células. Sendo originários de células diferentes, desenvolvem-se e tratam-se também de formas diferentes<sup>[4,10]</sup>. O Carcinoma Epidermóide representa cerca de 25-30% de todos os tumores e ocorre maioritariamente em homens. Está fortemente relacionado com um historial tabágico, tem uma localização mais central, provocando sintomas mais cedo. Tem crescimento lento, sendo um dos tumores que permanece mais tempo localizado. Já relativamente ao adenocarcionoma, este é o tumor

maligno mais frequente, representando 30-50% dos casos. Este tipo de cancro do pulmão é mais comum em mulheres e em não fumadores. Muitas vezes não provoca sintomas por se localizar mais na periferia do pulmão e metastiza cedo para os gânglios linfáticos e para outros órgãos. O Carcinoma de Grandes Células é o mais raro, representando cerca de 3% dos casos. Provoca habitualmente tumores grandes à periferia, e também tem capacidade precoce de metastização<sup>[4,6]</sup>.

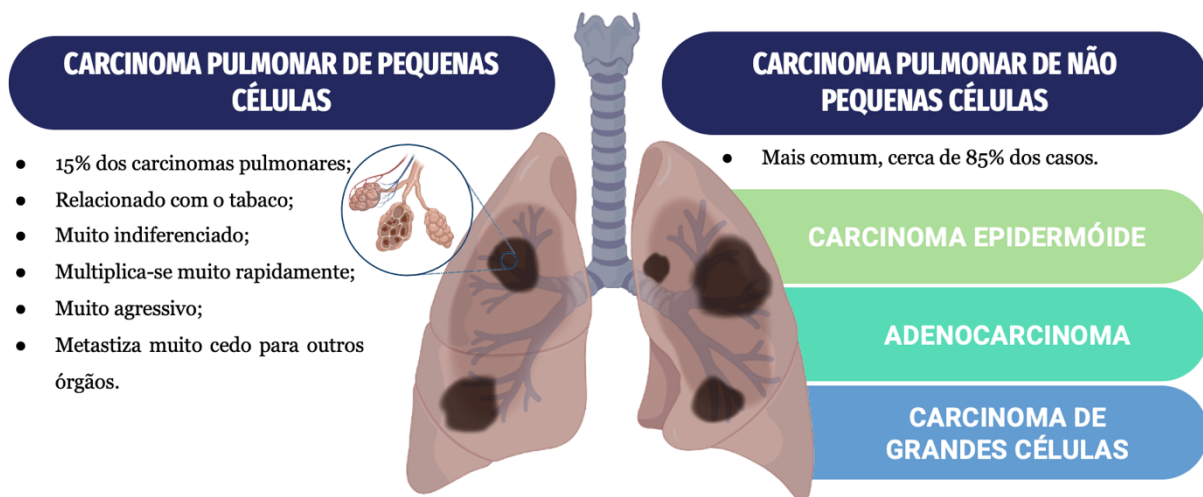


Figura 1 – Tipos de cancro do pulmão e suas características.

A descoberta desta patologia deve-se principalmente a um conjunto de sinais e sintomas, sendo os mais frequentes, tosse persistente, expectoração diferente, com o aparecimento de sangue, dor torácica persistente, dificuldade respiratória, rouquidão persistente, emagrecimento e cansaço. O diagnóstico inicia-se com a avaliação da história pessoal e familiar, avaliação de hábitos tabágicos e profissionais e com base na evolução dos sintomas. Ao nível clínico, e para realizar o diagnóstico mais definitivo, realiza-se um exame físico e exames de imagem, como a radiografia de tórax e a TAC (Tomografia Computorizada) torácica que permite observar os pulmões e outros órgãos vizinhos com grande detalhe<sup>[4,11]</sup> (Figura 2). Caso os exames anteriores indiquem uma suspeita de cancro do pulmão é necessário efetuar uma biópsia pulmonar, ou seja, uma recolha de uma amostra de tecido do pulmão, sendo esta a única forma de se poder confirmar. Existem várias técnicas que podem ser usadas, nomeadamente, broncofibroscopia, biópsia aspirativa torácica, exame do líquido pleural, biópsia aspirativa de gânglios aumentados de volume e biópsia cirúrgica. Pode também ser necessário a realização de biópsias de outros locais que não o pulmão, em caso de suspeita de metastização<sup>[4]</sup>.

Posteriormente ao diagnóstico da doença, os tratamentos mais frequentemente propostos são a cirurgia, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia (Figura 2). Estes podem ser realizados

de forma isolada ou combinados entre si, sequencialmente ou em simultâneo. A cirurgia é realizada quando é provável que todo o tumor possa ser retirado. A imunoterapia surgiu mais recentemente, e consiste na utilização de fármacos dirigidos ao sistema imunitário e não diretamente ao tumor, sendo que o uso desta terapêutica tem como objetivo, aumentar a sobrevivência dos utentes e simultaneamente a qualidade de vida. Com a radioterapia e a quimioterapia procura-se matar as células cancerosas evitando que elas se dividam e que o tumor continue a crescer<sup>[6]</sup>.

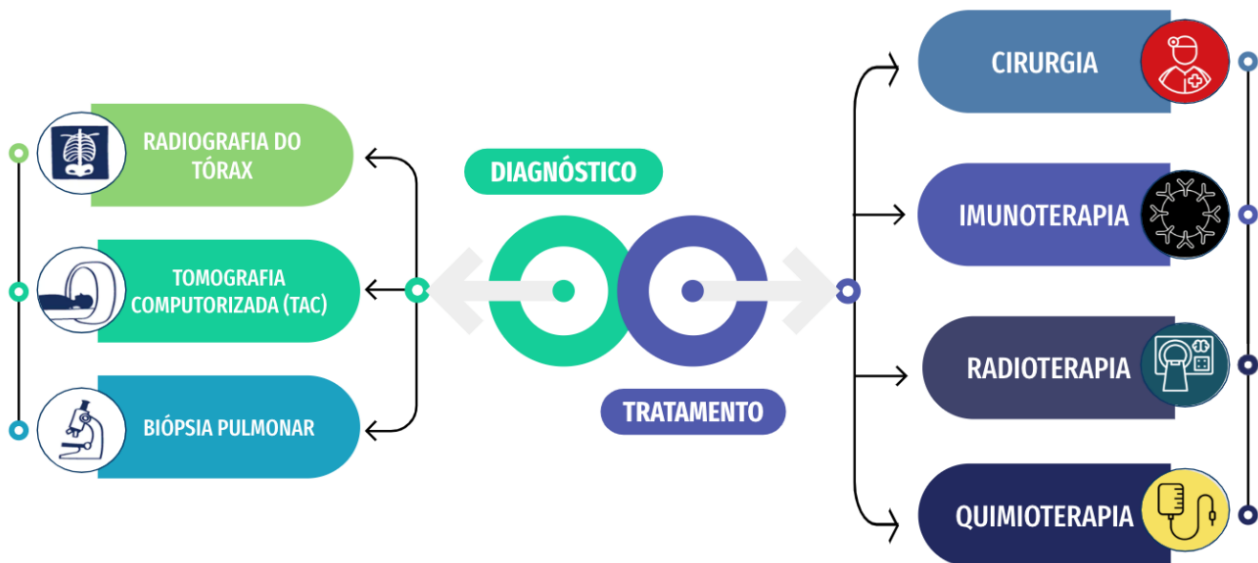


Figura 2 – Estratégias de diagnóstico e tratamento mais frequentemente utilizadas no cancro do pulmão.

As estratégias terapêuticas atualmente existentes para o tratamento do cancro do pulmão, muitas das vezes não são as mais eficazes, o que pode ser verificado pelo número de mortes associadas. Para além disso, estas terapias estão muitas vezes associadas a vários efeitos adversos, uma vez que, ao danificar as células e tecidos saudáveis surgem efeitos secundários indesejados, dependendo do tipo de tratamento e da sua extensão. Os efeitos secundários podem não ser os mesmos para todas as pessoas, no entanto, diminuem significativamente a qualidade de vida do utente<sup>[12]</sup>.

Alguns estudos demonstraram que o mecanismo da ocorrência de cancro, bem como a sua progressão, pode estar relacionada com as alterações nos padrões de metilação do DNA. A metilação do DNA não altera a sequência do DNA, mas silencia os genes nos quais o grupo metil está ligado, contribuindo assim para a tumorigénese. A metilação do DNA é um processo programado nas células e pode causar metilação ou desmetilação de vários genes em diferentes momentos e sob diferentes circunstâncias. Estas alterações epigenéticas são mediadas por DNA metiltransferases (DNMTs), tendo-se tornado um foco de crescente interesse nos últimos

anos, uma vez que, estas anormalidades epigenéticas estão presentes em muitos tipos de cânceros<sup>[13–15]</sup>.

## **1.2 DNA Metiltransferases**

A metilação do DNA é uma modificação epigenética importante que ocorre naturalmente nas células, desempenhando um papel importante na manutenção da estabilidade do genoma. Esta modificação do DNA é catalisada pelas enzimas DNMTs e consiste na adição de um grupo metilo, transferido da S-adenosil-L-metionina, à citosina. A família das DNMTs é composta por três enzimas: DNMT1, DNMT3A e DNMT3B<sup>[16, 17]</sup>.

A expressão anormal de DNMTs e a interrupção dos padrões de metilação do DNA estão associadas a muitas formas de câncer, como por exemplo, o câncer do pulmão, do cólon, da próstata, da mama, do fígado e leucemia, embora os mecanismos exatos subjacentes a esta relação permaneçam indefinidos. Os sistemas de reparação de danos no DNA evoluíram para atuar como um mecanismo de vigilância de todo o genoma, mantendo a integridade dos cromossomos, ao reconhecer e reparar os erros no DNA. O comprometimento nestes sistemas origina mutações, podendo resultar em instabilidade cromossômica e contribuindo para a progressão tumoral<sup>[16]</sup>. Assim, problemas na expressão ou ação das DNMTs induzem desequilíbrios no DNA e/ou modificação de histonas, resultando na remodelação da cromatina, instabilidade genômica e inativação de genes. Ao contrário do genoma de células normais, o genoma das células tumorais geralmente exibe hipometilação global, com hipermetilação localizada em regiões específicas<sup>[18]</sup>.

Existem estudos que sugerem que as DNMT1 atuam na manutenção da metilação durante a síntese do DNA e que as DNMT3A e DNMT3B contribuem para manter a metilação durante a replicação<sup>[19]</sup>.

Considerando a relevância das DNMTs e dos sistemas de reparação de danos no DNA na manutenção da integridade genômica, muitos estudos têm sido realizados para compreender as funções e mecanismos associados. Paralelamente, o desenvolvimento de inibidores que visam essas proteínas, tem sido igualmente explorados com o objetivo de desenvolver possíveis soluções para os problemas que podem ocorrer na regulação dos mecanismos de reparação de DNA. Assim, estes têm sido considerados alvos epigenéticos promissores para o desenvolvimento de novos fármacos anticancerígenos<sup>[16, 19–21]</sup>.

No câncer do pulmão, diversos miRNAs estão descritos como genes supressores de tumor. O miRNA-29 tem como alvo as DNMT3A e DNMT3B, que são frequentemente reguladas positivamente no câncer de pulmão, estando a sua presença associada a um mau prognóstico.

Assim, o silenciamento da expressão das DNMTs poderá ter um grande potencial para melhorar a sobrevivência do utente com cancro do pulmão.

### **1.3 MicroRNAs**

A baixa eficiência dos tratamentos convencionais para o cancro, que está associada à reduzida especificidade e acumulação de fármacos nos tumores, levou ao interesse em explorar novas estratégias terapêuticas. Nem todos os utentes podem ser submetidos a cirurgia, surgindo a necessidade de encontrar alternativas inovadoras para o tratamento do cancro do pulmão. Habitualmente, tem-se com alvos as várias alterações genéticas e epigenéticas envolvidas na tumorigénese do cancro do pulmão, incluindo a ativação de oncogenes e/ou a inativação de genes supressores de tumor<sup>[22,23]</sup>.

Os microRNAs (miRNAs) são pequenas sequências de RNA não codificante envolvidos na regulação da expressão génica ao nível pós-transcricional e controlo dos níveis de RNA mensageiro. Dada a sua função e mecanismos de ação, os miRNAs modulam ativamente diversos processos celulares como a apoptose, o controlo do ciclo e proliferação celular, reparação do DNA e metabolismo, o que os torna relevantes no estudo de certos tipos de cancro<sup>[24]</sup>. Determinados miRNAs contribuem para a iniciação e progressão do cancro, agindo como oncogenes ou genes supressores de tumor. Simultaneamente, têm surgido com a possibilidade de serem usados como biofármacos para o tratamento de diversas doenças, incluindo o cancro do pulmão<sup>[22,23,25]</sup>.

A maioria dos miRNAs são transcritos de sequências de DNA em miRNAs primários e processados em miRNAs precursores e por fim em miRNAs maduros. A biogénese dos miRNAs inicia-se no núcleo, com a formação de um transcrito primário de miRNA (pri-miRNA) pela RNA polimerase II (RNA Pol II). De seguida, o pri-miRNA é clivado, por um complexo microprocessador constituído pela RNA polimerase III, em conjunto com a proteína Drosha e a subunidade do complexo microprocessador da região crítica da síndrome de DiGeorge 8 (DGCR8), originando o miRNA precursor (pré-miRNA). Posteriormente, o pré-miRNA é transportado para o citoplasma pela Exportina-5 (Exp-5), proteína de exportação nuclear, através de um mecanismo dependente de Ran-GTP. Já no citoplasma, o pré-miRNA é processado pela nuclease Dicer e os seus cofatores, formando um miRNA maduro.

Em seguida, os miRNAs maduros de cadeia dupla são rapidamente incorporados no complexo enzimático *Rna Interference Silencing Complex* (RISC), constituído principalmente por proteínas Argonautes. Com a incorporação do miRNA maduro no complexo RISC, é formado o complexo de silenciamento de miRNA (miRISC). Este complexo identifica o RNA mensageiro (mRNA) alvo regulando a expressão das proteínas alvo. Dependendo do grau de

complementaridade existente entre estas duas sequências, o silenciamento do mRNA, pode ocorrer através da sua degradação, destabilização ou bloqueio/repressão da tradução<sup>[26,27,28]</sup> (Figura 3).

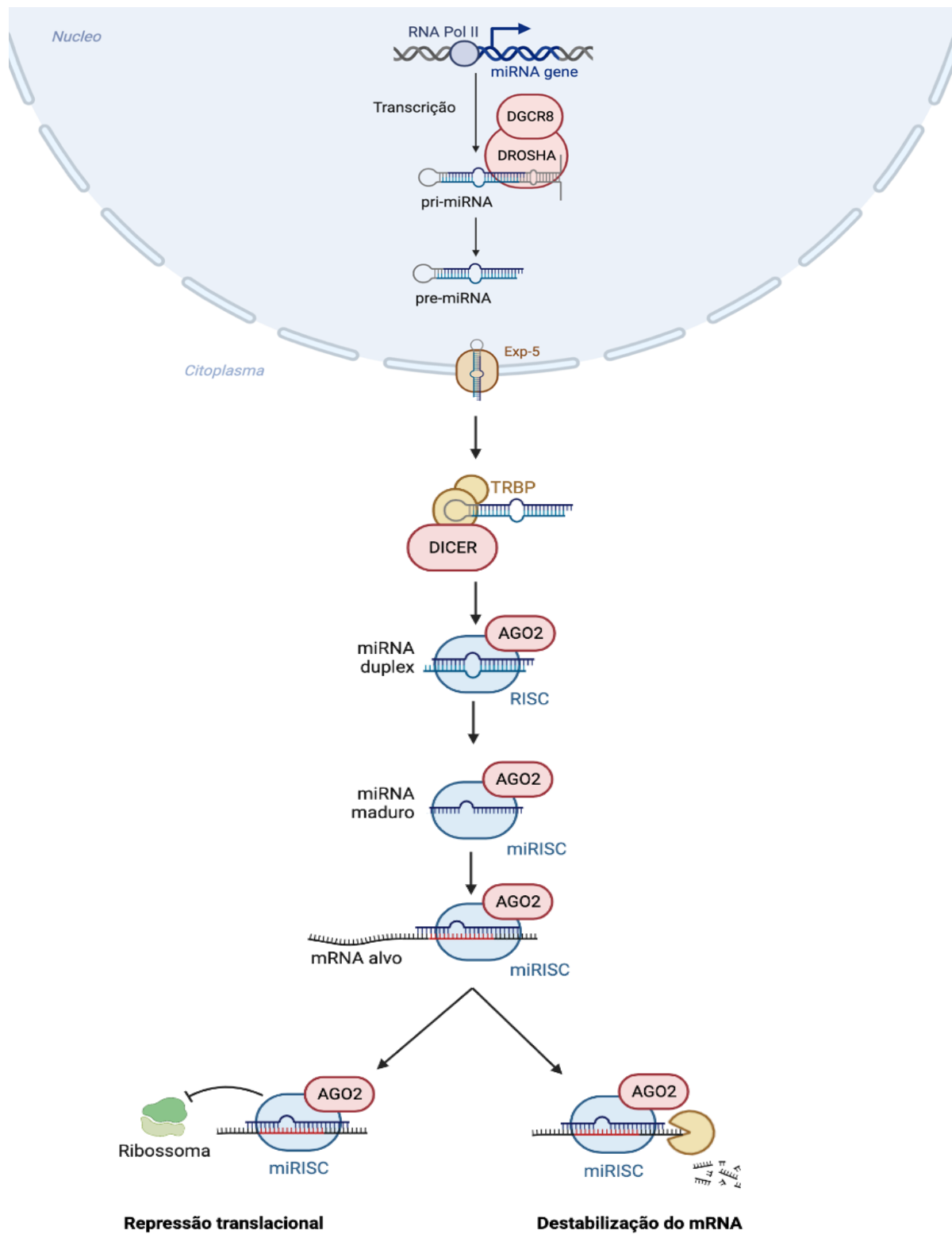


Figura 3 – Mecanismo de biogênese dos miRNAs. (Imagem criada através do Biorender)

Nos últimos anos, diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de mostrar o papel dos miRNAs circulantes como potenciais biomarcadores para diagnóstico e prognóstico de diversas doenças. No entanto, mais recentemente tem sido também explorado o potencial dos

miRNAs no tratamento de patologias humanas. Por esta razão, a identificação de miRNAs desregulados e dos seus alvos terapêuticos responsivos em diferentes estados patológicos podem fornecer não apenas informação sobre potenciais biomarcadores para fins de diagnóstico, mas também novos agentes terapêuticos. Estes atendem a diversos critérios para poderem ser considerados como um biomarcador preferível, incluindo a sua especificidade, fácil acessibilidade e sensibilidade. Dependendo dos seus alvos em diferentes tecidos e tipos de células, os miRNAs podem ser considerados supressores de tumor ou promotores de tumor [29–31] (Tabela 1).

Tabela 1 – MiRNAs identificados como desregulados no cancro do pulmão.

<b>MiRNA</b>	<b>Função</b>	<b>Expressão</b>	<b>Gene Alvo</b>	<b>Referências</b>
Let-7	Supressor de tumor	Diminuída	ITGB3, MAP4K3, c-Myc, CDK6	[32,33]
miR-29	Supressor de tumor	Diminuída	DNMT3A, DNMT3B, WIF-1	[22,34]
miR-34	Supressor de tumor	Diminuída	PDL1, CDK4, HDM4, ZNF281, ZBP99, Snail1	[35–39]
miR-101-3p	Supressor de tumor	Diminuída	MALAT-1	[40]
miR-129	Supressor de tumor	Diminuída	MMP9	[41]
miR-134	Supressor de tumor	Diminuída	ITGB1, EGFR	[42,43]
miR-138	Supressor de tumor	Diminuída	Sirt1, GIT1, SEMA4C, EZH2	[44–46]
miR-139	Supressor de tumor	Diminuída	PDE2A	[47]
miR-145	Supressor de tumor	Diminuída	FSCN1	[48]
miR-183	Supressor de tumor	Diminuída	FoxO1	[49]
miR-186	Supressor de tumor	Diminuída	MAP3K2, Cyclin D1, CDK2, CDK6	[50,51]
miR-187-5p	Supressor de tumor	Diminuída	CYP1B1	[52]
miR-200	Supressor de tumor	Diminuída	ZEB1, ZEB2, PDL1, QKI, FoxF2, LOX, LOXL2, IL-8, CXCL1	[53–58]
miR-212	Supressor de tumor	Diminuída	SOX4/EMT	[59]
miR-218	Supressor de tumor	Diminuída	HMGB1, EGFR, Slug, ZEB2, IL-6R, JAK3	[60–62]
miR-449a	Supressor de tumor	Diminuída	c-Met	[63]
miR-451	Supressor de tumor	Diminuída	RAB14	[64]
miR-559/571	Supressor de tumor	Diminuída	ErbB	[65]
miR-9600	Supressor de tumor	Diminuída	STAT3	[66]
miR-21/155	Oncogene	Aumentada	SOCS1, SOCS6, PTEN, TP53	[67,68]
miR-19a	Oncogene	Aumentada	SOCS1	[69]
miR-25	Oncogene	Aumentada	FBXW7	[70]
miR-31	Oncogene	Aumentada	CDK5, PTEN, p70S6K, ERK, RASA1, SPRY, SPRED	[71,72]
miR-191	Oncogene	Aumentada	NFIA	[73]
miR-221/222	Oncogene	Aumentada	EMT, TIMP3, PTEN	[74,75]
miR-224	Oncogene	Aumentada	RASSF8, TUSC3, CASP3, CASP7, TNFAIP1, SMAD4, p21, TXNIP, PTEN	[76]
miR-346	Oncogene	Aumentada	XPC, ERK, E-Cadherin	[77]
miR-494	Oncogene	Aumentada	BIM	[78]

Os miRNAs possuem elevada estabilidade em fluídos biológicos tais como soro, plasma, urina, entre outros, o que pode ser interessante na perspectiva de serem explorados como biomarcadores, já que poderão manter-se estáveis para detecção<sup>[79-81]</sup>. No cancro do pulmão foram descritos diversos miRNAs, cujos perfis de expressão se apresentam alterados (Tabela 1) quando comparados a amostras de indivíduos sem a patologia, podendo por isso os miRNAs serem utilizados como uma nova estratégia de detecção precoce, para o diagnóstico desta patologia<sup>[24,79,82,83]</sup>.

Para além destes RNAs poderem ser muito úteis no diagnóstico da doença, estes podem ser considerados potenciais agentes ou alvos terapêuticos para o tratamento do cancro do pulmão. A principal vantagem do uso de miRNAs como agentes terapêuticos é que estes podem regular vários genes de vias redundantes envolvidas no desenvolvimento do cancro. Por esta razão, um pequeno número de miRNAs poderia ser usado para alcançar um amplo silenciamento das vias tumorais<sup>[84,85]</sup>. Com a baixa eficiência existente dos métodos de tratamento utilizados atualmente, é necessário encontrar estratégias terapêuticas inovadoras para o tratamento do cancro do pulmão, sendo os miRNAs uma aposta promissora a ser explorada.

### **1.3.1 MicroRNA-29**

Nos últimos anos, o microRNA-29 (miRNA-29) foi identificado como um miRNA com um papel importante em vários tipos de cancro e demonstrou estar envolvido na regulação de vários processos oncogénicos, incluindo epigenéticos, expressão proteica, metabolismo, proliferação, apoptose, metástase, fibrose, angiogénese e imunomodulação<sup>[86]</sup>.

A família do miRNA-29 consiste em três membros maduros, o miRNA-29a, miRNA-29b e miRNA-29c. Os membros desta família são conhecidos por afetar a progressão do cancro, e demonstraram estar silenciados ou regulados negativamente em diferentes tipos de cancro sendo atribuídas propriedades predominantemente supressoras de tumor<sup>[87,88]</sup>. Também no caso do cancro do pulmão, o miRNA-29 está descrito como supressor de tumor. Este miRNA tem como alvo as DNA metiltransferases 3A e 3B (DNMT3A e DNMT3B), duas enzimas envolvidas na metilação do DNA, que são frequentemente reguladas positivamente no cancro de Pulmão, estando a sua presença associada a um mau prognóstico<sup>[22]</sup>.

Como um gene supressor de tumor em vários tipos de cancro, o miRNA-29 pode afetar o crescimento, a migração, a invasão e a apoptose das células tumorais. Na literatura está descrito que a sobre-expressão do miRNA-29 pode inibir a proliferação celular e formação de colónias de células de cancro do pulmão<sup>[23]</sup>. Vários estudos mostram que a expressão de miRNA-29 está inversamente correlacionada com os níveis de DNMT3A e DNMT3B. A expressão forçada deste miRNA resultou numa redução acentuada da expressão das DNA

metiltransferases, induzindo a reexpressão de genes supressores de tumor silenciados por metilação e a inibição da tumorigenicidade *in vitro* e *in vivo*<sup>[89]</sup>, conforme esquematicamente representado na Figura 4. Por outro lado, o silenciamento do miRNA-29 provocou níveis aumentados das DNMT3A e DNMT3B. Estas evidências apoiam o desenvolvimento de estratégias baseadas no miRNA-29 para o tratamento do cancro do pulmão<sup>[22,89,90]</sup>.

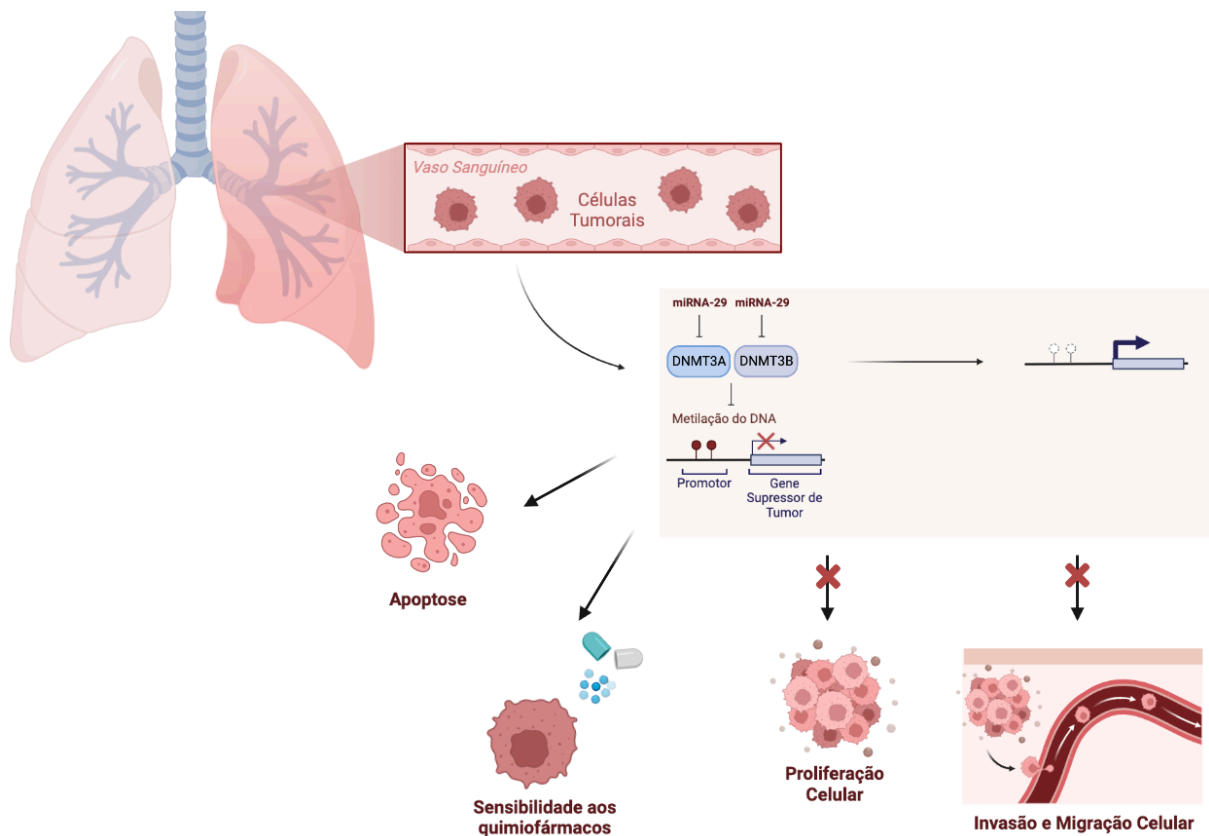


Figura 4 – Esquema representando o efeito do miRNA-29 na expressão de DNMT3A e DNMT3B. O miRNA-29 tem como alvo as DNMT3A e DNMT3B, duas enzimas envolvidas na metilação do DNA. A expressão do miRNA-29 resulta numa redução da expressão das DNMT3A e DNMT3B bloqueando a metilação do DNA. A utilização do miRNA-29, provoca um aumento da apoptose das células tumorais de cancro do pulmão, aumento da sensibilidade à quimioterapia, diminuição da proliferação celular e da invasão e migração celular. (Imagem criada através do Biorender)

## 2. Objetivo

Diversos estudos têm evidenciado o papel dos miRNAs na regulação da expressão gênica, com impacto significativo quer no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, quer de diagnóstico. Evidências crescentes mostram que miRNAs desempenham papéis importantes na progressão do cancro do pulmão.

O microRNA-29 regula a expressão de elementos envolvidos nas vias cancerígenas, como as vias das DNA metiltransferases, possuindo assim, um elevado potencial para ser usado como estratégia para desenvolver uma nova terapia para o tratamento do cancro do pulmão.

Assim, este estudo teve como objetivos específicos:

- Otimizar as condições de transfeção de uma linha celular de cancro do pulmão A549, utilizando um agente de transfecção comercial à base lípidos catiónicos;
- Avaliar o efeito do microRNA-29 no crescimento desta linha celular.

### 3. Materiais e Métodos

#### 3.1 Reagentes

Os reagentes necessários para o crescimento da linha celular de cancro do pulmão (linha celular A549) foram: meio DMEM-F12 (Sigma-Aldrich) suplementado com 10% de soro fetal bovino (FBS) e 1% de Antibiótico Penicilina-Estreptomicina (Grisp (Porto, Portugal)). Para a preparação do meio foi utilizado DMEM-F12, bicarbonato de sódio e água Milli-Q (água desionizada ultra-pura, purificada com o sistema Milli-Q da Milipore (Billerica, MA, EUA)).

Para a transfeção da linha celular A549, foram necessários diversos pequenos RNAs de interferência (siRNAs) e microRNAs (miRNAs), entre os quais: siRNA complementar ao mRNA da Luciferase (siLUC), siRNA complementar ao mRNA da PLK1 (siPLK1) e o miRNA-29. Estas sequências foram obtidas através da empresa Eurogentec (Bélgica) na forma hibridizada e seca (Tabela 2). Foi utilizado também Lipofectamina™ RNAiMax comprada à Thermo Fisher Scientific (Estados Unidos). Este reagente é baseado numa formulação de lípidos catiónicos, sendo um dos mais utilizados na transfeção, devido à sua eficácia sobre uma vasta gama de linhas celulares<sup>[24]</sup>.

Tabela 2 – Sequências dos siRNAs e do miRNA-29.

Designação	Sequência (5' - 3')	Origem
siLUC	CGUACGCGGAAUACUUCGA	Eurogentec
siPLK1	CGGGCAAGAUUGGCCUAA	Eurogentec
miRNA-29	UAGCACCAUUUGAAAUCAGUGUU	Eurogentec

#### 3.2 Cultura celular

As células cancerígenas de cancro do pulmão, linha celular A549, foram cultivadas a partir de uma alíquota preservada em azoto líquido (-196 °C) em meio DMEM-F12. As células preservadas em azoto líquido possuem habitualmente 10% de dimetilsulfóxido (DMSO), adicionado ao meio como criopreservante. No entanto, o DMSO pode ter efeito tóxico para as células sendo por isso removido por diluição em meio DMEM-F12, seguido de centrifugação a uma velocidade de 300×g durante 4 minutos<sup>[91]</sup>. O sobrenadante foi descartado sendo utilizado o pellet de células, posteriormente transferido para um T-flask, com 3 mL de meio DMEM-F12 e por fim incubado a uma temperatura de 37 °C e 5% de CO<sub>2</sub> (Figura 5). O meio da placa foi renovado com alguma regularidade, até que as células atingiram uma confluência de aproximadamente 70 a 80%, altura em que eram tripsinizadas.

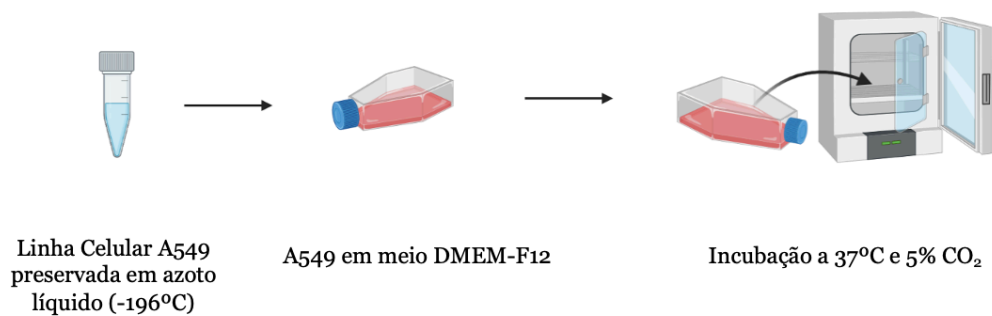


Figura 5 – Desenho experimental do processo inicial de transferência da linha celular A549 criopreservada para um frasco de cultura, com posterior incubação.

### 3.3 Otimização das condições de transfeção da linha celular A549

Para os ensaios realizados, foram semeadas 1500, 2000 e 2500 células em placas de 96 poços. A contagem foi efetuada com o uso de Azul de Tripiano, para distinguir as células vivas das mortas, numa diluição de 1:2 numa câmara de Neubauer. As células foram ainda incubadas por 72 e 96 horas, com a finalidade de entender qual seria o número de células mais indicado para usar nos ensaios posteriores, bem como definir o melhor tempo de cultura. Posteriormente, as placas foram analisadas por espectrofluorometria e espectrofotometria, recorrendo ao ensaio de redução de resazurina (Figura 6).

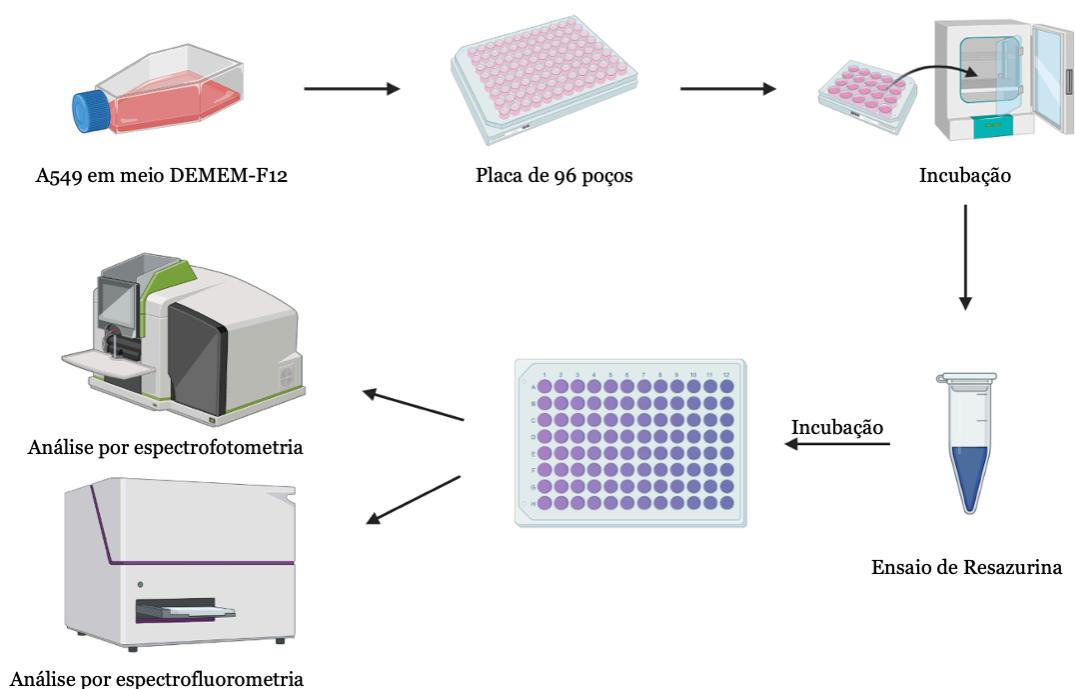


Figura 6 – Desenho experimental do processo de otimização das condições de transfeção da linha celular A549.

Para determinar as concentrações de siRNA e lipofectamina a usar na transfeção, foram realizados estudos com o siLUC e siPLK1, siRNAs complementares ao mRNA da Luciferase (controlo negativo) e siRNA complementar ao mRNA da PLK1, uma proteína essencial à mitose (controlo positivo). As células foram cultivadas em placas de 96 poços com uma densidade de 2000 células por poço, incubadas durante 24 horas a uma temperatura de 37 °C e 5% de CO<sub>2</sub>, em meio completo, e após esse período, foi feita a transfeção.

Para a preparação do siRNA foram realizadas duas diluições sucessivas para concentrações de 10 µM e 1 µM, para facilitar o volume de pipetagem, diminuindo assim, os erros associados. Foram preparadas as amostras para uma concentração de 12 nM de siRNA, com 1 µL ou 1,2 µL de lipofectamina RNAiMax para 12 pmol de siRNA e/ou miRNA, para obter um volume final de 80 µL/poço (64 µL de meio nas células + 16 µL tratamento). Foram então preparadas as misturas para a transfeção com OPTIMEM, siRNA e lipofectamina, sendo adicionados por esta ordem, homogeneizando-se muito bem e deixando incubar durante cerca de 20 minutos antes de se adicionarem as amostras às células. Posteriormente, colocaram-se as placas de cultura a incubar a 37 °C, durante 96 horas (Figura 7).

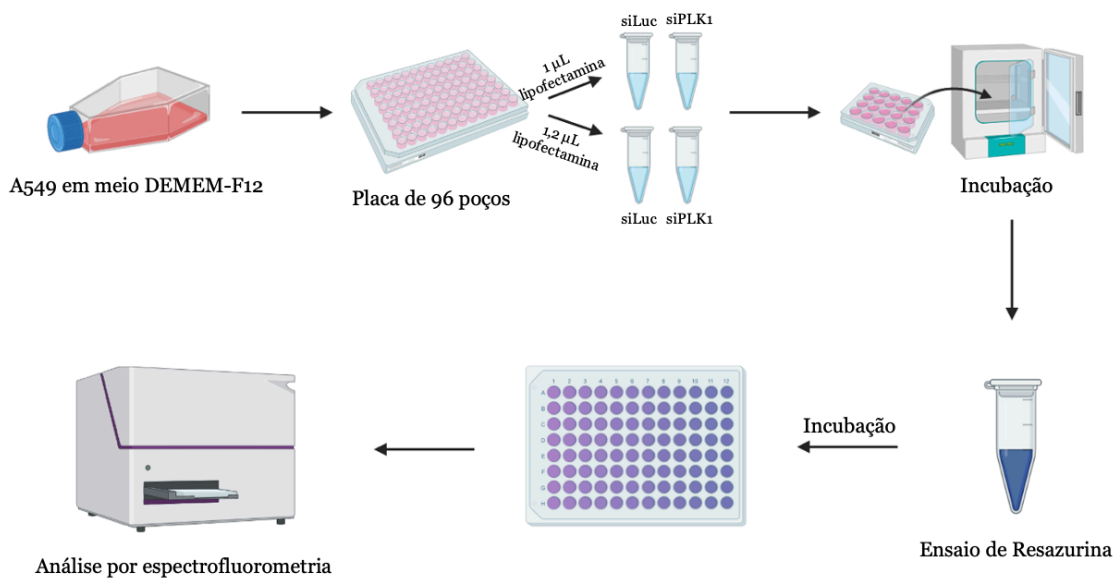


Figura 7 – Desenho experimental da transfeção da linha celular A549 com o siLUC e siPLK1, utilizando duas razões de lipofectamina, 1 µL e 1,2 µL.

Após alguns ensaios com as condições referidas anteriormente, foi estudado o efeito do miRNA-29, de cadeia simples, nesta mesma linha celular. Numa primeira abordagem, foram mantidas as condições estabelecidas para os estudos com siRNAs, isto é, cultura de 2000 células por poço com um período de incubação de 96 horas (Figura 8).

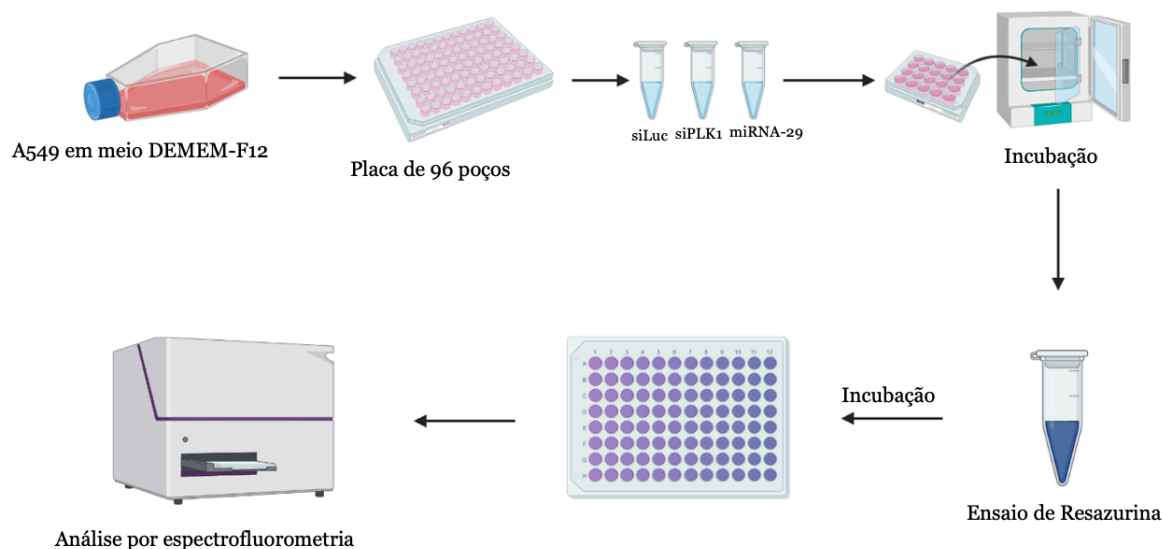


Figura 8 – Desenho experimental da transfecção da linha celular A549 utilizando o siLUC, siPLK1 e o miRNA-29.

### 3.4 Ensaio de redução da Resazurina

O ensaio de redução da resazurina baseia-se na redução intracelular de resazurina a resorufina em células metabolicamente ativas, por ação de enzimas mitocondriais ou microsossomais. Assim, a solução de resazurina é um indicador do metabolismo ativo em culturas celulares, permitindo-nos aferir sobre o grau de viabilidade celular ou número de células viáveis, diretamente relacionado com a atividade metabólica/mitocondrial<sup>[91]</sup>. O número de células viáveis ao fim de um tempo longo de incubação é proporcional ao crescimento celular, resultante do equilíbrio entre proliferação e morte celular que vão ocorrendo nesse espaço temporal.

A Resazurina é um corante azul, redutível a resorufina, que apresenta cor rosa (máximo de absorção a 600 nm) e fluorescência (excitação a 540-570 nm e emissão a 580-610 nm), enquanto a resazurina não apresenta fluorescência significativa no mesmo intervalo de comprimentos de onda e o seu máximo de absorção é a 570 nm – cor azul. A resazurina pode ser dissolvida em vários tampões fisiológicos, o que permite uma utilização direta em culturas celulares.

Para a preparação da solução mãe, o sal sódico de resazurina foi dissolvido em tampão salino de fosfato (PBS), sob agitação magnética e protegida da luz. Procedeu-se à sua filtração através de um filtro de acetato de celulose (0,22 µm) e armazenamento a -20 °C em alíquotas, protegidas da luz. Para aferir a concentração da solução stock, preparou-se uma amostra diluída (100x) em PBS e mediu-se a absorvência a 570 e 600 nm. A concentração de resazurina

oxidada ( $C_{ox}$ , Eq. 1) e reduzida ( $C_{red}$ , Eq. 2), bem como a porcentagem de resazurina reduzida ( $\%_{red}$ , Eq. 3) foram calculadas através dos coeficientes de extinção molar de cada uma das formas de resazurina.

$$C_{ox} (\mu M) = \frac{\varepsilon_{RED570nm} \times A_{600nm} - \varepsilon_{RED600nm} \times A_{570nm}}{\varepsilon_{OX600nm} \times \varepsilon_{RED570nm} - \varepsilon_{OX570nm} \times \varepsilon_{RED600nm}} \times 100 \times 10^6 \quad \text{Eq. 1}$$

$$C_{red} (\mu M) = \frac{\varepsilon_{OX600nm} \times A_{570nm} - \varepsilon_{OX570nm} \times A_{600nm}}{\varepsilon_{OX600nm} \times \varepsilon_{RED570nm} - \varepsilon_{OX570nm} \times \varepsilon_{RED600nm}} \times 100 \times 10^6 \quad \text{Eq. 2}$$

$$\%_{red} = \frac{C_{red}}{C_{red} + C_{ox}} \times 100 \quad \text{Eq. 3}$$

Onde,  $\varepsilon$  é o coeficiente de extinção molar da resazurina;  $A$  é a absorvência medida.

Tabela 3 – Coeficientes de extinção molar para as formas oxidada e reduzida da resazurina.

Comprimento de Onda	$\varepsilon$ resazurina reduzida ( $C_{red}$ )	$\varepsilon$ resazurina oxidada ( $C_{ox}$ )
570 nm	155677	80586
600 nm	14652	117216

O ensaio de resazurina realizou-se após o período de incubação pretendido para cada tratamento, iniciando-se pela aspiração completa do meio de cultura, adicionando-se, de seguida, 200  $\mu$ L de solução de resazurina em KRB (Krebs Ringer Buffer) a uma concentração de 50  $\mu$ M de resazurina por poço. Posteriormente, as placas incubaram a 37 °C e com 5% de CO<sub>2</sub>, durante 1 hora e 30 minutos a 2 horas. Finalizado o tempo de incubação, foi lida a fluorescência a 544 nm (excitação) e 590 nm (emissão).

Para o cálculo da concentração de resazurina oxidada e reduzida obtida nos ensaios realizados posteriormente, através da análise por espectrofotometria, foram utilizadas as equações referidas anteriormente, no entanto, foi feito o acerto das mesmas, uma vez que, não foi feita a diluição e o percurso ótico é inferior a 1 cm (aproximadamente 0,5 cm, originando um fator de 2), ( $C_{ox}$ , Eq. 4,  $C_{red}$ , Eq. 5,  $\%_{red}$ ).

$$C_{ox} (\mu M) = \frac{\varepsilon_{RED570nm} \times A_{600nm} - \varepsilon_{RED600nm} \times A_{570nm}}{\varepsilon_{OX600nm} \times \varepsilon_{RED570nm} - \varepsilon_{OX570nm} \times \varepsilon_{RED600nm}} \times 2 \times 10^6 \quad \text{Eq. 4}$$

$$C_{red} (\mu M) = \frac{\varepsilon_{OX600nm} \times A_{570nm} - \varepsilon_{OX570nm} \times A_{600nm}}{\varepsilon_{OX600nm} \times \varepsilon_{RED570nm} - \varepsilon_{OX570nm} \times \varepsilon_{RED600nm}} \times 2 \times 10^6 \quad \text{Eq. 5}$$

A percentagem de resazurina reduzida pelas células foi calculada através da Eq. 6, onde a %<sub>red</sub> corresponde à Eq. 3.

$$\text{Redução de Resazurina (\%)} = \%_{red} - \%_{red\ branco} \quad \text{Eq. 6}$$

O cálculo do crescimento celular a partir dos resultados obtidos após análise por espectrofluorimetria, foi feito através da subtração do branco, seguido da aplicação da Eq. 7.

$$\text{Crescimento celular (\%)} = \frac{\text{Valor de fluorescência}}{\text{Valor médio do controlo negativo}} \times 100 \quad \text{Eq. 7}$$

### **3.5. Análise estatística**

Ao longo deste estudo, os resultados foram apresentados em formato de gráfico, representando a média e os desvios-padrão dos replicados realizados. Os resultados obtidos relativos aos ensaios com o siLUC e siPLK1, com as duas razões de lipofectamina:siRNA (1 µL:12 pmol; e 1,2 µL:12 pmol) foram submetidos a análise de variância (Two-way ANOVA). Os resultados relativos ao miRNA-29 foram submetidos a análise de variância (One-Way ANOVA). Recorreu-se ao programa GraphPad Prism (versão 9.4.0) para a análise estatística realizada neste trabalho.

## 4. Resultados e Discussão

Cada vez mais, diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de desenvolver estratégias terapêuticas com miRNAs, uma vez que estes mostraram modular ativamente diversos processos celulares como a apoptose, controle do ciclo e proliferação celular, reparação do DNA e metabolismo, tornando-os assim relevantes no estudo de certos tipos de cancro. O miRNA-29 está descrito como sendo supressor de tumor em vários tipos de cancro, incluindo o cancro do pulmão. Este miRNA tem como alvo as DNMT3A e DNMT3B, que se encontram frequentemente reguladas positivamente no cancro de pulmão, estando por isso a sua presença associada a um mau prognóstico.

Assim, sendo o objetivo deste trabalho otimizar as condições de transfeção de uma linha celular de cancro do pulmão (A549) e avaliar o efeito do miRNA-29 no crescimento desta linha celular, o primeiro ensaio realizado foi para a definição das condições de transfeção. A linha celular A549 é uma das linhas celulares mais utilizadas nos estudos *in vitro* relacionados com a área do cancro do pulmão. Esta é uma linha celular de adenocarcinoma de cancro do pulmão humano. Diversos trabalhos, indicam que esta linha celular forma monocamadas confluentes com morfologia características do epitélio alveolar, sendo útil para estudar as contribuições metabólicas e de processamento de macromoléculas de células alveolares tipo II para os mecanismos de entrega de fármacos no epitélio pulmonar. Para além disso, são facilmente cultivadas sendo por isso a linha celular escolhida para este estudo<sup>[93,94]</sup>.

### 4.1 Otimização das condições de transfeção da linha celular A549

Inicialmente, foram realizados estudos semeando placas de 96 poços, sem tratamento, para conseguir obter a maior homogeneidade possível entre os poços, para posteriormente iniciar a transfeção desta linha celular. Este acabou por ser o principal desafio neste trabalho. Após este processo foram realizados diversos ensaios, variando o número de células, também sem tratamento, com períodos de incubação diferentes, com o objetivo de otimizar o processo de transfeção, definindo assim as melhores condições a utilizar para a linha celular A549. Assim, o objetivo inicial foi encontrar o melhor número de células, com o tempo de incubação mais adequado, determinado pela resposta ao ensaio de rezasurina, para posteriormente iniciar os procedimentos de transfeção, utilizando tanto os siRNAs como o miRNA-29. Tendo isso em vista, quando as células atingiam uma confluência de 70-80%, foram inicialmente semeadas 2000 e 2500 células com períodos de incubação de 72 e 96 horas, sem tratamento, e foi realizada a medição da fluorescência (Figura 9A) e da absorvência (Figura 9B), para se avaliar a uniformidade do número de células por poço na placa, a confluência obtida ao fim de cada tempo de incubação e o tempo de incubação da rezasurina necessário.

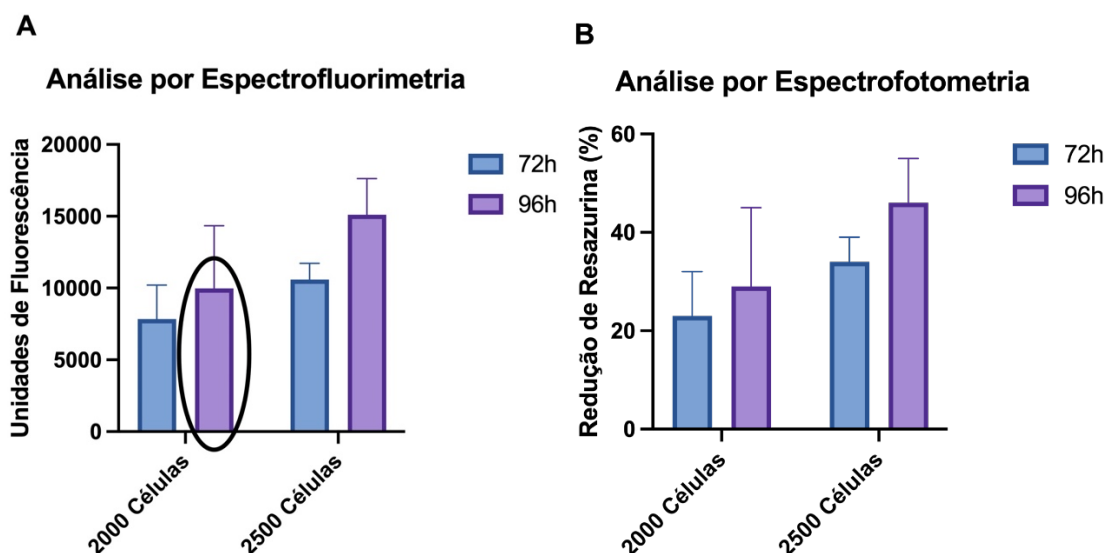


Figura 9 – Comparação do crescimento celular da linha celular A549, com base nos resultados obtidos por fluorescência e absorvência.

Foi comparado o crescimento da linha celular A549 em diferentes condições, nomeadamente com 2000 e 2500 células semeadas, com períodos de incubação de 72 e 96 horas. O círculo que rodeia a barra de 2000 células com um período de incubação de 96 horas representa a opção escolhida.

A variabilidade obtida para cada condição neste primeiro ensaio demonstra a necessidade de otimização da técnica da investigadora que realiza o ensaio, o que aconteceu posteriormente. Após diversas tentativas, e considerando os resultados mais reprodutíveis, foi estabelecido que para a linha celular A549, com incubação por um período total de 96 horas, a melhor condição seria a realização dos ensaios com um número inicial de 2000 células. Esta seleção resultou da observação ao microscópio do crescimento celular, considerando desejável que os poços de células se apresentassem quase confluentes, mas sem ter um número excessivo de células. Este tempo mais longo também permite ter um resultado mais evidente se o efeito for apenas na proliferação. Foi igualmente considerado que o tempo de incubação com resazurina deveria ser tal que os valores de fluorescência fossem aproximadamente 10000 unidades de fluorescência (Figura 9A), garantindo assim uma redução da resazurina por poço entre 30-50% (Figura 9B), de forma a não haver desvios à linearidade que ocorreriam se a metabolização da resazurina fosse excessiva. Neste caso, o ensaio com 2000 células e com um período de incubação de 72 horas, encontrava-se abaixo do valor esperado. Contrariamente, o ensaio com 2500 células com um período de incubação de 96 horas, já apresenta valores acima do esperado (>10000 unidades de fluorescência) (Figura 9A).

#### **4.2 Validação da transfeção da linha celular A549 com siRNAs complementares ao mRNA da Luciferase e PLK1**

Após o processo de otimização do número de células a serem plaqueadas, foram realizados estudos de transfeção com as condições definidas anteriormente. Assim, foram semeadas 2000

células, com um período de incubação de 96 horas, procedendo à transfeção das células com o siLUC e siPLK1. As placas foram analisadas por espectrofluorimetria e espectrofotometria.

O siLUC e siPLK1 são frequentemente utilizados conjuntamente, pois permitem verificar se ocorreu transfeção e se esta foi eficiente. A eficiência da transfeção é demonstrada pela inibição do crescimento celular, onde ocorre inibição da proliferação e morte celular, induzida pelo silenciamento de PLK1, uma proteína cinase de serina/treonina necessária na mitose, incluindo em células cancerígenas. A Luciferase é aqui utilizada como controlo negativo, pois não silencia nenhum gene expresso pelas células cancerígenas, uma vez que esta enzima está ausente nas células humanas, não causando toxicidade específica<sup>[95-97]</sup>.

A utilização destas duas técnicas, espectrofluorimetria e espectrofotometria, foi com o objetivo de perceber qual o tempo de incubação mais adequado e a diferença entre os valores de crescimento celular calculados para esta linha celular. A análise por espectrofluorimetria é mais sensível e direta. A análise por espectrofotometria permite perceber qual está a ser o desenvolvimento celular em cada poço (% de resazurina presente reduzida ao longo do tempo de incubação) e secundariamente o número relativo de células viáveis presentes (crescimento celular ao longo das 96 horas). Assim, foi verificado que os valores de crescimento celular calculados a partir da medição da fluorescência (Figura 10, A) e da absorvência (Figura 10, B) eram semelhantes, permitindo a partir daí utilizar apenas os valores da medição de fluorescência.

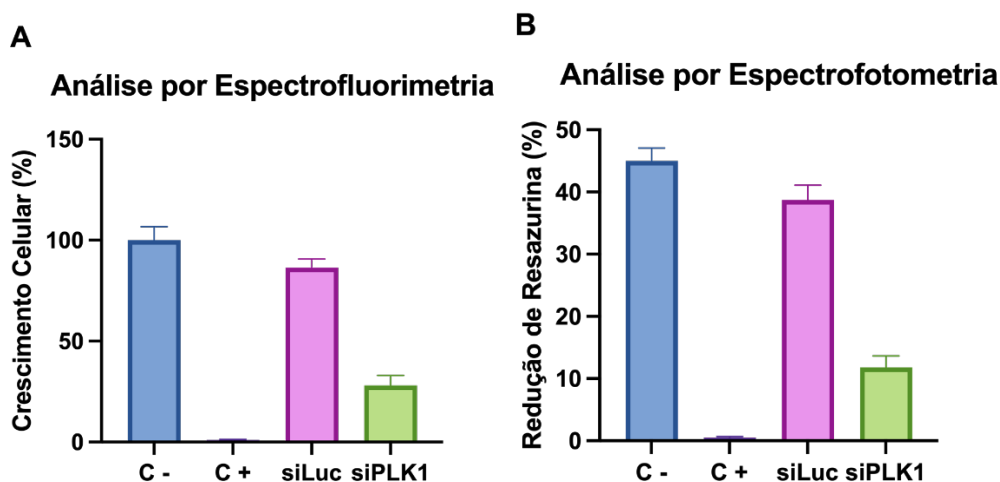


Figura 10 – Análise comparativa dos resultados obtidos por espectrofluorimetria (A) e espectrofotometria (B) em placas semeadas com 2000 células com um período de incubação de 96 horas.

Células não transfectadas foram usadas como controlos negativos para citotoxicidade (C-). Células tratadas com etanol 70% foram usadas como controlos positivos para citotoxicidade (C+). As células

foram transfetadas com 12 nM de siLUCiferase e siPLK1, pelo uso do sistema de transfeção comercial lipofectamina RNAiMAX (siLUC e siPLK1, respetivamente).

Como se pode observar na figura 10A, após a transfeção com siPLK1 verificou-se uma baixa viabilidade celular, resultados estes que já seriam esperados. Zhou e os seus colaboradores verificaram uma redução da viabilidade da linha celular A549 em relação aos controlos em pelo menos 70%, após 48 horas de transfeção com siPLK1<sup>[97]</sup>. Também Spänkuch-Schmitt e os seus colaboradores observaram uma redução de cerca de 70% da viabilidade celular após transfeção com o siPLK1<sup>[94]</sup>. Os resultados destes autores são concordantes com o que também foi verificado nos ensaios realizados. Contudo, O. Santos e os seus colaboradores, reportaram conseguir inibição de crescimento celular  $\geq 90\%$  com as condições descritas<sup>[98]</sup>. Após a transfeção das células com siLUC, verificamos a existência de uma toxicidade inespecífica na linha celular A549, ao contrário do que seria esperado. O siLUC é utilizado como controlo negativo uma vez que este não silencia nenhum gene expresso pelas células cancerígenas, no entanto, foi verificada uma ligeira diminuição da viabilidade com a utilização deste siRNA, para a qual não se conhece o motivo, o que indica efeitos inespecíficos que podem existir aleatoriamente com qualquer molécula de siRNA. Para evitar enviesamento de conclusões, deverão ser testados se possível, várias sequências controlo e contra o gene de interesse de futuro.

Após otimizadas as condições de transfeção com o siLUC e siPLK1, iniciaram-se os ensaios de otimização com duas proporções de lipofectamina:siRNA (1  $\mu$ L:12 pmol; e 1,2  $\mu$ L:12 pmol, Figura 11). A utilização de duas condições diferentes de lipofectamina teve como objetivo perceber se um pequeno acréscimo de lipofectamina iria apresentar alguma diferença significativa na eficiência da transfeção. Foi possível verificar que a utilização de maior quantidade de lipofectamina não representou uma melhoria na eficiência de transfeção. Da análise da figura 11, verifica-se que a transfeção das células com siPLK1, recorrendo a uma maior quantidade de lipofectamina (1,2  $\mu$ L) não originou uma menor viabilidade, comparativamente ao uso de uma quantidade inferior de lipofectamina (1  $\mu$ L). Desta forma, foi escolhida a razão lipofectamina:siRNA mais baixa para as experiências seguintes.

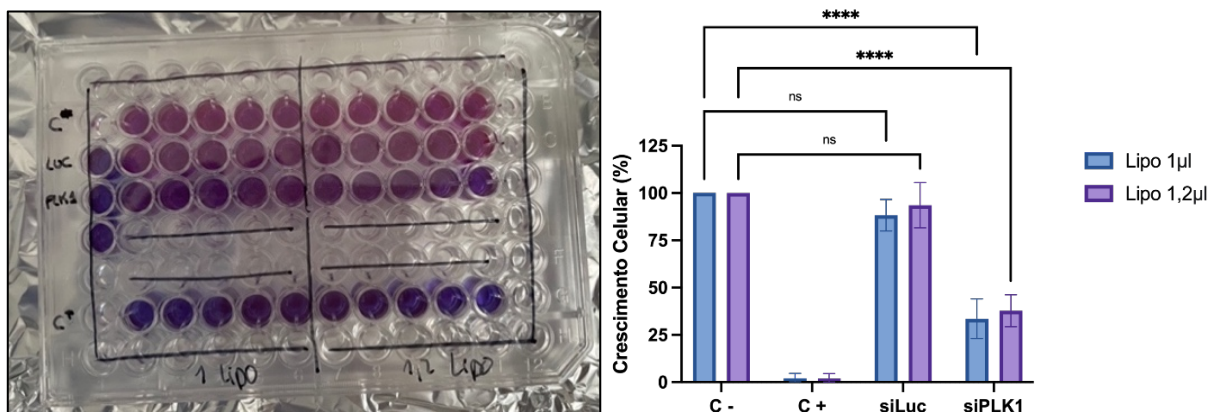


Figura 11 – Análise comparativa dos resultados obtidos após transfeção com o siLUC e o siPLK1, com 1 µL e 1,2 µL de lipofectamina.

Células não transfetadas foram usadas como controlo negativo para citotoxicidade (C-). Células tratadas com etanol 70% foram usadas como controlo positivo para citotoxicidade (C+). Células transfetadas com 12 nM de siLUCiferase e siPLK1, pelo uso do sistema de transfeção comercial lipofectamina RNAiMAX. Two-way ANOVA seguido por teste de Šídák's foi usado para a análise estatística relativamente ao controlo (células não transfetadas). Os resultados são considerados estatisticamente significativos quando \*\*\*\*  $p < 0,001$ . Os gráficos de barras representam médias  $\pm$  SEM para um  $n \geq 3$ .

#### 4.3 Avaliação do crescimento celular após transfeção com miRNA-29

Liu e os seus colaboradores, verificaram que o nível de expressão do miRNA-29 era significativamente menor em cancro do pulmão comparativamente à expressão em células do pulmão saudáveis. Observaram ainda que a expressão do miRNA-29 foi menor em tecidos de cancro do pulmão em estádios III e IV do que em estádios I e II, indicando que a expressão do miRNA-29 foi significativamente diminuída em estádios mais avançados de cancro do pulmão<sup>[23]</sup>. Deste modo, o uso deste miRNA e o restabelecimento dos seus níveis de expressão, poderá ser vista como bastante promissora como abordagem terapêutica. Após vários ensaios efetuados com as condições descritas anteriormente, foi então, por fim, estudado o efeito do miRNA-29. As condições de transfeção usadas foram ligeiramente diferentes das estabelecidas inicialmente, sendo que, foram realizadas três condições diferentes: 1) 2000 células por poço com um período de incubação de 96 horas, e 1 hora e 30 minutos de incubação a 37 °C após adição de Resazurina (Figura 12, A); 2) 1500 células por poço com um período de incubação de 96 horas, e 1 hora e 30 minutos de incubação a 37 °C após adição de Resazurina (Figura 12, B) e, 3) 1500 células por poço com um período de incubação de 96 horas, e 1 hora de incubação a 37 °C após adição de Resazurina (Figura 12, C). Estas variações foram realizadas a fim de perceber quais poderiam ser mais adequadas à análise do efeito da transfeção das células com o miRNA-29.

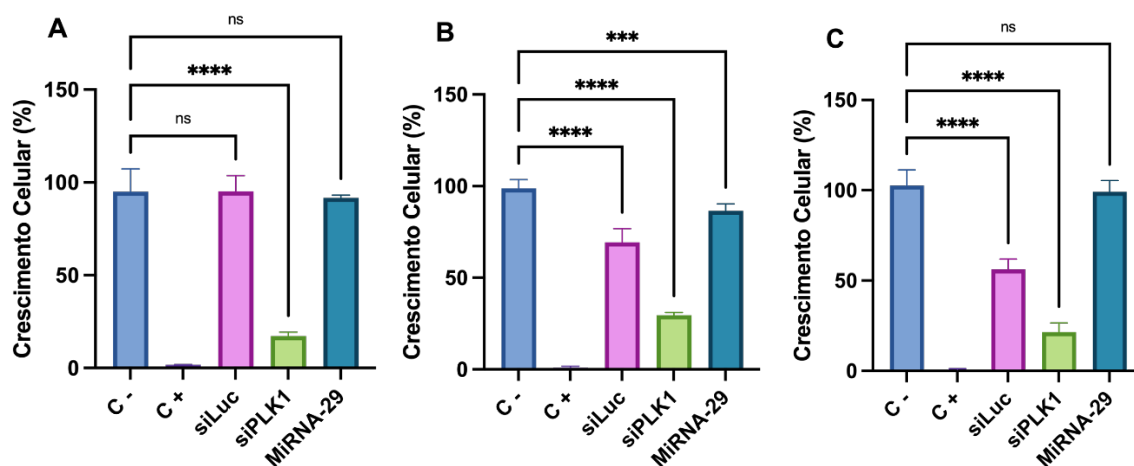


Figura 12 – Análise comparativa do crescimento celular após transfeção com o miRNA-29.

Células não transfetadas foram usadas como controlo negativo para citotoxicidade (C-). Células tratadas com etanol 70% foram usadas como controlo positivo para citotoxicidade (C+). As células foram transfetadas com 12 nM de siLuciferase, siPLK1 e miRNA-29, pelo uso do sistema de transfeção comercial lipofectamina RNAiMAX (siLUC e siPLK1, respetivamente) sendo realizado três condições de transfeção diferentes. One-wayANOVA seguido por teste de Dunnett's foi usado para a análise estatística relativamente ao controlo (células não transfetadas). Os resultados são considerados estatisticamente significativos quando \*\*\*  $p = 0,0009$ , \*\*\*\*  $p < 0,001$ .

Apesar da variabilidade entre os ensaios, a diferença dos resultados obtidos após transfeção com o miRNA-29 não foram estatisticamente significativas. O crescimento das células tratadas com o miRNA-29 foi muito semelhante ao controlo de células não tratadas. A semelhança entre estes resultados permite perceber que a utilização do miRNA-29, de forma isolada, na linha celular A549 nas condições que foram testadas, não provoca nem inibição da proliferação, nem apoptose. No entanto, alguns trabalhos da literatura indicam que pode ocorrer uma diminuição da viabilidade/crescimento celular após transfeção com miRNA-29. Fabbri e os seus colaboradores, verificaram uma diminuição da viabilidade celular em cerca de 30% após 48 horas e 40% após 72 horas da transfeção da linha celular A549 com miRNA-29. Estes autores verificaram ainda que estes resultados poderiam ser melhorados em combinação com Decitabina<sup>1</sup>, sugerindo que ao utilizar esta combinação, a via das DNMTs seria bloqueada, apresentado resultados mais robustos<sup>[22]</sup>. Lin e os seus colaboradores, para além de verificarem que o miRNA-29 se encontrava regulado negativamente no cancro do pulmão, observaram

<sup>1</sup>Decitabina é um análogo desoxinucleótido da citidina que inibe seletivamente as DNA metiltransferases em doses reduzidas, resultado em hipometilação de promotores do gene o que pode originar reativação de genes de supressão tumoral, indução de diferenciação celular ou senescência celular, seguida por morte programada<sup>[104]</sup>.

ainda que a sua sobre-expressão inibia a proliferação e migração de células de cancro do pulmão, *in vitro*<sup>[99]</sup>. Estes autores, avaliaram ainda, o efeito do miRNA-29, *in vivo*, e os resultados indicaram que a sua transferência para as células inibiu acentuadamente o crescimento do tumor do pulmão. Corroborando estes estudos anteriormente descritos, Wang e seus colaboradores, verificaram que os níveis de expressão de miRNA-29 eram inferiores em tecidos de CPNPC em comparação aos tecidos normais. Observaram ainda, uma diminuição da proliferação celular, migração e invasão das células cancerígenas<sup>[100]</sup>. Assim, diversos estudos mostram que o miRNA-29 se encontra regulado negativamente no cancro do pulmão e que a sobre-expressão do miRNA-29 inibe a proliferação e a migração de células do cancro do pulmão, *in vitro*. Estes dados não estão concordantes com os resultados obtidos no presente trabalho, uma vez que, por si só, o miRNA-29 não teve efeito na linha celular A549 nas condições de trabalho realizadas. Alguns aspetos que poderiam ser explorados estariam relacionados com a concentração de miRNA usado e/ou com o facto de o miRNA utilizado ser de cadeia simples ou duplex, uma vez que poderão influenciar a eficácia da transfecção e a ação do miRNA no silenciamento das DNMTs. Deste modo, e dado que na literatura há indicadores da diminuição da viabilidade da linha celular A549 após transfecção com miRNA-29, será importante em trabalhos futuros verificar o efeito deste miRNA nos níveis de expressão de mRNA das DNMTs por transcrição reversa seguido de PCR quantitativo em tempo real (RT-qPCR). De facto, é possível que o miRNA não tenha entrado eficazmente nas células, o que poderá ter ocorrido devido à estrutura dos miRNAs ser diferente da dos siRNAs. Uma vez que o miRNA-29 por si só não provocou toxicidade, pode não ter atingido níveis suficientes nas células. A avaliação das DNMTs permitiria concluir se a transfecção ocorreu.

Como mencionado, diversos estudos têm vindo a ser realizados com o objetivo de encontrar uma estratégia terapêutica eficaz para o tratamento do cancro do pulmão. Uma vez que já se provou que o miRNA-29 pode atuar como um gene supressor de tumor em vários tipos de cancro, para além da sua utilização isolada, têm vindo também a ser realizados estudos em que o miRNA-29 pode ser combinado com fármacos usados habitualmente no tratamento do cancro do pulmão, mas que por si só não têm o efeito desejado. Deste modo, alguns trabalhos revelaram que a suscetibilidade celular quando é utilizada a combinação do miRNA-29 com a Cisplatina na linha celular A549 pode ser maior, facilitando a ação anti-tumoral. A Cisplatina é um fármaco utilizado há várias décadas para o tratamento do cancro do pulmão, que pode melhorar muito o prognóstico do utente; no entanto esta doença continua a apresentar uma baixa taxa de sobrevivência<sup>[101]</sup>. Chen e os seus colaboradores, descreveram que miRNAs poderiam regular a sensibilidade à Cisplatina e fornecer um método de tratamento potencial para a resistência à Cisplatina. Os seus resultados revelaram que a sobre-expressão do miRNA-29 aumentou a sensibilidade das linhas celulares<sup>[102]</sup>. Paralelamente, níveis reduzidos de

expressão de miRNA-29 foram observados na linha celular A549 resistente à Cisplatina e a expressão aumentada de miRNA-29 aumentou a inibição da proliferação induzida pela Cisplatina nesta linha celular. Estes dados indicam que a expressão do miRNA-29 pode estar envolvida no desenvolvimento da resistência à Cisplatina. Yang e os seus colaboradores, descobriram que o miRNA-29 regula negativamente a expressão da proteína B da Síndrome de Cockayne (CSB), que tem efeito na apoptose e sensibilidade de células do cancro do pulmão. Assim verificaram que o silenciamento de CSB, induz a apoptose e aumenta a sensibilidade das células de cancro do pulmão à Cisplatina e Carboplatina<sup>2</sup> [103]. Liu e os seus colaboradores, verificaram também que o miRNA-29 sensibiliza células de cancro do pulmão à Cisplatina. Nesse trabalho, indicaram que a combinação de miRNA-29 com Cisplatina induziu significativamente a apoptose celular, e deste modo, os seus resultados indicam que o miRNA-29 torna as células de cancro do pulmão mais sensíveis ao tratamento com Cisplatina e que a sua combinação promove o efeito apoptótico por direcionamento da NRAS<sup>[23]</sup>. Por fim, Sun e os seus colaboradores, avaliaram a expressão do miRNA-29 em 130 utentes e em linhagens de células de cancro do pulmão tratadas com Cisplatina. Verificaram que a expressão do miRNA-29 diminuiu em 77% dos utentes com cancro do pulmão. Observaram ainda que com uso de um tratamento com Cisplatina aumentava a expressão do miRNA-29 e diminuía a expressão do seu alvo oncogénico. Analisaram também que níveis mais altos de miRNA-29 mostraram uma sobrevida livre de doença mais longa e em utentes que tiveram recorrência de cancro após quimioterapia com Cisplatina exibiram um nível mais baixo de expressão de miRNA-29, sugerindo assim, que a ativação do miRNA-29 pode contribuir para a eficiência quimioterapêutica da Cisplatina<sup>[25]</sup>. Assim, mostraram que a expressão forçada do miRNA-29 aumentou a sensibilidade à Cisplatina nas células de cancro do pulmão, enquanto a supressão do miRNA-29 levou à resistência da Cisplatina.

Uma vez que diversos estudos confirmam que a utilização do miRNA-29 em conjunto com a Cisplatina apresenta resultados promissores, esta será uma estratégia promissora a ser investigada.

---

<sup>2</sup>Carboplatina – Fármaco que pertence a um grupo de medicamentos conhecidos por compostos de coordenação de platina, que são utilizados para tratar o cancro. É utilizado no cancro do pulmão e no cancro avançado do ovário<sup>[105]</sup>.

## 5. Conclusão e perspectivas futuras

O RNA ao longo dos anos passou de um simples intermediário entre o DNA e as proteínas, a ser considerado uma molécula versátil e fundamental na regulação da expressão gênica e no controlo de inúmeros processos celulares. Os miRNAs estão envolvidos na origem e progressão de doenças, emergindo também como interessantes produtos biofarmacêuticos a serem desenvolvidos. Devido ao seu enorme potencial, os miRNAs têm sido cada vez mais estudados no âmbito do desenvolvimento de tratamentos inovadores, nomeadamente na área do cancro. No entanto, percebeu-se que a obtenção de miRNAs não era tão simples quanto se pensava inicialmente, destacando assim a necessidade de desenvolver tecnologias eficientes para produção e purificação de miRNAs. Adicionalmente, a sua aplicação é limitada por falta de disponibilidade de um sistema de entrega eficiente, que entregue o miRNA de forma estável preferencialmente com seletividade para as células cancerígenas. O primeiro passo no desenvolvimento destes sistemas é, contudo, a validação do efeito esperado nos modelos a utilizar no seu desenvolvimento.

Após a realização de vários ensaios na tentativa de confirmar o efeito do miRNA-29 na linha celular A549, os resultados obtidos não corresponderam ao esperado, uma vez que não se verificou a apoptose ou inibição da proliferação pretendida com a utilização do miRNA-29. Assim, há necessidade de realizar novos estudos, para perceber se estava a ocorrer transfeção e se é necessário alterar as condições de trabalho escolhidas, uma vez que podem não ser as mais eficazes. Com este objetivo, será essencial verificar a internalização de miRNAs marcados pelas células por microscopia de fluorescência e avaliar a expressão das DNMT3A e DNMT3B por RT-qPCR, uma vez que, só assim poderíamos perceber se as condições escolhidas seriam as mais indicadas para a transfeção com miRNAs. Adicionalmente, de uma forma mais específica, será interessante comparar a eficiência do miRNA-29 e do seu precursor, o pré-miRNA-29, no silenciamento das DNMT3A e DNMT3B por RT-qPCR.

Se se vier a confirmar que a utilização do miRNA-29 de forma isolada não tem qualquer influência na viabilidade e proliferação desta linha celular, uma vez que existem vários estudos que mostram que o miRNA-29 pode afetar a sensibilidade das linhas celulares de cancro do pulmão à Cisplatina quando utilizados em combinação, seria também interessante confirmar se existe um efeito sinérgico no uso deste miRNA e/ou pré-miRNA com a Cisplatina.

Apesar dos vários desafios com a utilização dos miRNAs no cancro, os avanços nestes estudos são de extrema importância, uma vez que o cancro representa uma das maiores causas de morte em todo o mundo e é essencial descobrir estratégias terapêuticas inovadoras que possibilitem o tratamento desta patologia.

## 6. Referências

- [1] H. Sung *et al.*, “Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, May 2021, doi: 10.3322/CAAC.21660.
- [2] “Sociedade Portuguesa de Pneumologia - SPP.” <https://www.sppneumologia.pt/noticias/cancro-do-pulmao-e-o-tumor-com-maior-mortalidade-sociedade-portuguesa-de-pneumologia-apela-a-criacao-de-um-programa-de-rastreio-nacional->.
- [3] K. Jenei *et al.*, “Cancer medicines on the WHO Model List of Essential Medicines: processes, challenges, and a way forward,” *Lancet Glob. Heal.*, Sep. 2022, doi: 10.1016/S2214-109X(22)00376-X.
- [4] “Perguntas Frequentes do Utente com Cancro do Pulmão,” [Online]. Available: [https://www.sppneumologia.pt/uploads/subcanais\\_conteudos\\_ficheiros/21.pdf](https://www.sppneumologia.pt/uploads/subcanais_conteudos_ficheiros/21.pdf).
- [5] “Apoio ao utente - Cancro do Pulmão.” <https://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/apoio-ao-utente/cancro-do-pulmao#159>.
- [6] “Cancro do Pulmão: o que é, sintomas e tratamento | CUF.” <https://www.cuf.pt/saude-a-z/cancro-do-pulmao>.
- [7] “Cancro do pulmão - European Lung Foundation.” <https://europeanlung.org/pt-pt/information-hub/lung-conditions/cancro-do-pulmao/>.
- [8] “Cancro do Pulmão: Liga Portuguesa Contra o Cancro.” <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-do-pulmao/>.
- [9] J. D. Minna, J. A. Roth, and A. F. Gazdar, “Focus on lung cancer,” *Cancer Cell*, vol. 1, no. 1, pp. 49–52, Feb. 2002, doi: 10.1016/S1535-6108(02)00027-2.
- [10] “Sociedade Portuguesa de Pneumologia - SPP.” <https://www.sppneumologia.pt/saude-publica/cancro-do-pulmao/existem-varios-tipos-de-cancro-do-pulmao>.
- [11] “Cancro do Pulmão: a pneumologista responde | CUF.” <https://www.cuf.pt/mais-saude/cancro-do-pulmao-pneumologista-responde>.

- [12] “Efeitos Secundários - Cancro do Pulmão: Liga Portuguesa Contra o Cancro.” <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-do-pulmao-efeitos-secundarios/>.
- [13] M. Tang, W. Xu, Q. Wang, W. Xiao, and R. Xu, “Potential of DNMT and its Epigenetic Regulation for Lung Cancer Therapy,” *Curr. Genomics*, vol. 10, no. 5, p. 336, Aug. 2009, doi: 10.2174/138920209788920994.
- [14] P. H. Hoang and M. T. Landi, “DNA Methylation in Lung Cancer: Mechanisms and Associations with Histological Subtypes, Molecular Alterations, and Major Epidemiological Factors,” *Cancers 2022, Vol. 14, Page 961*, vol. 14, no. 4, p. 961, Feb. 2022, doi: 10.3390/CANCERS14040961.
- [15] R. Liang, X. Li, W. Li, X. Zhu, and C. Li, “DNA methylation in lung cancer patients: Opening a ‘window of life’ under precision medicine,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 144, p. 112202, Dec. 2021, doi: 10.1016/J.BIOPHA.2021.112202.
- [16] B. Jin and K. D. Robertson, “DNA Methyltransferases (DNMTs), DNA Damage Repair, and Cancer,” *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 754, p. 3, 2013, doi: 10.1007/978-1-4419-9967-2\_1.
- [17] H. Gujar, D. J. Weisenberger, and G. Liang, “The Roles of Human DNA Methyltransferases and Their Isoforms in Shaping the Epigenome,” *Genes (Basel)*, vol. 10, no. 2, Feb. 2019, doi: 10.3390/GENES10020172.
- [18] W. Zhang and J. Xu, “DNA methyltransferases and their roles in tumorigenesis,” *Biomark. Res.*, vol. 5, no. 1, pp. 1–8, Jan. 2017, doi: 10.1186/S40364-017-0081-Z/FIGURES/2.
- [19] D. Subramaniam, R. Thombre, A. Dhar, and S. Anant, “DNA methyltransferases: A novel target for prevention and therapy,” *Front. Oncol.*, vol. 4 MAY, p. 80, 2014, doi: 10.3389/FONC.2014.00080/BIBTEX.
- [20] P. Liu *et al.*, “Emerging role of different DNA methyltransferases in the pathogenesis of cancer,” *Front. Pharmacol.*, vol. 13, p. 3271, Aug. 2022, doi: 10.3389/FPHAR.2022.958146/BIBTEX.
- [21] J. L. Medina-Franco, J. Yoo, and A. Dueñas-González, “DNA Methyltransferase Inhibitors for Cancer Therapy,” *Epigenetic Technol. Appl.*, pp. 265–290, Jan. 2015, doi: 10.1016/B978-0-12-801080-8.00013-2.

- [22] M. Fabbri *et al.*, “MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 104, no. 40, pp. 15805–15810, Oct. 2007, doi: 10.1073/PNAS.0707628104.
- [23] X. Liu, X. Lv, Q. Yang, H. Jin, W. Zhou, and Q. Fan, “MicroRNA-29a functions as a tumor suppressor and increases cisplatin sensitivity by targeting NRAS in lung cancer,” *Technol. Cancer Res. Treat.*, vol. 17, Jan. 2018, doi: 10.1177/1533033818758905.
- [24] C. Berardo, V. Siciliano, L. G. Di Pasqua, P. Richelmi, M. Vairetti, and A. Ferrigno, “Comparison between Lipofectamine RNAiMAX and GenMute transfection agents in two cellular models of human hepatoma,” *Eur. J. Histochem.*, vol. 63, no. 3, pp. 189–194, Aug. 2019, doi: 10.4081/EJH.2019.3048.
- [25] D. M. Sun *et al.*, “MiR-29c reduces the cisplatin resistance of non-small cell lung cancer cells by negatively regulating the PI3K/Akt pathway,” *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-26381-w.
- [26] L.-A. MacFarlane and P. R. Murphy, “MicroRNA: Biogenesis, Function and Role in Cancer,” *Curr. Genomics*, vol. 11, no. 7, p. 537, Dec. 2010, doi: 10.2174/138920210793175895.
- [27] J. O’Brien, H. Hayder, Y. Zayed, and C. Peng, “Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation,” *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 9, no. AUG, p. 402, Aug. 2018, doi: 10.3389/FENDO.2018.00402.
- [28] B. Baptista, M. Riscado, J. A. Queiroz, C. Pichon, and F. Sousa, “Non-coding RNAs: Emerging from the discovery to therapeutic applications,” *Biochemical Pharmacology*. Elsevier Inc., 2021, doi: 10.1016/j.bcp.2021.114469.
- [29] J. A. Broderick and P. D. Zamore, “microRNA Therapeutics,” *Gene Ther.*, vol. 18, no. 12, p. 1104, Dec. 2011, doi: 10.1038/GT.2011.50.
- [30] L. Du and A. Pertsemliadis, “Cancer and neurodegenerative disorders: pathogenic convergence through microRNA regulation,” *J. Mol. Cell Biol.*, vol. 3, no. 3, p. 176, Jun. 2011, doi: 10.1093/JMCB/MJQ058.
- [31] P. T. B. Ho, I. M. Clark, and L. T. T. Le, “MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 13, Jul. 2022, doi: 10.3390/IJMS23137167.
- [32] G. Yang, W. Zhang, C. Yu, J. Ren, and Z. An, “MicroRNA let-7: Regulation, single

- nucleotide polymorphism, and therapy in lung cancer,” *J. Cancer Res. Ther.*, vol. 11, no. 5, p. 1, Jan. 2015, doi: 10.4103/0973-1482.163830.
- [33] B. Zhao *et al.*, “MicroRNA let-7c inhibits migration and invasion of human non-small cell lung cancer by targeting ITGB3 and MAP4K3,” *Cancer Lett.*, vol. 342, no. 1, pp. 43–51, Jan. 2014, doi: 10.1016/J.CANLET.2013.08.030.
- [34] M. Tan, J. Wu, and Y. Cai, “Suppression of Wnt signaling by the miR-29 family is mediated by demethylation of WIF-1 in non-small-cell lung cancer,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 438, no. 4, pp. 673–679, Sep. 2013, doi: 10.1016/J.BBRC.2013.07.123.
- [35] N. Okada *et al.*, “A positive feedback between p53 and miR-34 miRNAs mediates tumor suppression,” *Genes Dev.*, vol. 28, no. 5, pp. 438–450, Mar. 2014, doi: 10.1101/GAD.233585.113.
- [36] H. Feng, F. Ge, L. Du, Z. Zhang, and D. Liu, “MiR-34b-3p represses cell proliferation, cell cycle progression and cell apoptosis in non-small-cell lung cancer (NSCLC) by targeting CDK4,” *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 23, no. 8, pp. 5282–5291, Aug. 2019, doi: 10.1111/JCMM.14404.
- [37] S. Hahn, R. Jackstadt, H. Siemens, S. Hüntten, and H. Hermeking, “SNAIL and miR-34a feed-forward regulation of ZNF281/ZBP99 promotes epithelial–mesenchymal transition,” *EMBO J.*, vol. 32, no. 23, pp. 3079–3095, Nov. 2013, doi: 10.1038/EMBOJ.2013.236.
- [38] N. H. Kim *et al.*, “A p53/miRNA-34 axis regulates Snail1-dependent cancer cell epithelial–mesenchymal transition,” *J. Cell Biol.*, vol. 195, no. 3, pp. 417–433, Oct. 2011, doi: 10.1083/JCB.201103097.
- [39] M. A. Cortez *et al.*, “PDL1 Regulation by p53 via miR-34,” *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 108, no. 1, p. 303, Jan. 2016, doi: 10.1093/JNCI/DJV303.
- [40] X. Zhang *et al.*, “MiR-101-3p inhibits the growth and metastasis of non-small cell lung cancer through blocking PI3K/AKT signal pathway by targeting MALAT-1,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 93, pp. 1065–1073, Sep. 2017, doi: 10.1016/J.BIOPHA.2017.07.005.
- [41] J. Li, H. Wang, H. Ke, and S. Ni, “MiR-129 regulates MMP9 to control metastasis of non-

- small cell lung cancer,” *Tumour Biol.*, vol. 36, no. 8, pp. 5785–5790, Aug. 2015, doi: 10.1007/S13277-015-3247-Z.
- [42] Q. Qin, F. Wei, Z. Jianbo, and B. Li, “MiR-134 suppresses the migration and invasion of non-small cell lung cancer by targeting ITGB1,” *Oncol. Rep.*, vol. 37, no. 2, pp. 823–830, Feb. 2017, doi: 10.3892/OR.2017.5350/HTML.
- [43] Q. Qin, F. Wei, J. Zhang, X. Wang, and B. Li, “miR-134 inhibits non-small cell lung cancer growth by targeting the epidermal growth factor receptor,” *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 20, no. 10, pp. 1974–1983, Oct. 2016, doi: 10.1111/JCMM.12889.
- [44] Z. Ye *et al.*, “miR-138 suppresses the proliferation, metastasis and autophagy of non-small cell lung cancer by targeting Sirt1,” *Oncol. Rep.*, vol. 37, no. 6, p. 3244, Jun. 2017, doi: 10.3892/OR.2017.5619.
- [45] H. Zhang *et al.*, “MiR-138 inhibits tumor growth through repression of EZH2 in non-small cell lung cancer,” *Cell. Physiol. Biochem.*, vol. 31, no. 1, pp. 56–65, 2013, doi: 10.1159/000343349.
- [46] J. Li *et al.*, “MiR-138 inhibits cell proliferation and reverses epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer cells by targeting GIT1 and SEMA4C,” *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 19, no. 12, pp. 2793–2805, Dec. 2015, doi: 10.1111/JCMM.12666.
- [47] K. Watanabe *et al.*, “Histone methylation-mediated silencing of miR-139 enhances invasion of non-small-cell lung cancer,” *Cancer Med.*, vol. 4, no. 10, p. 1573, Oct. 2015, doi: 10.1002/CAM4.505.
- [48] X. Shen *et al.*, “MicroRNA-145 Inhibits Cell Migration and Invasion in Colorectal Cancer by Targeting TWIST,” *Onco. Targets. Ther.*, vol. 12, p. 10799, 2019, doi: 10.2147/OTT.S216147.
- [49] L. Zhang, H. Quan, S. Wang, X. H. Li, and X. Che, “MiR-183 promotes growth of non-small cell lung cancer cells through FoxO1 inhibition,” *Tumour Biol.*, vol. 36, no. 10, pp. 8121–8126, Sep. 2015, doi: 10.1007/S13277-015-3550-8.
- [50] J. Cai *et al.*, “MiR-186 downregulation correlates with poor survival in lung adenocarcinoma, where it interferes with cell-cycle regulation,” *Cancer Res.*, vol. 73, no. 2, pp. 756–766, 2013, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2651.
- [51] T. Huang *et al.*, “MicroRNA-186 suppresses cell proliferation and metastasis through

- targeting MAP3K2 in non-small cell lung cancer,” *Int. J. Oncol.*, vol. 49, no. 4, pp. 1437–1444, Oct. 2016, doi: 10.3892/IJO.2016.3637.
- [52] M. Mao, Z. Wu, and J. Chen, “MicroRNA-187-5p suppresses cancer cell progression in non-small cell lung cancer (NSCLC) through down-regulation of CYP1B1,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 478, no. 2, pp. 649–655, Sep. 2016, doi: 10.1016/J.BBRC.2016.08.001.
- [53] L. Chen *et al.*, “Metastasis is regulated via microRNA-200/ZEB1 axis control of tumour cell PD-L1 expression and intratumoral immunosuppression,” *Nat. Commun.*, vol. 5, Oct. 2014, doi: 10.1038/NCOMMS6241.
- [54] C. V. Pecot *et al.*, “Tumour angiogenesis regulation by the miR-200 family,” *Nat. Commun.*, vol. 4, Sep. 2013, doi: 10.1038/NCOMMS3427.
- [55] D. H. Peng *et al.*, “ZEB1 suppression sensitizes KRAS mutant cancers to MEK inhibition by an IL17RD-dependent mechanism,” *Sci. Transl. Med.*, vol. 11, no. 483, Mar. 2019, doi: 10.1126/SCITRANSLMED.AAQ1238/SUPPL\_FILE/AAQ1238\_SM.PDF.
- [56] E. J. Kim *et al.*, “QKI, a miR-200 target gene, suppresses epithelial-to-mesenchymal transition and tumor growth,” *Int. J. Cancer*, vol. 145, no. 6, pp. 1585–1595, Sep. 2019, doi: 10.1002/IJC.32372.
- [57] S. T. Kundu *et al.*, “The miR-200 family and the miR-183~96~182 cluster target Foxf2 to inhibit invasion and metastasis in lung cancers,” *Oncogene 2016 352*, vol. 35, no. 2, pp. 173–186, Mar. 2015, doi: 10.1038/onc.2015.71.
- [58] D. H. Peng *et al.*, “ZEB1 induces LOXL2-mediated collagen stabilization and deposition in the extracellular matrix to drive lung cancer invasion and metastasis,” *Oncogene 2017 3614*, vol. 36, no. 14, pp. 1925–1938, Oct. 2016, doi: 10.1038/onc.2016.358.
- [59] T. Tang *et al.*, “MicroRNA-212 functions as a tumor-suppressor in human non-small cell lung cancer by targeting SOX4,” *Oncol. Rep.*, vol. 38, no. 4, pp. 2243–2250, Oct. 2017, doi: 10.3892/OR.2017.5885.
- [60] C. Zhang, S. Ge, C. Hu, N. Yang, and J. Zhang, “MiRNA-218, a new regulator of HMGB1, suppresses cell migration and invasion in non-small cell lung cancer,” *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*, vol. 45, no. 12, pp. 1055–1061, 2013, doi: 10.1093/ABBS/GMT109.

- [61] Y. Yang *et al.*, “MicroRNA-218 functions as a tumor suppressor in lung cancer by targeting IL-6/STAT3 and negatively correlates with poor prognosis,” *Mol. Cancer*, vol. 16, no. 1, pp. 1–13, Aug. 2017, doi: 10.1186/S12943-017-0710-Z/FIGURES/7.
- [62] Z. M. Shi *et al.*, “Downregulation of miR-218 contributes to epithelial–mesenchymal transition and tumor metastasis in lung cancer by targeting Slug/ZEB2 signaling,” *Oncogene* 2017 3618, vol. 36, no. 18, pp. 2577–2588, Feb. 2017, doi: 10.1038/onc.2016.414.
- [63] W. Luo *et al.*, “MicroRNA-449a Is Downregulated in Non-Small Cell Lung Cancer and Inhibits Migration and Invasion by Targeting c-Met,” *PLoS One*, vol. 8, no. 5, p. e64759, May 2013, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0064759.
- [64] R. Wang, Z. X. Wang, J. S. Yang, X. Pan, W. De, and L. B. Chen, “MicroRNA-451 functions as a tumor suppressor in human non-small cell lung cancer by targeting ras-related protein 14 (RAB14),” *Oncogene*, vol. 30, no. 23, pp. 2644–2658, Jun. 2011, doi: 10.1038/ONC.2010.642.
- [65] S. A. Jasim, H. Abdulhadi Omeir, and A. H. Al-Marzoqi, “The role of miRNA-571 and miRNA-559 in lung cancer by affecting the expression of genes associated with the ErbB signaling pathway,” *Gene Reports*, vol. 26, p. 101436, Mar. 2022, doi: 10.1016/J.GENREP.2021.101436.
- [66] C. C. Sun *et al.*, “The Novel miR-9600 Suppresses Tumor Progression and Promotes Paclitaxel Sensitivity in Non–small-cell Lung Cancer Through Altering STAT3 Expression,” *Mol. Ther. Nucleic Acids*, vol. 5, no. 11, p. e387, 2016, doi: 10.1038/MTNA.2016.96.
- [67] X. Xue *et al.*, “MiR-21 and MiR-155 promote non-small cell lung cancer progression by downregulating SOCS1, SOCS6, and PTEN,” *Oncotarget*, vol. 7, no. 51, p. 84508, Dec. 2016, doi: 10.18632/ONCOTARGET.13022.
- [68] K. Van Roosbroeck *et al.*, “Combining anti-miR-155 with chemotherapy for the treatment of lung cancers,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 23, no. 11, pp. 2891–2904, Jun. 2017, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1025/128500/AM/COMBINING-ANTI-MIR-155-WITH-CHEMOTHERAPY-FOR-THE.
- [69] X. Wang and Z. Chen, “MicroRNA-19a functions as an oncogenic microRNA in non-small cell lung cancer by targeting the suppressor of cytokine signaling 1 and mediating

- STAT3 activation,” *Int. J. Mol. Med.*, vol. 35, no. 3, pp. 839–846, Mar. 2015, doi: 10.3892/IJMM.2015.2071.
- [70] J. Xiang, J. B. Hang, J. M. Che, and H. C. Li, “miR-25 is up-regulated in non-small cell lung cancer and promotes cell proliferation and motility by targeting FBXW7,” *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, vol. 8, no. 8, p. 9147, 2015, Accessed: Nov. 08, 2022. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC4583891/.
- [71] W. Meng *et al.*, “MicroRNA-31 predicts the presence of lymph node metastases and survival in patients with lung adenocarcinoma,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 19, no. 19, pp. 5423–5433, Oct. 2013, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0320/85555/AM/MICRORNA-31-PREDICTS-THE-PRESENCE-OF-LYMPH-NODE.
- [72] M. D. Edmonds *et al.*, “MicroRNA-31 initiates lung tumorigenesis and promotes mutant KRAS-driven lung cancer,” *J. Clin. Invest.*, vol. 126, no. 1, pp. 349–364, Jan. 2016, doi: 10.1172/JCI82720.
- [73] J. Zhao *et al.*, “A novel pathway in NSCLC cells: miR-191, targeting NFIA, is induced by chronic hypoxia, and promotes cell proliferation and migration,” *Mol. Med. Rep.*, vol. 15, no. 3, pp. 1319–1325, Mar. 2017, doi: 10.3892/MMR.2017.6100.
- [74] R. Yamashita *et al.*, “Growth inhibitory effects of miR-221 and miR-222 in non-small cell lung cancer cells,” *Cancer Med.*, vol. 4, no. 4, p. 551, Apr. 2015, doi: 10.1002/CAM4.412.
- [75] M. Garofalo *et al.*, “miR-221&222 Regulate TRAIL Resistance and Enhance Tumorigenicity through PTEN and TIMP3 Downregulation,” *Cancer Cell*, vol. 16, no. 6, pp. 498–509, Dec. 2009, doi: 10.1016/J.CCR.2009.10.014.
- [76] L. Wang, W. Liu, Y.-P. Zhang, X.-R. Huang, and L. Wang, “The miR-224 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation by directly targeting RASSF8,” *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 21, pp. 3223–3231, 2017.
- [77] C. C. Sun, S. J. Li, Z. P. Yuan, and D. J. Li, “MicroRNA-346 facilitates cell growth and metastasis, and suppresses cell apoptosis in human non-small cell lung cancer by regulation of XPC/ERK/Snail/E-cadherin pathway,” *Aging (Albany NY)*, vol. 8, no. 10, p. 2509, 2016, doi: 10.18632/AGING.101080.
- [78] G. Romano *et al.*, “MiR-494 is regulated by ERK1/2 and modulates TRAIL-induced

- apoptosis in non-small-cell lung cancer through BIM down-regulation,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 109, no. 41, pp. 16570–16575, Oct. 2012, doi: 10.1073/PNAS.1207917109.
- [79] D. Rosolen, “Avaliação da expressão de microRNAs no soro de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP),” 2018, Accessed: Oct. 07, 2022. [Online]. Available: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/205407>.
- [80] M. H. Sohel, “Extracellular/Circulating MicroRNAs: Release Mechanisms, Functions and Challenges,” *Achiev. Life Sci.*, vol. 10, no. 2, pp. 175–186, Dec. 2016, doi: 10.1016/J.ALS.2016.11.007.
- [81] J. M. Moreno-Moya, F. Vilella, and C. Simón, “MicroRNA: key gene expression regulators,” *Fertil. Steril.*, vol. 101, no. 6, pp. 1516–1523, Jun. 2014, doi: 10.1016/J.FERTNSTERT.2013.10.042.
- [82] D. Alexandre *et al.*, “Molecular Beacon for Detection miRNA-21 as a Biomarker of Lung Cancer,” 2022, doi: 10.3390/ijms23063330.
- [83] S. Kumar, S. K. Sharawat, and A. Ali, “Identification of differentially expressed circulating serum microRNA for the diagnosis and prognosis of Indian non-small cell lung cancer patients,” *Curr. Probl. Cancer*, vol. 44, p. 100540, 2020, doi: 10.1016/j.currproblcancer.2020.100540.
- [84] O. Fortunato, M. Boeri, C. Verri, M. Moro, and G. Sozzi, “Therapeutic Use of MicroRNAs in Lung Cancer,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/756975.
- [85] Y. Wu *et al.*, “Therapeutic Delivery of MicroRNA-29b by Cationic Lipoplexes for Lung Cancer,” *Mol. Ther. - Nucleic Acids*, vol. 2, p. e84, Jan. 2013, doi: 10.1038/MTNA.2013.14.
- [86] J. J. Kwon, T. D. Factora, S. Dey, and J. Kota, “A Systematic Review of miR-29 in Cancer,” *Mol. Ther. Oncolytics*, vol. 12, p. 173, Mar. 2019, doi: 10.1016/J.OMTO.2018.12.011.
- [87] M. J. Schmitt, C. Margue, I. Behrmann, and S. Kreis, “MiRNA-29: A microRNA Family with Tumor-Suppressing and Immune-Modulating Properties.”
- [88] X. Chen, H. Zhu, W. Ye, Y. Cui, and M. Chen, “MicroRNA-29a enhances cisplatin sensitivity in non-small cell lung cancer through the regulation of REV3L,” *Mol. Med.*

- Rep.*, vol. 19, no. 2, p. 831, Feb. 2019, doi: 10.3892/MMR.2018.9723.
- [89] L. H. Wang *et al.*, “Downregulation of miR-29b targets DNMT3b to suppress cellular apoptosis and enhance proliferation in pancreatic cancer,” *Mol. Med. Rep.*, vol. 17, no. 2, p. 2113, Feb. 2018, doi: 10.3892/MMR.2017.8145.
- [90] Y. Teng *et al.*, “A Double-Negative Feedback Interaction between MicroRNA-29b and DNMT3A/3B Contributes to Ovarian Cancer Progression,” *Cell. Physiol. Biochem.*, vol. 39, no. 6, pp. 2341–2352, Nov. 2016, doi: 10.1159/000447926.
- [91] K. Präbst, H. Engelhardt, S. Ringgeler, and H. Hübner, “Basic Colorimetric Proliferation Assays: MTT, WST, and Resazurin,” *Methods Mol. Biol.*, vol. 1601, pp. 1–17, 2017, doi: 10.1007/978-1-4939-6960-9\_1.
- [92] P. Angele, J. Zellner, G. Pattappa, P. T. B. Ho, I. M. Clark, and L. T. T. Le, “MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy,” *Int. J. Mol. Sci. 2022, Vol. 23, Page 7167*, vol. 23, no. 13, p. 7167, Jun. 2022, doi: 10.3390/IJMS23137167.
- [93] K. A. Foster, C. G. Oster, M. M. Mayer, M. L. Avery, and K. L. Audus, “Characterization of the A549 Cell Line as a Type II Pulmonary Epithelial Cell Model for Drug Metabolism,” *Exp. Cell Res.*, vol. 243, no. 2, pp. 359–366, Sep. 1998, doi: 10.1006/EXCR.1998.4172.
- [94] B. Spänkuch-Schmitt, J. Bereiter-Hahn, M. Kaufmann, and K. Strebhardt, “Effect of RNA Silencing of Polo-Like Kinase-1 (PLK1) on Apoptosis and Spindle Formation in Human Cancer Cells,” *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 94, no. 24, pp. 1863–1877, Dec. 2002, doi: 10.1093/JNCI/94.24.1863.
- [95] S. Kumar and J. Kim, “PLK-1 Targeted Inhibitors and Their Potential against Tumorigenesis,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/705745.
- [96] T. Ito, T. Okuda, R. Takayama, and H. Okamoto, “Establishment of an Evaluation Method for Gene Silencing by Serial Pulmonary Administration of siRNA and pDNA Powders: Naked siRNA Inhalation Powder Suppresses Luciferase Gene Expression in the Lung,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 108, no. 8, pp. 2661–2667, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.xphs.2019.03.029.
- [97] Q. ZHOU, Y. JIN, X. ZHANG, Y. SU, X. TAO, and M. BAL, “Effect of RNA interference on Polo- like kinase- 1 in A549 cells,” *Chinese J. Pathophysiol.*, pp. 2185–2190, 2007,

Accessed: Dec. 15, 2022. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/>.

- [98] A. O. Santos, M. C. Parrini, and J. Camonis, “RalGPS2 is essential for survival and cell cycle progression of lung cancer cells independently of its established substrates Ral GTPases,” *PLoS One*, vol. 11, no. 5, pp. 1–20, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0154840.
- [99] L. Lin, Y. Bao, M. Tian, Q. Ren, and W. Zhang, “miR-29 family inhibited the proliferation and migration of lung cancer cells by targeting SREBP-1,” *Mol. Cell. Toxicol.*, vol. 18, no. 2, pp. 165–175, Apr. 2022, doi: 10.1007/S13273-021-00180-3/FIGURES/6.
- [100] H. Wang *et al.*, “MicroRNA-29b attenuates non-small cell lung cancer metastasis by targeting matrix metalloproteinase 2 and PTEN,” *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, vol. 34, no. 1, pp. 1–12, Jun. 2015, doi: 10.1186/S13046-015-0169-Y/FIGURES/7.
- [101] “Cisplatina.” <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [102] X. Chen, H. Zhu, W. Ye, Y. Cui, and M. Chen, “MicroRNA-29a enhances cisplatin sensitivity in non-small cell lung cancer through the regulation of REV3L,” *Mol. Med. Rep.*, vol. 19, no. 2, pp. 831–840, Feb. 2019, doi: 10.3892/MMR.2018.9723/HTML.
- [103] Z. Yang, C. Liu, H. Wu, Y. Xie, H. Gao, and X. Zhang, “CSB affected on the sensitivity of lung cancer cells to platinum-based drugs through the global decrease of let-7 and miR-29,” *BMC Cancer*, vol. 19, no. 1, pp. 1–13, Oct. 2019, doi: 10.1186/S12885-019-6194-Z/FIGURES/10.
- [104] “Decitabina.”  
[https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Dacogen\\_decitabina\\_parecern\\_et\\_FINAL.pdf/4c48d21d-8151-416c-b0d7-35761004b10d](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Dacogen_decitabina_parecern_et_FINAL.pdf/4c48d21d-8151-416c-b0d7-35761004b10d).
- [105] “Carboplatina.” <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

# **Capítulo 2 – Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar – Serviços Farmacêuticos da ULSCB, EPE**

## **1. Introdução**

Os Serviços Farmacêuticos são organismos com autonomia técnica que exercem as atividades da farmácia hospitalar e, tal como definido no Decreto-Lei n.º 44/204, de 2 de fevereiro de 1962, têm como competências ações como a preparação, verificação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde, o apoio técnico a outros serviços do hospital, e a cooperação na ação médica e social com o objetivo de alcançar a cura, a recuperação ou a prevenção da doença, entre outros<sup>[1]</sup>.

No presente relatório encontra-se descrito as diferentes atividades realizadas durante o meu estágio nos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB), nas instalações do Hospital Amato Lusitano em Castelo Branco e sob orientação da Dra. Sandra Queimado. O estágio decorreu no período compreendido entre 7 de fevereiro a 25 de março de 2022.

### **1.1 Os Serviços Farmacêuticos na ULSCB**

Os Serviços Farmacêuticos compreendem todas as atividades relativas à seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos. Faz parte ainda da atividade farmacêutica o aconselhamento aos utentes, cuidadores e outros profissionais de saúde sobre o uso seguro, eficaz e eficiente dos medicamentos e produtos de saúde. Assim, é assegurado um controlo/monitorização global do medicamento na instituição, garantindo que o medicamento certo é dado ao utente certo na dose e via de administração certa, no tempo de administração certo e com a informação e documentação certa, sendo por isso um serviço imprescindível para o bom funcionamento de uma unidade hospitalar<sup>[2]</sup>.

O Hospital Amato Lusitano (HAL) encontra-se incorporado na ULSCB. A ULSCB é composta por um hospital e dez unidades de cuidados de saúde personalizados (UCSP), sendo estas unidades de saúde as seguintes: Hospital Amato Lusitano, UCSP da Sertã, UCSP de Alcains, UCSP de Idanha-a-Nova, UCSP de Penamacor, UCSP de Proença-a-Nova, UCSP de S. Tiago, UCSP de Vila de Rei, UCSP de Vila Velha de Rodão, USCP de Oleiros, USCP de S. Miguel, onde está sediada a Unidade de Saúde Familiar Beira Saúde e Unidade de Saúde Pública<sup>[3]</sup>.

Relativamente à organização dos SF, existem 12 espaços principais: o gabinete da direção, sala de ensaios clínicos, arquivo/biblioteca, sala de preparação da medicação, armazém central e zona de receção das encomendas, armazém de desinfetantes e antissépticos, sala de preparação de citotóxicos e biológicos, sala de preparação de estéreis (durante o meu período de estágio, não se encontrava em funcionamento), sala de reembalamento, sala de preparação de manipulados, sala de ambulatório e sala dos farmacêuticos. Existem ainda outros espaços, como uma copa e instalações sanitárias. Nestes espaços ocorrem diversas atividades desenvolvidas pelos farmacêuticos, pelos técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT) e pelos assistentes operacionais (AO).

Relativamente aos recursos humanos, nos SF da ULSCB trabalham treze farmacêuticos, sendo que dois deles foram contratados recentemente para o apoio à vacinação da Covid-19, nove TSDT e cinco assistentes operacionais. Todos os funcionários demonstram possuir fortes conhecimentos acerca da área da saúde, existindo uma forte cooperação e espírito de equipa, tentando sempre garantir o acesso dos utentes à medicação e aos dispositivos médicos que necessitam, com a maior celeridade e qualidade, fornecendo o apoio necessário não só entre si próprios, mas também a outros profissionais de saúde. Em estreita colaboração com os SF existe ainda o Serviço de Compras e Logística - Aproveitamento (SA), ao qual compete garantir a aquisição, com mais-valia técnica e financeira, os bens e serviços necessários, onde exercem diariamente funções, a responsável da Área Logística, Dra. Maria Inês Antunes, e três administrativos.

Cada profissional dos Serviços Farmacêuticos, embora esteja capacitado para desenvolver trabalho em todas as áreas, encontra-se atribuído a uma secção específica, permitindo assim que o mesmo desenvolva mais conhecimentos e competências para o desenrolar do seu funcionamento laboral, e possibilitando que o mesmo esteja mais alerta a potenciais erros que possam surgir.

O horário de funcionamento dos SF é das 8 horas às 17 horas e 30 minutos, de segunda a sexta-feira e das 9 horas às 13 horas nos sábados. Fora deste período, encontra-se permanentemente de prevenção um farmacêutico que assegura qualquer necessidade que exista na ULSCB, sendo que este regime funciona de forma rotativa. Caso seja necessária a sua presença física nas instalações, o mesmo será contactado por via telefónica.

## **2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos**

Com base no formulário nacional de medicamentos e adenda ao formulário hospitalar, os Serviços Farmacêuticos propõem a aquisição de medicamentos tendo em conta imperativos legais, características técnicas dos medicamentos e necessidades terapêuticas dos utentes. É feita a avaliação na aquisição e seleção de medicamentos, tendo por base critérios de custo-efetividade assim como análise e avaliação da utilização de medicamentos, nas vertentes farmacoterapêutica, económica e controlo de stocks.

### **2.1 Aprovisionamento**

A gestão da aquisição de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos deve ser feita de modo a obter o melhor custo, no tempo certo e de modo a cumprir as necessidades dos utentes, respeitando as normas e regulamentos vigentes, dos quais se destaca o Formulário Nacional dos Medicamentos (FNM) e as orientações da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) de cada hospital.

Sempre que seja necessário a utilização de medicamentos que não estejam presentes no FNM, tal como descrito no Despacho n.º 13885/2004, de 25 de junho, deve ser realizada uma adenda ao Formulário que deve ser aprovada em CFT. Esta seleção tem por base a escolha de todos os medicamentos necessários para fazer frente aos consumos e às necessidades enfrentadas pelo hospital, garantindo em simultâneo um baixo custo e a melhor qualidade possível. [2,4].

No entanto, e tendo em conta as atualizações sofridas ao nível da legislação, de acordo com o Despacho n.º 2061-C/2013, de 1 de fevereiro, foi estabelecida a obrigatoriedade de utilização do Formulário Nacional do Medicamento como instrumento de auxílio à seleção dos medicamentos a adquirir a nível hospitalar<sup>[5]</sup>. Além da medicação que consta no FHNM, cada hospital tem necessidades terapêuticas específicas de acordo com a tipologia de doentes e com os serviços que tem. Por este motivo, é formulada uma adenda, onde é definida medicação que não tenha sido considerada no FHNM, mas que é necessária ao hospital.

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de acompanhar o pedido de aquisição de novos medicamentos que não existiam no hospital, nomeadamente o pedido de aquisição do medicamento Patirómero, no qual participei no processo de pesquisa de informação e de estudos comparativos do mesmo, com vista à elaboração de um parecer bem fundamentado acerca do medicamento. Este medicamento figura no FNM, no entanto, existiu a necessidade de apresentar este parecer na CFT local e no Conselho de Administração (CA).

## **2.2 Aquisição**

A aquisição de medicamentos e dispositivos médicos por parte dos SF é realizada, maioritariamente, de forma centralizada a partir do Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde elaborado pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS), tal como definido no Despacho n.º 3837/2017, de 8 de maio<sup>[6]</sup>. Este catálogo surgiu a partir da necessidade de centralizar, otimizar e racionalizar a aquisição de bens e é elaborado tendo em conta as necessidades de todos os hospitais públicos sendo apenas incluídos os medicamentos que possuem Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Através deste procedimento de centralização, pretendeu-se facilitar e consolidar a aquisição de bens para as várias instituições do Serviço Nacional de Saúde (SNS), de forma a uniformizar as condições de compra oferecidas<sup>[7]</sup>. Desta forma, e através da SPMS, os medicamentos podem ser adquiridos através de concursos centralizados ou através do Catálogo Eletrónico. No caso de produtos que não estejam presentes nesta plataforma, a ULSCB poderá realizar um concurso público próprio para aquisição do mesmo ou realizar a compra por ajuste direto, diretamente com o fornecedor.

Para além de todas estas situações, podem ainda verificar-se aquisições de uma pequena quantidade de unidades a fornecedores de urgência. Estes fornecedores podem ser armazenistas e distribuidores grossistas, mas também se verifica esta prática, embora apenas em casos extremos, através de farmácias de oficina garantindo a existência de toda a terapêutica necessária a todos os utentes da ULSCB de forma mais célere.

No setor da gestão, existem vários indicadores que são tidos em conta para a elaboração dos pedidos, sendo que o mais utilizado é o ponto de encomenda, isto é, o nível de stock a partir do qual se deve desencadear um novo pedido de compra, sendo definido para cada produto de forma individual e de acordo com os critérios de cada hospital<sup>[2]</sup>.

Assim, existem pedidos que são elaborados com base nos produtos que se encontram abaixo do ponto de encomenda, presentes numa lista elaborada através do software de apoio ao Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM) existente na ULSCB, que foi, no caso, desenvolvido pela empresa Glintt – Global Intelligent Technologies, SA. Paralelamente a esta situação, de forma semanal, o responsável pelo armazém central elabora uma lista dos produtos em falta. Esta lista é depois entregue à farmacêutica responsável pela realização dos pedidos de encomenda que os realiza de forma diária.

No momento da realização dos pedidos de encomenda, a farmacêutica responsável tem em atenção vários indicadores, de forma a realizar previsões de consumo o mais próximas da

realidade possível, tais como: os valores de consumo mensal e anual de períodos prévios, o ponto de encomenda e o stock existente. Um fator que é ainda tido em conta é a sazonalidade, já que existem alguns medicamentos cuja rotatividade e utilização variam de acordo com as épocas do ano. Desta forma, a equipa dos SF tenta manter os stocks controlados, para que exista sempre a medicação necessária para os utentes da ULSCB.

Ao longo do estágio, tive oportunidade de acompanhar a farmacêutica responsável por este processo de aquisição de medicamentos, nomeadamente analisei conjuntamente com a farmacêutica responsável o catálogo SPMS e todo o processo envolvido nas encomendas, podendo assim perceber a enorme cooperação e entreaajuda que existe com o Serviço de Aprovisionamento. Na minha opinião, todo este processo é muito importante na farmácia hospitalar, pois só através de uma boa gestão e organização, por parte de ambas as partes, permite garantir o acesso dos utentes à medicação que é necessária diariamente.

### **2.2.1 Aquisição de Medicamentos Sujeitos a Autorização de Utilização Excecional**

Um dos procedimentos que se encontra regulamentado e autorizado para a aquisição de medicamentos para os SF é a Autorização de Utilização Excecional (AUE), pelo diretor clínico com a justificação clínica da CFT, que é enviado ao INFARMED, de acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, o INFARMED pode autorizar que sejam utilizados, em Portugal, medicamentos que careçam de autorizações, nomeadamente de introdução no mercado ou de importação paralela. Estes pedidos apenas devem ser realizado quando não há alternativas terapêuticas em Portugal, e o medicamento em específico é essencial e imprescindível para a prevenção, diagnóstico e tratamento de alguma patologia. Para que seja concedida uma AUE, o medicamento em causa deve cumprir uma das seguintes condições:

- Possuir justificação clínica, sendo considerado imprescindível para prevenção, diagnóstico ou tratamento de patologias, desde que demonstrado a inexistência de alternativa;
- Ser necessário para responder à propagação de agentes patogénicos, toxinas, agentes químicos ou de radiação nuclear, capazes de causar efeitos nocivos;
- Em casos excecionais, através da aquisição para um utente específico<sup>[8]</sup>.

O INFARMED autoriza o pedido de AUE, de acordo com o Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, que define as regras a que fica sujeita a avaliação prévia de medicamentos que devam ser adquiridos exclusivamente para tratamentos em meio hospitalar, devido às suas características farmacológicas, à sua novidade, ou por razões de saúde pública, para efeito da sua aquisição pelos hospitais do Serviço Nacional de Saúde. Criou-se por isso um regime expedito para avaliação e decisão destes pedidos, de forma a garantir um rápido acesso dos

utentes aos medicamentos sem, no entanto, comprometer as preocupações de ordem técnico-científica e de sustentabilidade do Serviço Nacional de Saúde<sup>[9]</sup>.

Em 2014, o INFARMED aprovou através da deliberação 139/CD/2014, o regulamento que define os termos e procedimentos de autorização de Programas de Acesso Precoce (PAPs). Estes programas, pretendem a utilização de medicamentos sem AIM ou que tendo já uma AIM, possam ser utilizados no tratamento de determinadas patologias, desde que seja demonstrada a inexistência de alternativa, sem prejuízo de obrigatoriedade de apresentação do respetivo pedido de AUE a ser requerido pela instituição hospitalar no serviço nacional de saúde onde o medicamento vai ser utilizado. Assim, a empresa solicita ao INFARMED aprovação do PAP, o INFARMED avalia o PAP. Quando o hospital solicita AUE, o INFARMED avalia o pedido de AUE e a empresa disponibiliza o medicamento<sup>[10-11]</sup>.

Na ULSCB, o processo de aquisição de medicamentos sujeitos a AUE inicia-se com a elaboração de um mapa onde se registam os medicamentos pretendidos e quais os preços e condições oferecidos por três empresas distribuidoras existentes na europa. Posteriormente analisa-se o mesmo com vista à seleção da alternativa que revela ser economicamente mais vantajosa. O procedimento continua depois, como descrito na Circular Informativa da entidade competente, com a apresentação ao INFARMED do pedido formal, compreendendo este passo a entrega do Impresso de uso obrigatório e da justificação clínica, caso se trate de um medicamento extra-formulário, bem como de outros documentos descritos.

Nos casos em que a realização do pedido se destine à utilização para um utente específico ou para um medicamento que não tenha relatório de avaliação prévia, a apresentação do pedido deve ser realizada através do portal SIATS (Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias da Saúde), enquanto nos restantes casos, os pedidos são realizados diretamente por via e-mail.

Na minha opinião, embora a elaboração prévia de um pedido de aquisição de medicamentos sujeitos a Autorização de Utilização Excecional represente um gasto de recursos, é uma mais valia para a gestão, uma vez que permite que seja efetuada uma seleção mais consciente e ponderada dos medicamentos a adquirir, potenciado assim a utilização dos recursos disponíveis para a obtenção de outros produtos, essenciais para o tratamento, diagnóstico e prevenção de doenças nos utentes da ULSCB.

### **2.3 Receção e Conferência de Produtos Adquiridos**

O processo de aquisição de novos medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos termina com a receção dos mesmos nos SF. Na ULSCB esta atividade é desempenhada por um TSDT, que se coordenam de forma a garantir a organização e bom funcionamento do armazém. Após a conferência por parte do TSDT, que deve verificar se a guia de remessa e/ou fatura que acompanha os produtos está de acordo com os produtos recebidos, e se corresponde, efetivamente, a uma nota de encomenda existente, estes documentos são levados até ao SA onde é dada entrada dos lotes e da encomenda no stock de produtos existentes nos SF. Importa ainda referir que a encomenda deve possuir um duplicado da guia de remessa, já que o original tem como destino o serviço de aprovisionamento e o duplicado deve regressar à empresa distribuidora.

O momento de verificação da encomenda revela ser fulcral no controlo da segurança e qualidade de todos os produtos existentes. Esta verificação deve ser quantitativa, uma vez que, a quantidade rececionada deve ser concordante com a encomendada e com a que figura na guia de remessa, e qualitativa, uma vez que, tem que ser verificado o estado de conservação das embalagens, o prazo de validade e o lote.

Após a examinação de todos os produtos, deve verificar-se se existem condições especiais de armazenamento, tentando o mais rápido possível, proceder à sua colocação nessas mesmas condições.

Existem ainda algumas particularidades no momento de receção de produtos, dos quais se podem destacar:

- Anexo VII – todas as encomendas de medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas devem ser acompanhadas pelo Anexo VII<sup>[12]</sup>;
- CAUL – Certificado de Autorização de Utilização do Lote – emitido pelo INFARMED, este documento deve acompanhar todas as encomendas de medicamentos derivados do sangue e plasma, garantindo assim que são cumpridos todos os requisitos de qualidade<sup>[13]</sup>;
- Boletim de análise de matérias-primas e ficha de segurança – devem acompanhar cada uma das matérias-primas destinadas à preparação de medicamentos manipulados<sup>[14]</sup>.

## 2.4 Armazenamento

O armazenamento de todos os produtos rececionados revela também ser de enorme importância, devendo ser garantidas as condições mais adequadas a cada tipo de produto, tanto a nível de temperatura e humidade, como de luminosidade e de segurança.

De forma genérica, e sem atender a particularidades, podem indicar-se as condições:

- Temperatura máxima de 25°C;
- Humidade inferior a 60%;
- Proteção da luz solar direta<sup>[2]</sup>.

Na ULSCB, os produtos são armazenados no armazém central, sendo organizados por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI), e de acordo com o princípio FEFO – first expired, first out. Este sistema permite então um melhor controlo dos prazos de validade dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos, tendo em conta que preconiza que os produtos com um prazo de validade mais curto devem ser os primeiros a sair do armazém. Além disso, as prateleiras seguem outros parâmetros de sinalética desenvolvidos com o objetivo de evitar a troca de medicamentos. Medicamentos “Look-Alike, Sound-Alike” (LASA), que possuem escrita ou fonética semelhante, que podem ser confundidos uns com os outros, originando troca de medicação. Assim, estes medicamentos apresentam características especiais nas suas etiquetas, nomeadamente, a presença de um sinal de STOP e um semáforo de cores (verde-dosagem menor; amarelo-dosagem intermédia; vermelho-dosagem maior); e ainda é utilizado o método de inserção de letras maiúsculas, na qual se recorre à inserção seletiva de letras maiúsculas no meio das denominações dos medicamentos; Também os medicamentos potencialmente perigosos se encontram devidamente identificados com um sinal de perigo amarelo.

De notar ainda que todos os espaços onde existem armazenados medicamentos dispositivos médicos e produtos farmacêuticos têm condições de humidade relativa e temperatura controladas em tempo real devido à existência do sistema IT2 Wireless Calmetric. Este sistema permite não só a monitorização das condições referidas, como também emite alertas sonoros em caso de irregularidades, sendo estes alertas recebidos em computadores e dispositivos móveis dos SF e do Serviço de Instalações e Equipamento (SIE).

Numa sala lateral ao armazém central, encontra-se ainda outra área com ligação ao exterior e onde são armazenadas todos os injetáveis de grande volume, como, por exemplo, soluções de cloreto de sódio a 0,9%, soluções de glucose a 5%, sacos/frascos de água para preparações injetáveis, entre outros.

Relativamente aos medicamentos sujeitos a condições de armazenamento especiais, podem destacar-se:

- Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos – estes medicamentos encontram-se armazenados num cofre de paredes metálicas e com sistema de fecho duplo, compartimentado em prateleiras que permitem a sua correta arrumação por ordem alfabética, presente na Sala dos Farmacêuticos;
- Benzodiazepinas – estes medicamentos são armazenados num armário que se encontra na sala da distribuição, fechados à chave, e ao qual tem acesso os farmacêuticos e os TSdT;
- Hemoderivados – à semelhança das benzodiazepinas, também os medicamentos derivados do sangue e plasma são mantidos num armário fechado e trancado, e ao qual apenas têm acesso os farmacêuticos;
- Medicamentos citotóxicos – encontram-se armazenados em dois locais distintos, sendo que a principal diferença são as condições de refrigeração. Os medicamentos que devem ser armazenados no frio, são mantidos num frigorífico existente na sala da distribuição, já os medicamentos que não necessitam destas condições de temperatura, são mantidos num armário fechado à chave, no espaço contíguo à sala de preparação de citotóxicos;
- Inflamáveis e desinfetantes – este tipo de produtos encontra-se armazenado numa sala própria para o efeito. Nesta sala existe um detetor de fumos e um chuveiro, uma porta corta-fogo e total privação da luz solar;
- Matérias-primas – por questões logísticas e de acessibilidade, as matérias-primas são armazenadas em armários presentes na sala de preparação de medicamentos manipulados;
- Medicamentos utilizados em ensaios clínicos – encontram-se num armário presente na sala dos ensaios clínicos, e à qual apenas têm acesso os farmacêuticos responsáveis por este tipo de atividade;
- Medicamentos de dispensa em ambulatório – por questões de proximidade e de forma a garantir o correto armazenamento destas moléculas, mas também celeridade na sua dispensa, estes medicamentos encontram-se armazenados numa sala de circulação contígua à mesma;
- Gases medicinais – encontram-se armazenados no exterior do hospital, perto dos SF, em estruturas de metal.

### **3. Distribuição**

A distribuição de medicamentos é uma das funções do farmacêutico em Farmácia Hospitalar, sendo a forma através da qual o medicamento certo chega até ao utente na quantidade e qualidade mais adequadas, permitindo o cumprimento da prescrição médica proposta<sup>[15]</sup>.

Alguns dos principais objetivos da distribuição de medicamentos são a garantia do cumprimento da prescrição, a racionalização da distribuição, a diminuição dos erros relacionados com a medicação, garantindo ainda a administração correta do medicamento. Verifica-se ainda que a distribuição permite que haja menos tempo de enfermaria dedicado a tarefas administrativas e de manipulação de medicamentos, possibilitando uma maior atenção e cuidado ao utente<sup>[2]</sup>.

Os SF da ULSCB exigem uma dinâmica forte em relação aos sistemas de distribuição, pois para além de assegurarem o fornecimento de medicamentos e outros produtos farmacêuticos a todos os serviços clínicos do HAL, têm também que assegurar a entrega da medicação aos utentes das dez unidades de cuidados de saúde personalizados.

#### **3.1 Distribuição Tradicional**

A Distribuição Tradicional constitui uma alternativa à distribuição de medicamentos em dose unitária, quando a mesma não é viável. Este sistema consiste na distribuição de medicamentos ou produtos a um serviço clínico, que efetua uma requisição para reposição de stock, manual ou eletronicamente, por parte de um enfermeiro do respetivo serviço. Este submete o pedido, que depois de validado por um farmacêutico, preparado por um TSĐT, conferido por amostragem pelo Farmacêutico responsável pelo Serviço Clínico é posteriormente transportado até ao serviço clínico por um AO.

O processo de distribuição tradicional consiste na existência de um stock, previamente definido entre os responsáveis de cada serviço clínico (SC) e os SF, sendo acordados para medicamentos, injetáveis de grande volume, desinfetantes, detergentes e material de penso.

Este tipo de distribuição aplica-se a todos os serviços em que não existam sistemas automatizados (*Pyxis*) ou, nestes serviços, para produtos que não se encontram nos sistemas referidos.

Na ULSCB existem dias em que devem ser pedidos, preferencialmente, determinados tipos de produtos, nomeadamente, nas segundas e quintas-feiras devem ser realizados pedidos de medicamentos gerais, nas terças-feiras injetáveis de grande volume e nas quartas-feiras os

desinfetantes, detergentes e material de penso. Esta distribuição permite que haja uma mais fácil organização do trabalho nos SF. De acordo com esta calendarização, cada enfermeiro chefe do SC procede ao envio de pedidos para repor o stock, sendo estes depois validados pelos farmacêuticos e enviados para o serviço correspondente.

Este tipo de distribuição é aplicado principalmente aos medicamentos de utilização mais frequente e comum na maioria dos serviços.

### **3.2 Distribuição por Reposição de Níveis**

A distribuição de medicamentos através de reposição de stocks nivelados consiste num tipo de distribuição em que os medicamentos são repostos nos serviços clínicos, conforme ocorre a sua saída do sistema, existindo um stock previamente definido pelos SF, médicos e enfermeiros de cada serviço. Esta reposição é realizada com uma periodicidade também definida.

Na ULSCB este tipo de distribuição funciona principalmente através do sistema automatizado *Pyxis*. Este sistema de armazenamento e distribuição de medicamentos apresenta-se sob a forma de um armário que contém no seu interior a medicação dividida por gavetas, em quantidades pré-estabelecidas (stock máximo e mínimo para cada medicamento), possuindo diferentes níveis de acesso com a possibilidade de controlo e rastreabilidade do circuito do medicamento.

Encontra-se em vários serviços: Urgência Geral, Bloco Operatório, Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes (UCIP) e Hospital de Dia de Hemodiálise. Entre estes serviços, os medicamentos que existem armazenados são diferentes já que a lista dos mesmos é definida de acordo com as principais necessidades de cada um dos SC. Os *Pyxis* estão presentes nos locais anteriormente referidos porque são serviços em que é importante que certos medicamentos estejam disponíveis imediatamente.

Estes armários encontram-se ligados a um computador central, que se encontra na farmácia, e que permite obter, a qualquer momento, os stocks de cada medicamento existente em cada unidade existente no hospital.

O procedimento de reposição no sistema *Pyxis* inicia-se nos SF onde é recolhida uma lista, por cada serviço em que exista o equipamento, onde são indicados todos os medicamentos que figuram nos mesmos, stock máximo desse medicamento e stock atual. A partir desta lista são registadas as unidades de cada medicamento que irão ser introduzidas, e é preparada a medicação para ser levada até aos serviços. Já nos serviços, o TSDT introduz os medicamentos no *Pyxis* e corrige no computador associado a este, o stock existente e qual a data de validade

a expirar primeiro que está presente. Após a introdução, é gerada uma nova lista com os movimentos que foram efetuados.

Quando é necessário um medicamento, o enfermeiro identifica-se (sendo necessária a sua impressão digital num leitor desenhado para o efeito), identifica o utente ao qual vai ser administrada a medicação e acede apenas à gaveta e divisória correspondente, que abre automaticamente.

Neste sistema o farmacêutico intervém principalmente em duas etapas: a validação da medicação antes desta ser levada para os serviços e a validação do relatório final onde figuram os movimentos.

Existe ainda um outro sistema de reposição de stocks nivelados na ULSCB, referente ao serviço clínico de ortopedia, que constitui um Armazém Avançado (AA). Neste SC não existe nenhum sistema eletrónico *Pyxis*, mas a qualquer momento o farmacêutico pode saber através do SGICM quais os medicamentos e quais as suas quantidades.

Relativamente à reposição do stock por níveis, a reposição dos níveis mínimos e máximos é realizada pelo TSDT diariamente, em casos pontuais ocorre reposição do stock nível crítico é realizada pelo TSDT e pelo farmacêutico de prevenção.

Os estupefacientes presentes no *Pyxis* são repostos por um farmacêutico. No *Pyxis* também existe uma gaveta de revertências, fechada à chave, onde é colocada a medicação que foi retirada do *Pyxis* mas não foi utilizada e à qual apenas o farmacêutico tem acesso.

Ao longo do estágio, tive oportunidade de acompanhar e ajudar no procedimento de reposição no sistema *Pyxis*, nos diversos serviços, com farmacêuticos e TSDT. Este sistema automatizado apresenta várias vantagens, nomeadamente, a redução do tempo inerente ao processo de distribuição de medicamentos, controlo de stocks e de prazos de validade mais eficaz, obtenção de registo sobre todas os movimentos efetuados, incluindo o nome do utente a que se destina a medicação, o médico prescriptor e o enfermeiro responsável pela administração.

### **3.3 Distribuição personalizada**

A distribuição personalizada caracteriza-se pelo facto de a medicação ser dispensada com a identificação do utente a quem se destina. Embora este tipo de distribuição se verifique com uma baixa frequência, pode destacar-se o exemplo da distribuição de anéis vaginais, método contraceptivo, para as UCSP. Para que este produto possa ser dispensado, o médico deve enviar um documento com a identificação do utente a quem se destina e com a justificação para

utilização, em detrimento da utilização de contraceção hormonal por via oral. Posteriormente é realizada a cedência, sendo a embalagem identificada com os dados do utente.

### **3.4 Distribuição individual diária em dose unitária**

A distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU) constitui um dos sistemas de distribuição de medicamentos que garante uma maior segurança e eficiência no circuito do medicamento, assegurando a validação da prescrição, o cumprimento integral do plano terapêutico, a diminuição dos erros associados à dispensa e administração garantindo assim, que existe um acompanhamento farmacoterapêutico do utente por parte do farmacêutico e permitindo diminuir os erros associados. Este tipo de distribuição rege-se pelo princípio do medicamento certo, para o utente certo, na quantidade e qualidade certas, no momento certo.

As prescrições destinadas ao tratamento de utentes em internamento na ULSCB são realizadas online, seguindo depois para os serviços farmacêuticos onde, de forma separada, são validadas.

Existe então a divisão dos SC do hospital pelos farmacêuticos aquando da validação das prescrições, fator que permite que sejam desenvolvidas relações de maior proximidade não só com os médicos, mas também com os utentes, aumentando o conhecimento acerca dos problemas de saúde e garantindo um maior estado de alerta para situações que possam comprometer a eficácia, segurança e qualidade do processo utilização de medicamentos e dispositivos médicos.

No momento de validação são tidos em conta vários fatores, iniciando pelos dados do utente e diagnóstico do mesmo, fator que permite estar alerta à existência de eventuais comorbilidades, e histórico de alergias. Quanto aos medicamentos, são avaliados isoladamente quanto à substância ativa, indicação terapêutica e justificação clínica, adequação à patologia que motivou o internamento, contra-indicações e precauções, duração da terapêutica, possíveis duplicações, e cumprimento dos critérios de utilização, aprovados pela CFT da instituição. São ainda verificadas as doses, frequência de administrações, adequação da forma farmacêutica prescrita à via de administração e possíveis interações entre os fármacos. Qualquer questão relacionada com a prescrição médica deve ser resolvida de imediato com o prescritor.

Após a validação das prescrições por parte dos farmacêuticos, os TSĐT preparam a medicação em módulos constituídos por pequenas “gavetas”, cada uma destinada a um utente, serviço a serviço, passando depois a uma nova atuação por parte dos farmacêuticos, desta vez para a conferência e validação de toda a medicação preparada. Nesta fase são verificadas as quantidades de medicamentos colocadas dentro das diversas gavetas, os princípios ativos e as dosagens de cada um, de forma a que esteja de acordo com a prescrição médica.

No momento da preparação da medicação é utilizado um equipamento semi-automático, o sistema *Kardex*, que movimentava prateleiras com inúmeras gavetas, cada qual contendo um medicamento diferente. No ecrã surge o nome do utente, número da cama, DCI e quantidade a introduzir. A posição do medicamento é indicada por uma luz vermelha que acende. Este sistema garante uma maior celeridade na preparação, permite diminuir os erros, aumentar a segurança para o utente, diminuir o tempo dispensado na tarefa e racionalizar os diversos stocks nas unidades de distribuição (Anexo 1).

A medicação é então colocada na respetiva gaveta. As gavetas de cada utente estão identificadas com o nome do utente, data de nascimento, número do processo, código e nome do SC, número do quarto e número da cama. Os medicamentos cuja dimensão da embalagem não permite que sejam colocados nas gavetas, são colocados numa caixa com a identificação do serviço a que correspondem. Por fim, este sistema é complementado com a medicação que não se encontra no sistema *Kardex*, sendo colocada de forma manual na respetiva gaveta (Anexo 2).

Uma vez que os serviços farmacêuticos não trabalham de forma contínua existindo interrupção durante o fim-de-semana, na sexta-feira a medicação é preparada de forma a cobrir todas as necessidades, desde as 16 horas de sexta-feira até às 16 horas de segunda-feira. Durante os restantes dias, a terapêutica farmacológica é preparada de forma diária, sendo sempre destinada às administrações existentes entre as 16 horas do dia em que é preparada e as 16 horas do dia seguinte. Nas vésperas de feriado é fornecida medicação até ao dia útil seguinte.

Outras particularidades deste sistema são o envio de apenas uma forma farmacêutica no primeiro dia de tratamento quando as mesmas sejam multidosas (exemplo: inaladores, soluções/suspensões orais, contraceptivos orais, entre outros), e a existência de um horário específico quer para a validação quer para a preparação da medicação. Desta forma existe uma maior organização no serviço. Existe ainda um horário para a realização de alterações nas prescrições, isto é, cada serviço tem conhecimento de qual a hora até à qual é garantido que, em caso de alteração da prescrição de um utente, a mesma alteração será realizada na medicação que se encontra nos módulos. Este procedimento é chamado de “Mapa de Alteradas”, e é recolhido para cada serviço após a validação por parte do farmacêutico, sendo depois realizadas essas alterações e garantido assim que é recebida no serviço, a terapêutica farmacológica mais recente e atualizada.

Após a verificação do “Mapa de Alteradas”, realiza-se uma conferência de algumas gavetas, fator que pretende contribuir para a maior segurança e diminuição dos erros. Devem ser verificadas, por amostragem, para todos os serviços, pelo menos 10% das camas, sendo exceção os módulos dos serviços de Obstetrícia/Ginecologia e Pediatria, nos quais são verificadas todas

as gavetas. Se durante a conferência for detetado algum erro, a medicação de todos os utentes internados que tem esse medicamento também é conferida em todos os serviços, no sentido de ser verificada a ocorrência do mesmo problema.

Todas as prescrições novas e alterações à terapêutica medicamentosa que sejam realizadas depois do envio dos carrinhos pelos AO para os serviços, devem ser realizadas através de uma requisição com base na prescrição, associando desta forma a medicação requisitada a um utente específico. Também estas requisições passam por um processo semelhante, que se inicia com a validação/verificação pelo farmacêutico, preparação pelo TSDT e nova validação pelo farmacêutico.

Os medicamentos devem seguir identificados para os SC até ao momento da administração, diminuindo deste modo um perigo potencial para o utente. Além disso, devem ser assinalados os medicamentos com condições especiais de armazenamento ou com características especiais (medicamentos de frio, citotóxicos, entre outros).

Quando os carros chegam à farmácia com a medicação devolvida é feita a revertência, isto é, voltar a dar-se entrada dos medicamentos não utilizados no stock, por cada serviço. Posteriormente, os AO arrumam a medicação nos respetivos lugares.

De modo a evitar um grande volume de revertências, os SF da ULSCB estabeleceram como norma que para medicamentos existentes no stock do serviço e que estejam prescritos como sendo em SOS, só é enviada uma unidade por dia. Novas prescrições e alterações à terapêutica devem ser feitas, preferencialmente, até às 15 horas. Depois das 15 horas, só se atende a requisições com base na prescrição e a partir das 17 horas e 30 minutos (hora de encerramento dos SF), apenas é fornecida a medicação com carácter de urgência solicitado ao farmacêutico de prevenção.

O farmacêutico deve ter também em atenção a necessidade ou não de ajuste da dose para populações especiais como pediatria, insuficientes renais, insuficientes hepáticos, entre outros.

Durante o meu estágio tive oportunidade de participar em todas as atividades deste sistema de distribuição, desde o processo inicial de validação, seguindo-se a identificação das gavetas com a etiqueta com os dados de cada utente, a utilização do sistema *Kardex*, a colocação nas gavetas da medicação que não se encontra no *Kardex*, com posterior verificação, antes de serem levados para os serviços e também pude auxiliar no processo das revertências. O facto de ter a oportunidade de participar e auxiliar em todas as tarefas desenvolvidas neste sistema de distribuição permitiu-me perceber não só todo o trabalho que é realizado diariamente nos SF,

necessário para assegurar a terapêutica dos utentes, como compreender a importância de existir trabalho em equipa por parte de todos os profissionais de saúde, sendo esta cooperação uma tarefa fundamental para o sucesso deste método, no qual todos trabalham em prol do mesmo, o melhor para os utentes.

### **3.5 Distribuição a utentes em Ambulatório**

A dispensa de medicamentos a utentes em regime de ambulatório aproxima o farmacêutico do utente, uma vez que assegura a adesão à terapêutica medicamentosa, e ainda permite identificar pela proximidade do utente os efeitos adversos e as possíveis interações medicamentosas que possam existir.

A existência de um Serviço de Ambulatório nos SF hospitalares demonstra ser um fator de extrema importância, uma vez que permite que utentes portadores de doenças crónicas e cujo tratamento não possa ser dispensado em Farmácias Comunitárias, tenham a sua terapêutica assegurada. Este serviço possibilita ainda a vigilância e o controlo das patologias e das terapêuticas prescritas<sup>[15]</sup>.

No regime de distribuição em ambulatório os medicamentos são dispensados gratuitamente a utentes não internados, sendo que estes medicamentos apenas são dispensados a utentes seguidos no HAL e que têm uma doença crónica associada a um diploma legal que permite a sua dispensa. Todo o processo de prescrição e dispensa é obrigatoriamente informatizado<sup>[16]</sup>.

O processo de dispensa de medicamentos em ambulatório é assegurado por um farmacêutico e este deve validar a prescrição médica informatizada tendo em conta a identificação do utente, a dose da substância ativa, a quantidade e o lote. Na dispensa da medicação o farmacêutico deve tentar perceber se existem dúvidas quanto à toma da medicação e tentar esclarecer e alertar os utentes para os possíveis efeitos secundários da terapêutica.

Cada cedência fica registada no histórico do processo do utente. Na primeira cedência, o utente ou seu representante ou cuidador, tem que assinar o Termo de Responsabilidade, em que confirma ter recebido informação sobre o medicamento, o seu transporte e armazenamento e como se responsabiliza pelo que possa acontecer ao medicamento. O programa permite a adição de cuidadores que podem assim, mediante apresentação de identificação e desde que maiores de dezoito anos, proceder ao levantamento da medicação prescrita<sup>[17]</sup>.

Existem então várias Portarias, Despachos e Decretos-Lei que definem quais as patologias e quais os tratamentos que devem ser cedidos em cada situação, podendo destacar-se situações como a artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e a psoríase em placas; os utentes com insuficiência renal crónica ou

transplantados renais, dos quais se distinguem ainda os utentes com necessidade de tratamento com epoetinas; os utentes cujo tratamento se destina à profilaxia da rejeição aguda de transplante renal alogénico; utentes com patologias do foro oncológico; utentes com hepatite C; patologias do foro gastroenterológico, como doença de Crohn; utentes submetidos a cirurgias em bloco ambulatório, entre outros.

Relativamente a todas as situações acima descritas, a quantidade de medicação a ceder é variável. Considerando o panorama geral, deve efetuar-se a dispensa de medicação que permita ao utente realizar o tratamento por um período de 30 dias, sendo também este o período abrangido para tratamentos que revelem ter elevado impacto económico para a ULSCB. No entanto, em casos de oncologia urológica ou diálise peritoneal, deve ser dispensada quantidade suficiente até que o utente tenha uma nova consulta na instituição, variando estes períodos, habitualmente, entre um e seis meses. Uma outra particularidade engloba os utentes submetidos a procedimentos cirúrgicos em bloco ambulatório, já que, e tal como definido no Decreto-Lei n.º 13/2009, de 12 de janeiro, com a alteração introduzida pelo Decreto-Lei n.º 75/2013, de 4 de junho, “a quantidade de medicamentos dispensados não pode ser superior à necessária para sete dias de tratamento após a intervenção cirúrgica.”<sup>[17-19]</sup>.

Paralelamente à dispensa de medicação para a qual existe suporte legal, existe ainda dispensa de medicamentos que não figuram em qualquer instrumento legislativo. Esta circunstância verifica-se em casos em que os medicamentos são de uso exclusivo hospitalar ou em casos de carência socioeconómica devidamente fundamentados. Para que esta cedência possa ser realizada, cada caso particular é avaliado pelo Conselho de Administração da ULSCB, pela CFT e submetida a um parecer por parte dos SF. Posteriormente, e nos casos que sejam deferidos, o clínico que pretende prescrever o medicamento em causa é notificado, podendo a partir daí o utente solicitar a sua medicação. Por exemplo, os utentes portadores de Hepatite B, osteoporose grave ou esclerose múltipla, são abrangidos por este caso.

Na ULSCB, a Farmácia de Ambulatório tem um horário de funcionamento específico, sendo este de segunda-feira a quinta-feira das 9 horas às 16 horas, e sexta-feira das 9 horas às 14 horas.

Durante o meu estágio pude assistir e realizar, sob supervisão da farmacêutica responsável, a vários momentos de dispensa que abrangeram a quase totalidade de situações legisladas, bem como situações para as quais não existia suporte legal. A parte da dispensa a utentes em ambulatório, foi sem dúvida umas das minhas áreas favoritas durante o estágio, mas das mais desafiantes, na qual pude aprender muito com a farmacêutica responsável, que se encontra nesta área já há vários anos, possuindo bastante conhecimento, e na qual os utentes confiam,

procurando-a não só como farmacêutica, mas também quando se sentem mais em baixo e precisam de uma palavra amiga. Pude perceber a notória proximidade que se cria com os utentes que procuram este serviço, não só na parte da dispensa, mas também pelo contacto e empatia que se cria, evidenciando a importância do trabalho do farmacêutico, mostrando como podemos ajudar muito estes utentes.

### **3.5.1 Envio de proximidade**

Sendo os SF do HAL responsáveis por enviar a medicação necessária para as dez unidades de saúde pertencentes à ULSCB, os farmacêuticos responsáveis pelo Serviço de Ambulatório também desempenham estas funções. Para tal, possuem uma tabela em formato Excel, na qual estão descritos os dados de cada utente, por Unidades Locais de Saúde, com a patologia associada e respetiva medicação, e através dessa organização, todos os meses são enviados para as unidades locais de saúde a medicação necessária para estes utentes, permitindo assim que os utentes que habitam mais longe não necessitem de se deslocar ao HAL quando precisam da sua medicação, procurando apenas a sua Unidade Local de Saúde. A rastreabilidade do circuito do medicamento é garantida após a receção da medicação, sendo que existe um inquérito feito pelos farmacêuticos aplicado aos utentes para garantir o melhor serviço prestado.

Durante o meu estágio pude auxiliar na preparação desta medicação, sendo enviada em sacos opacos, identificados, e com a referência a que temperatura devem ser conservados, durante todo o processo de envio de medicação. Na minha opinião, este serviço desempenhado pelos farmacêuticos do HAL é uma mais valia para os utentes que precisam de medicação e por vezes não têm facilidade para se conseguir deslocar até ao hospital, podendo igualmente receber os cuidados que são necessários para assegurar a sua terapêutica medicamentosa.

## **3.6 Distribuição de medicamentos sujeitos a circuitos especiais de distribuição (medicamentos sujeitos a legislação especial)**

Os medicamentos sujeitos a um controlo especial requerem uma maior atenção por parte dos farmacêuticos, nomeadamente um controlo acrescido na sua dispensa, visto que são medicamentos com legislação específica. Além disso, sendo todo o seu circuito não informatizado, todos os registos devem ser guardados por um período de pelo menos cinco anos, no caso dos psicotrópicos e estupefacientes, e de pelo menos cinquenta anos, no caso dos hemoderivados.

### **3.6.1 Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos**

A distribuição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos exige um circuito especial. Por imposição legal e pelas características do próprio medicamento é necessário serem estabelecidas normas específicas que se adequam à particularidade destes medicamentos.

A utilização de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) encontra-se legislada por diversos diplomas, existindo especial destaque para o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, alterado posteriormente pela Declaração de Retificação n.º 20/93, de 20 de fevereiro. Uma vez que este tipo de substâncias implica, obrigatoriamente, uma atenção redobrada por parte dos profissionais de saúde, não só pela atuação deste tipo de moléculas a nível do sistema nervoso central, mas também devido à existência de tráfico das mesmas, é imperativo que toda a sua utilização se encontre regulamentada e que sejam cumpridos todos os documentos legislativos<sup>[20-21]</sup>.

Desta forma, sempre que existe uma prescrição por parte de um clínico de um dos medicamentos classificados como MEP, o médico deve enviar, obrigatoriamente, o documento designado como Anexo X, devidamente preenchido com o nome do medicamento, por DCI, forma farmacêutica, dosagem e código do serviço. Uma vez que este tipo de medicamentos é dispensado para um utente específico, no Anexo X figuram ainda os campos para preenchimento com a informação do utente a quem irá ser administrado o MEP, quantidade prescrita, informação acerca do enfermeiro que administra e qual a data de administração.

Por último, e dado o rigor que a distribuição de estupefacientes e psicotrópicos implica, a requisição deve ser assinada pelo médico diretor do serviço de onde provém a requisição, que deverá também colocar o seu número mecanográfico.

Já nos SF, o farmacêutico responsável deve validar a prescrição, implicando este passo que se verifique se o medicamento se encontra prescrito online no caso de serviços clínicos em que exista DIDDU.

Após a validação da prescrição, o farmacêutico procede ao envio do medicamento pedido, sendo este entregue em mão no serviço requisitante por um dos auxiliares, que deve também assinar a requisição. No momento da entrega, o enfermeiro que recebe a medicação deve também assinar o pedido, completando assim as quatro assinaturas que permitem, a qualquer momento, saber quais os profissionais envolvidos no processo de distribuição de um determinado medicamento. Aquando da administração, o enfermeiro responsável pela mesma deverá registar no Anexo X que realizou essa administração, colocando a data da mesma.

Sempre que é enviado um medicamento para um dos serviços clínicos, fica guardada nos SF uma fotocópia da requisição, onde são assinaladas todas as quantidades de medicamentos enviadas. Este fator permite depois um confronto entre os medicamentos enviados e os medicamentos administrados a cada utente uma vez que, quando se esgotam as linhas de

registo no Anexo X, o original é devolvido aos SF e o duplicado fica arquivado no serviço clínico requisitante.

Relativamente à distribuição de MEP, existe na ULSCB a possibilidade de os serviços clínicos possuírem em stock deste tipo de medicamentos. Para tal, são enviados diariamente os pedidos, também sob formato do Anexo X, para realização da reposição dos stocks. Aquando do pedido de reposição, a requisição deve vir apenas com as quantidades solicitadas, sendo colocada a informação do utente apenas no momento da administração.

Nos serviços clínicos em que existe um equipamento *Pyxis* e onde figuram MEP, nomeadamente o bloco operatório, a reposição do stock é feita presencialmente pelo farmacêutico responsável. Uma vez que estes equipamentos permitem obter relatórios onde figura a identificação dos utentes e dos medicamentos retirados para cada um, é possível fazer o confronto entre estes dados e os dados que se encontram registados no Anexo X.

Importa ainda referir que, de forma trimestral, os dados de consumos de MEP são reportados ao INFARMED.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de observar todo o processo de dispensa deste tipo de medicação, e além disso também tive a oportunidade de acompanhar o farmacêutico responsável ao *Pyxis* do bloco operatório e auxiliar na reposição do stock dos mesmos.

### **3.6.2 Medicamentos hemoderivados**

Um medicamento hemoderivado, também designado por medicamento derivado do sangue ou do plasma humano, é definido pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, como um “medicamento preparado à base de componentes do sangue, nomeadamente a albumina, os concentrados de fatores de coagulação e as imunoglobulinas de origem humana” [8].

Em Portugal, a requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados encontra-se legislada, existindo obrigatoriedade de utilização de um documento próprio constituído por duas folhas, a Via Farmácia e a Via Serviço (Anexo 3).

No momento da requisição, o médico prescriptor deve preencher adequadamente a Via Farmácia, com os dados de identificação do utente, qual o serviço para onde se destina, a requisição e a justificação clínica para a mesma. Posteriormente, e já nos SF, o farmacêutico procede à validação da mesma, preenchendo um quadro com o hemoderivado prescrito, número de unidades, lote, fornecedor e número do certificado de libertação do lote por parte do INFARMED. Após este preenchimento, o medicamento é cedido ao serviço que requisitou, fazendo-se acompanhar da Via Serviço, onde são registadas todas as administrações efetuadas

pelos profissionais de enfermagem, com data, nome, quantidade e fornecedor do hemoderivado em questão, e assinatura do profissional que procedeu à sua administração. Por fim, e para completar o circuito de distribuição, o farmacêutico analisa a Via Serviço, confrontando os dados registados pelo enfermeiro com os dados presentes na Via Farmácia.

Importa referir que, no momento de dispensa dos medicamentos, todas as unidades são etiquetadas com os dados do utente a que se destinam, já que por cada documento preenchido apenas é cedida medicação para um único utente.

Durante o meu estágio, tive oportunidade acompanhar todo o processo de dispensa deste tipo de medicação, nomeadamente a albumina e o fibrinogénio, bem como a colocação dos rótulos de identificação do utente em cada embalagem de medicamento e na conferência dos dados da Via Serviço.

### **3.6.3 Medicamentos citotóxicos**

O processo de distribuição de medicamentos citotóxicos conta com a participação de vários profissionais de saúde. Após a validação da prescrição pelo farmacêutico responsável, ocorre o momento de preparação do mesmo, sendo que neste passo atua um TSDT e um farmacêutico que valida todas as operações realizadas.

No momento da validação é impressa uma ficha de preparação do medicamento e 3 rótulos da preparação. Estes rótulos, por sua vez, têm destinos diferentes: um deles será colocado na preparação, outro no saco opaco onde a preparação será transportada, e o terceiro é colado na ficha de preparação. Todos estes passos são alvo de verificações e validações por parte de um farmacêutico, que confronta todos os rótulos entre si para garantir que não existem trocas de medicamentos ou erros no processo de distribuição até à chegada ao utente.

Dentro dos SF, o último profissional a contactar com o medicamento é então o AO, que é encarregue de transportar os sacos onde se encontram as preparações, dentro de uma caixa de plástico fechada, até à unidade de administração de citotóxicos (UAC).

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de acompanhar todo este processo, bem como acompanhar a entrega destes medicamentos, acompanhada por um farmacêutico, até à unidade de administração de citotóxicos. Na minha opinião enquanto estagiária, estas visitas aos serviços são uma mais valia, tanto a nível pessoal como profissional. Ter a possibilidade de ver de perto a realidade é o que torna esta profissão tão desafiante, uma vez que, podemos estar em contacto com os utentes e saber que o nosso trabalho vai ajudar alguém torna-se bastante gratificante, pois o trabalho do farmacêutico vai muito mais além da dispensa de medicamentos.

### **3.7 Cuidados Primários**

Estando o HAL integrado numa ULS, estão dez unidades locais de saúde integradas, e assim sendo, o trabalho do farmacêutico hospitalar não se resume apenas ao hospital. Durante o meu estágio tive a oportunidade de visitar dois centros de saúde, acompanhada por uma farmacêutica, visando a importância do acompanhamento farmacêutico nos cuidados primários.

Na ULSCB foi implementado durante algum tempo, a consulta farmacêutica de revisão da medicação do utente idoso polimedicado, nos Centros de Saúde, mostrando ter um papel crucial no acompanhamento e monitorização da medicação realizada pelo utente, permitindo detetar erros, duplicações ou algum problema relacionado com a toma incorreta da medicação, permitindo assim, evitá-los atempadamente.

No centro de saúde pude visitar as diversas áreas dedicadas ao medicamento, nomeadamente armazéns avançados, onde se encontra armazenada toda a medicação e dispositivos médicos cedida pelo hospital e as salas de trabalho onde é guardada alguma medicação necessária.

Em cada centro de saúde, existe de um carro de emergência, estrutura móvel onde se encontra um conjunto de equipamentos, fármacos e outros materiais, tais como, desfibrilhador, fármacos de 1ª linha em situações de emergência, como atropina, adrenalina, materiais de via aérea, material para acesso venoso, entre outros, indispensáveis para a reanimação cardiorrespiratória<sup>[22]</sup>.

Os farmacêuticos hospitalares, periodicamente fazem auditorias aos centros de saúde para averiguar se está tudo conforme estabelecido previamente.

Na minha opinião, esta participação ativa do farmacêutico, mostra que o seu papel não se resume apenas a farmácias ou hospitais, tornando-se bastante relevante, e penso que deveria ser adotada em várias unidades de saúde. Esta iniciativa na ULSCB, mostra a importância do papel do farmacêutico na melhoria da saúde do utente, permite a proximidade entre o utente farmacêutico fora dos locais habituais, podendo auxiliar na melhoria da qualidade de vida, acompanhando de perto este processo, permitindo assim a deteção de possíveis erros que possam ocorrer atempadamente.

### **3.8 Distribuição de Vacinas na ULSCB**

Desde 2009, e com a criação da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, os SF do Hospital Amato Lusitano passaram a ter também sob a sua alçada a gestão de vacinas utilizadas, não só pelo hospital, mas também pelas UCSP.

As vacinas que se encontram a cargo dos SF na ULSCB são as que figuram no Programa Nacional de Vacinação (PNV) e as que se destinam a administração após a “Consulta do Viajante”. As vacinas presentes no PNV são cedidas pela ULSCB de forma gratuita, as vacinas que são prescritas em Consulta do Viajante são sujeitas ao pagamento de uma taxa pelo utente.

Todo o procedimento tem início com um pedido por parte do enfermeiro responsável em cada UCSP, que através de contacto telefónico, informa quais as vacinas que se encontram em falta.

Nesse momento, são confrontados os valores definidos previamente como stock mínimo e o stock existente, já que cada UCSP constitui um Armazém Avançado. É então criado um pedido no SGCIM nos SF, que é preparado e validado por farmacêuticos antes de ser enviado, sendo este sistema um exemplo de distribuição por stocks nivelados.

No momento da saída das vacinas, são verificadas de forma individual todas as unidades, atendendo ao seu lote, que fica registado, data de validade e condições de conservação, garantindo que, a qualquer momento, seja possível saber quais os lotes existentes em cada AA, permitindo uma melhor gestão dos stocks já que, por exemplo, em casos de proximidade do prazo de validade, é possível mobilizar determinadas vacinas para locais onde exista uma maior utilização, evitando o desperdício.

No meu estágio, e aquando da minha presença no setor da produção, pude acompanhar o trabalho da farmacêutica responsável por este setor em todos os passos, bem como na preparação das unidades para enviar, processo de registo de lotes e gestão dos stocks existentes em cada unidade.

Estando a viver uma pandemia, a COVID-19, com agente etiológico SARS-COV-2, ocorreram alterações consideráveis nos SF. Como descrito anteriormente, foram contratados para o HAL, dois farmacêuticos destinados para todo o processo de apoio à vacinação. Assim, os serviços farmacêuticos estavam responsáveis por toda a preparação e distribuição das vacinas SARS-COV-2, tendo implementado um plano de reestruturação.

Os SF passaram a estar nos Centros de Vacinação de Castelo Branco, e os farmacêuticos estavam responsáveis por todo este processo, sendo criada a maior Farmácia Satélite localizada no Centro de Vacinação com a equipa de farmacêuticos da ULSCB. Inicialmente, os farmacêuticos organizavam uma reunião com todos os profissionais de saúde envolvidos, com o objetivo de planear o dia de vacinação, as pessoas alvo para o referente dia ou outros assuntos que seriam necessários debater, seguidamente a preparação de todas as vacinas era realizada pelos farmacêuticos com apoio dos TSDT do HAL, sendo posteriormente administradas pelos enfermeiros.

Durante o estágio, tive oportunidade de visitar o Centro de Vacinação de Castelo Branco e acompanhar todo o processo de trabalho dos Farmacêuticos nesta valência, demonstrando mais uma vez o seu papel fundamental. Isto mostra que cada vez mais está a ser implementada uma equipa multidisciplinar nas diversas áreas, onde trabalham conjuntamente profissionais de saúde de diversas áreas, tornando-se uma mais valia, pois quando todos trabalham em prol do mesmo, tudo se torna mais fácil. Tive também a oportunidade de preparar, sob supervisão de um farmacêutico, uma vacina da SARS-COV-2.

## **4. Produção e Controle - Farmacotecnia**

### **4.1 Reconstituição de fármacos citotóxicos**

Os SF da ULSCB manipulam diariamente citotóxicos administrados na maioria das vezes no hospital de dia de oncologia. Os fármacos citotóxicos são fármacos que inibem ou bloqueiam o crescimento celular e geralmente não seletivos, revelando-se desta forma altamente tóxicos até para quem prepara e administra este tipo de medicação.

Nos SF da ULSCB existem instalações próprias para a produção deste tipo de medicamentos, unidade centralizada de preparação de medicamentos citotóxicos. Estas instalações são constituídas por uma zona de apoio logístico, onde ocorrem os momentos mais burocráticos da dispensa deste tipo de medicamentos, e uma segunda zona destinada à preparação propriamente dita.

No que concerne à zona destinada à preparação e produção, a mesma é dividida em três áreas em que as condições de pressão, temperatura e esterilidade são completamente distintas. Numa primeira área encontra-se apenas uma bancada com algum material necessário à produção dos citostáticos (exemplo: seringas, spikes, bombas difusoras, campos estéreis e adaptadores). Este espaço não constitui um armazém de material, no entanto a presença destes componentes nesta área facilita a sua passagem, através do transfer, para dentro da câmara, permitindo uma maior celeridade no momento de produção. Numa segunda área, contígua à primeira e denominada por pré-câmara, encontra-se o material destinado à proteção do operador. Aqui, o farmacêutico e o TSDT que irão proceder à manipulação dos medicamentos devem efetuar a lavagem asséptica das mãos, deixar todo o tipo de acessórios que possam ter consigo, e equipar-se com protetores para sapatos, batas impermeáveis esterilizadas e descartáveis, luvas, máscara e touca. Por fim, numa terceira área, a sala de preparação, encontra-se a câmara de fluxo laminar, de classe II, onde são preparados os medicamentos. Nesta zona existe uma pressão negativa, e pretende-se que seja o mais estéril possível, evitando contaminações dos medicamentos manipulados e garantindo a proteção do operador e do utente a quem posteriormente será administrado o medicamento.

Antes de se proceder à reconstituição dos medicamentos citotóxicos, a farmacêutica responsável pela área começa por validar todas as prescrições. Esta validação comporta uma análise da adequação do protocolo prescrito à patologia existente e a dose a administrar de acordo com os dados do utente. Esta dose é calculada, na maior parte dos fármacos, de acordo com a área de superfície corporal do utente, no entanto, existem também protocolos cuja dose é calculada de acordo com o peso do utente. Entre os parâmetros analisados, constam então o peso, a altura, a área de superfície corporal e os valores de creatinina. É também preparada a

pré-medicação, ou seja, a medicação que os utentes fazem no próprio dia antes da administração da quimioterapia e que pretende diminuir os efeitos adversos, como por exemplo, a administração de metoclopramida, dexametasona, gluconato de cálcio, sulfato de magnésio e ondasetron.

Uma vez dentro da câmara, o TSDT procede à limpeza da câmara de fluxo laminar com álcool isopropílico a 70% e compressas esterilizadas. Depois deste passo, e no caso da ULSCB, inicia-se então a produção dos medicamentos, começando por medicamentos biológicos, e só depois passando para os citotóxicos. Uma vez que existe pressão negativa dentro da sala de preparação, todos os materiais são borrifados com álcool isopropílico a 70% e passados para dentro da câmara através de um transfer. Dentro da sala, nomeadamente na câmara de fluxo laminar, os materiais são manipulados de forma assética, e depois de preparados são rotulados com etiqueta própria onde figura o nome do utente, número da preparação, substâncias ativas existentes na preparação e solvente utilizado na reconstituição, bem como volumes de cada um destes componentes. Depois de rotulada, a preparação é novamente transportada pelo transfer para fora da sala, sendo colocada num saco próprio para o transporte, e no qual existe um rótulo igual ao do medicamento. O último passo é então o transporte de vários sacos numa caixa até ao serviço onde é administrada a medicação, a UAC.

Durante o estágio, foi-me possível contactar com esta área, nomeadamente pude acompanhar todo o processo de validação por parte da farmacêutica, auxiliar na preparação dos tabuleiros que são depois enviados pelo transfer para a câmara, e posteriormente todo o processo de identificação até ao momento do transporte para a UAC. Também tive a oportunidade entrar na câmara e observar de perto a preparação de alguns tratamentos com diversos fármacos, nomeadamente com o paclitaxel indicado no tratamento do carcinoma da mama e com a carboplatina, indicada no tratamento do carcinoma avançado do ovário, pulmão, cabeça e pescoço.

Estes momentos permitiram ter contacto com vários protocolos, contribuindo para a sedimentação dos conhecimentos clínicos, bem como com novos materiais, contribuindo para uma melhor perceção do funcionamento dos sistemas de administração. De ressaltar, que esta área requer bastante atenção e o maior rigor possível em todos os procedimentos que envolvem o manuseio e a manipulação de substâncias citotóxicas.

## **4.2 Preparação de formas farmacêuticas estéreis**

A manipulação de preparações extemporâneas estéreis deve ser realizada em áreas limpas, sendo que a entrada dos profissionais e dos materiais deve ser feita por uma antecâmara. Verifica-se ainda que devem existir filtros de ar e uma câmara de fluxo de ar laminar

horizontal. Ao contrário do que acontece com a câmara de preparação de medicamentos citotóxicos, dentro da sala de preparação de estéreis e nutrição parentérica deve existir uma pressão positiva<sup>[2]</sup>.

No que concerne a nutrição parentérica, dada a impossibilidade de preparação nas instalações dos SF, são utilizadas bolsas compartimentadas, nas quais existem porções com quantidades específicas de lípidos, proteínas e hidratos de carbono, que são facilmente misturadas na enfermaria, pelo enfermeiro. É também este profissional de saúde que procede à aditivação de vitaminas sempre que necessário. Dada a impossibilidade de preparação por parte dos farmacêuticos, sempre que solicitado é prestado auxílio na preparação das bolsas.

No decorrer do estágio não pude assistir à preparação deste tipo de preparações uma vez que a sala de preparação de estéreis não se encontrava em funcionamento.

### **4.3 Preparação de formas farmacêuticas não estéreis**

A preparação de formas farmacêuticas não estéreis assume atualmente uma posição central na atividade do farmacêutico hospitalar. É através destas preparações que é possível garantir que o medicamento certo chega até ao utente que o necessita na forma mais adequada à sua administração e com a dose correta de substância(s) ativa(s).

Na ULSCB, a preparação de medicamentos manipulados é realizada numa sala preparada e equipada para o efeito, e onde se localizam também armazenadas as matérias-primas utilizadas na preparação dos medicamentos. Antes de se iniciar a produção propriamente dita do medicamento, a prescrição médica é validada, sendo verificadas as substâncias e doses presentes, bem como a possibilidade de existência de interações ou incompatibilidades na preparação. O segundo passo deste processo passa pela criação da Ficha de Preparação com base na prescrição. Este documento é obtido por via informática, e nele figuram vários dados acerca da preparação, dos quais se podem destacar: a identificação de todas as substâncias utilizadas, a quantidade de cada uma destas substâncias, os passos a seguir na manipulação e produção da preparação, e as características e propriedades a observar e verificar para garantir a segurança do medicamento. Em conjunto com a Ficha de Preparação, são ainda impressos dois rótulos com a identificação da preparação, do serviço onde foi realizada a prescrição, do utente a quem se destina, e com alguns dados acerca da conservação e das precauções de utilização do medicamento manipulado. Estes rótulos possuem, no final, destinos diferentes, já que um é colocado na Ficha de Preparação e o segundo é colocado na embalagem do medicamento.

Após ter sido reunida toda a documentação necessária, o medicamento é então produzido por um farmacêutico, que se deve assegurar do cumprimento de todas as Boas Práticas de preparação de medicamentos manipulados e garantindo a segurança e a qualidade da preparação. No final da preparação, devem ser verificadas as propriedades do medicamento, com vista à libertação do lote para a distribuição.

Durante o meu estágio na ULSCB, tive oportunidade de observar a preparação de suspensão de Bicarbonato, Lidocaína e Nistatina.

#### **4.4 Reembalamento**

No âmbito dos serviços farmacêuticos de uma unidade hospitalar, o reembalamento de formas farmacêuticas demonstra ser uma atividade de extrema importância, já que é o procedimento que permite a cedência dos medicamentos de forma individualizada.

Na ULSCB este processo é realizado por um TSDT, um AO e por um farmacêutico que valida todas as operações. De forma a garantir a segurança dos utentes, evitar que existam erros de trocas de medicamentos, e assegurar que não ocorrem contaminações são seguidas para todas as formas farmacêuticas, check-lists. Estes documentos possibilitam ainda a validação, já que para cada ação descrita, existe um local próprio para que o profissional responsável por esse passo rubrique e valide a ação. Apesar de cada lista possuir especificidades próprias à forma farmacêutica a que se destina, todas garantem que existem passos de limpeza do material e equipamento de forma prévia e posterior à utilização, verificação de lotes e validades, quer do embalagem original quer da forma reembalada, e conferência do nome do medicamento original com aquele que foi colocado num novo acondicionamento.

Quando é necessário procede-se ao fracionamento manual do medicamento e inserem-se informaticamente as informações que devem sair no rótulo da tira de medicamentos reembalados. Considera-se que para que um medicamento seja identificado com segurança, na sua embalagem individual deve constar o nome do mesmo (por DCI), a dosagem, data de validade e lote. Uma particularidade que depende da adaptação, ou não, à unidose é a data de validade do medicamento reacondicionado, sendo que, nos casos em que é necessário desblisterar os comprimidos ou cápsulas, ou remover da sua embalagem original, a validade a atribuir é de apenas 1 ano após o reembalamento. Nos medicamentos em que apenas é necessário cortar o blister, a data de validade atribuída é a que figura na embalagem original. Nos medicamentos em que o prazo de validade termina mais cedo, é colada uma etiqueta com a indicação de “validade reduzida” para que esses possam ser os primeiros a ser dispensados. Sempre que exista um componente que pode ser sujeito a degradação por ação da luz, o

recipiente é protegido com papel de alumínio e é colocado um rótulo com as informações acerca do mesmo.

Durante o estágio, assisti e participei no reembalamento de formas sólidas orais (comprimidos e cápsulas) e de injetáveis de pequeno volume (ampolas), sendo estas as principais formas reembaladas. Pude auxiliar em todas as tarefas, desde fracionamento manual do medicamento, desblisterar ou cortar o blister, inserir os dados informaticamente e acompanhar todo o processo de validação pelo farmacêutico.

Na minha opinião, esta tarefa é bastante importante, e requer bastante empenho por parte dos profissionais envolvidos, pois existe bastante trabalho “por trás” para que seja possível, no momento da dispensa para os utentes, estarem disponível todos os medicamentos necessários e na forma adequada.

## **5. Farmacovigilância**

O Sistema Nacional de Farmacovigilância tem como principal objetivo identificar reações adversas aos medicamentos (RAM). A identificação das RAM permite que se detetem, avaliem e se previnam eventuais situações de risco relacionadas com a terapêutica.

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde, deve proceder ao registo da notificação, mesmo que seja apenas uma suspeita, através do preenchimento de um formulário específico, no portal RAM do INFARMED.

A ULSCB está associada à Unidade Regional de Farmacovigilância da Beira Interior, sendo que existe uma farmacêutica responsável por todo o processo de notificação de possíveis reações adversas.

Durante o meu estágio foi-me explicado todo o processo envolvido na notificação das reações adversas, tendo assim ressaltado a importância deste tipo de notificações, qual a informação mais relevante para o esclarecimento da situação e como proceder perante estas situações. É de salientar que o delegado da ULSCB nomeado pelo CA para se articular com a Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior é um farmacêutico.

## **6. Participação do Farmacêutico nos Ensaios Clínicos**

O principal papel do farmacêutico nos ensaios clínicos é controlar todo o circuito dos medicamentos experimentais quando estes chegam ao hospital, especialmente a sua receção, armazenamento, conservação, dispensa e devolução.

Nos SF da ULSCB verifica-se a existência de uma sala, onde são armazenados os medicamentos para distribuição no âmbito de ensaios clínicos, local onde também se encontram reunida toda a informação acerca dos ensaios que se encontram a decorrer no momento e onde são realizados todos os registos.

Existe nos SF um procedimento interno no qual se encontra estipulado que, para cada ensaio clínico em execução, devem existir dois farmacêuticos responsáveis, sendo que uma das farmacêuticas é a responsável pelo departamento e está presente em todos os ensaios, e a segunda profissional é a responsável pela área clínica correspondente.

Antes do início do ensaio, deve verificar-se a existência de parecer e autorização por parte de duas entidades, a Comissão de Ética Competente, e o INFARMED. Adicionalmente, deve ainda existir uma autorização por parte da Comissão Nacional de Proteção de Dados que garanta que todos os dados são confidenciais.

Posteriormente, e já no decorrer do ensaio, o farmacêutico constitui um pilar essencial. No momento de chegada dos medicamentos experimentais à instituição, deve verificar as condições dos mesmos, o lote, prazo de validade, certificado de libertação de lote e certificados de análise e de conformidade, sendo estas informações registadas num documento próprio.

Numa fase posterior, procede-se então à cedência dos medicamentos, apenas realizada mediante apresentação de uma prescrição médica. Na primeira dispensa o farmacêutico informa acerca do esquema posológico, modo correto de armazenamento e qual o procedimento para realizar a devolução. Previamente à entrega dos medicamentos, realiza-se o registo dos dados acerca do medicamento: lote, data de validade, princípios ativos e quantidade de formas farmacêuticas.

Durante o meu período de estágio, não se encontrava nenhum ensaio clínico a ocorrer, no entanto foi-me explicado todo o processo, e pude ver alguns documentos de ensaios clínicos que ocorreram anteriormente no HAL.

## **7. Farmacocinética clínica – monitorização de fármacos na prática clínica**

A farmacocinética clínica constitui uma área da farmácia hospitalar através do qual se pretende otimizar a administração de fármacos atendendo aos níveis séricos do mesmo, permitindo assim um controlo terapêutico individualizado. Com a determinação da concentração plasmática do fármaco, possibilita-se aos clínicos o ajuste da dose a prescrita, evitando consequentemente que ocorra sub- ou sobre-dosagem. Esta atividade demonstra ser particularmente relevante para medicamentos de estreito índice terapêutico ou em que exista um comportamento cinético com oscilações imprevisíveis no decorrer do tratamento<sup>[2]</sup>.

Na ULSCB não existe, o software necessário à determinação das concentrações séricas, motivo pelo qual existe colaboração por parte dos SF do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra. Desta forma, são monitorizadas as concentrações plasmáticas, sempre que solicitado pelo médico e após informação ao mesmo da inexistência de meios para a determinação em causa, dos fármacos vancomicina e gentamicina.

Deve ser enviado para o Centro Hospitalar Universitário de Coimbra várias informações, nomeadamente, diagnóstico, fármaco, posologia (dose e frequência), via de administração, horário de administração, data e hora do início da terapêutica, data e hora da última administração, vale, pico, creatinina, presença ou não de infeção e qual o local e resposta clínica (sinais e sintomas).

Depois da análise dos dados enviados, um farmacêutico do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra irá responder sobre a necessidade do tratamento ser continuado, parado ou se o intervalo entre administrações deve ser alterado.

Durante o meu estágio, pude acompanhar este procedimento com dois utentes que tinham na sua terapêutica vancomicina, desde a análise dos dados, ao envio dos dados para os SF do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra e por fim acompanhei a ida às enfermarias para comunicar a maneira como deveria ser feita a colheita sanguínea e/ou a alteração da dose, de maneira a conseguir atingir um nível não tóxico no utente.

## 8. Comissões Técnicas

As comissões técnicas assumem uma posição de extrema importância numa unidade de saúde hospitalar. São estes os órgãos responsáveis pela garantia da qualidade dos serviços prestados, constituindo uma estrutura de apoio técnico e de carácter consultivo. As comissões têm natureza multidisciplinar, englobando diferentes profissionais de saúde. A participação de farmacêuticos em comissões técnicas assume um papel imprescindível para a tomada de decisões na terapêutica dos utentes.

Existem quatro comissões cuja existência é obrigatória num hospital, sendo elas:

- Comissão de Farmácia e Terapêutica, regulada pelas disposições estabelecidas no Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março; estabelece a ligação entre os SF e os vários serviços do hospital.

Atua como órgão consultivo, elabora adendas de aditamento ou exclusão ao FHNM e zela pelo seu cumprimento, pronunciando-se também sobre a correção da terapêutica prescrita aos utentes<sup>[23]</sup>. Pelo carácter desta comissão é indispensável a presença do farmacêutico por forma a garantir que existe um profissional capacitado e informado para colaborar nas tomadas de decisão e na realização dos pareceres a que esta comissão tem de dar resposta. A CFT encontra-se em constante articulação com a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. A Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica procura articular as várias CFT dos Hospitais do SNS e das Administrações Regionais de Saúde dentro de outras funções como, por exemplo, aprovar os critérios de utilização de medicamentos a incluir no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, monitorizar o cumprimento destes critérios, entre outros<sup>[24]</sup>;

- Comissão de Ética, legislada pelo Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro; tem como principal objetivo salvaguardar o princípio da dignidade e integridade da pessoa humana, emitindo pareceres, recomendações, reflexões, relatórios ou outros documentos sobre questões éticas e/ou bioéticas, quando solicitada ou por iniciativa própria<sup>[25]</sup>;
- Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistência aos Antimicrobianos (GCLPPCIRA), criado pelo Despacho n.º 2902/2013, de 22 de fevereiro; tem como objetivo geral a redução da taxa de infeções associadas aos cuidados de saúde hospitalares, promovendo a adoção de medidas que diminuam

a resistência aos antimicrobianos, através da promoção do uso correto deste tipo de fármacos<sup>[26]</sup>;

- Comissão de Qualidade e Segurança do Utente.

O farmacêutico, tem que pertencer obrigatoriamente em todas, excetuando o GCLPPCIRA. No HAL, existem outras comissões técnicas existentes, além das acima referidas, como a Comissão de Prevenção e Tratamento de Feridas e Task Force Local Vacinação COVID-19.

Durante o meu estágio, na execução de várias tarefas verifique que a comissão de Farmácia e Terapêutica têm uma forte presença na tomada de decisões e desenvolvimento de protocolos para otimizar diariamente as atividades da farmácia.

## 9. Conclusão

O estágio realizado no SF do HAL foi manifestamente uma experiência desafiante e as expectativas iniciais corresponderam, no geral, ao previsto. Partindo do princípio de que a duração de dois meses é relativamente reduzida para compreender todo o funcionamento dos SF, considero que no dia a dia adquiri competências técnicas e científicas para evoluir enquanto futura farmacêutica.

As áreas de intervenção de um farmacêutico em âmbito hospitalar apresentam um leque enorme de oportunidades de conhecimento. Durante este percurso, tive a oportunidade de acompanhar de perto todas as áreas de intervenção e estabelecer um contacto próximo com as funções exercidas pelo mesmo.

Devo esta aprendizagem a uma equipa multidisciplinar muito competente e empenhada que, diariamente, concede o seu melhor para garantir uma terapêutica correta a cada utente, colmatando todas as adversidades e contribuindo para a qualidade do sistema de saúde. Muito devo à Dra. Sandra Queimado, uma excelente profissional, que possui um vasto conhecimento em múltiplas áreas, que me acolheu e proporcionou o melhor estágio, e que para além disso é uma pessoa incrível, bondosa, sempre pronta a ajudar o próximo. É uma força da natureza e a força dos SF do HA. Não posso deixar de referir o contacto com todos os outros profissionais de saúde dos SF, desde os farmacêuticos, sempre prontos a partilhar o seu conhecimento, os TSDT e os AO, todos contribuíram para assimilar melhor o conhecimento das diversas áreas.

Esta experiência foi sem dúvida enriquecedora, quer a nível pessoal, quer a nível profissional, visto que despertou um forte interesse na investigação contínua nas diversas áreas, além das competências adquiridas através da notável orientação prestada por toda a equipa dos SF do HAL.

## 10. Referências

- [1] Decreto-Lei n.º 44/204, de 2 de fevereiro. 1962 [Internet]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto\\_lei\\_44204-1962.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto_lei_44204-1962.pdf)
- [2] Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar.
- [3] Decreto-Lei n.º 318/2009, de 2 de novembro. [Internet]. Disponível em: [https://www.ulsqb.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/9/2016/11/DL\\_318-2009\\_criacao\\_ULSCB.pdf](https://www.ulsqb.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/9/2016/11/DL_318-2009_criacao_ULSCB.pdf)
- [4] Despacho n.º 13885/2004, de 25 de junho. [Internet]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/despacho\\_13885-2004.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/despacho_13885-2004.pdf)
- [5] Despacho n.º 2061-C/2013, de 1 de fevereiro. [Internet]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/052-C\\_Desp\\_2061-C\\_2013\\_4ALT.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/052-C_Desp_2061-C_2013_4ALT.pdf)
- [6] Despacho n.º 3832/2017, de 8 de maio. [Internet]. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/3837-2017-106980582>
- [7] Aperta, J., Borges, A., Cadilha, D., Dimas, F., Dinis, C., Feio, J., Fonseca, O., Garcia, M., Marques, F., Ribeiro, J., Rodrigues, C., Santos, C., Teixeira, C., & Dimitrovová, K. (2016). COMPRAS CENTRALIZADAS NA SAÚDE. Revista Portuguesa De Farmacoterapia, 7(4), 214-220. <https://doi.org/10.25756/rpf.v7i4.97> [Internet]. Disponível em: <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/97>
- [8] Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. [Internet] Disponível em: <https://dre.pt/dre/legislacao-consolidada/decreto-lei/2006-34530575>
- [9] Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro. [Internet] Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/113-E\\_DL\\_195\\_2006\\_1ALT\\_REV.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/113-E_DL_195_2006_1ALT_REV.pdf)
- [10] Programa de Acesso Precoce e de Partilha de Risco. [Internet] Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/claudia\\_furtado\\_20240178775a9d78ed7c8d9.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/claudia_furtado_20240178775a9d78ed7c8d9.pdf)
- [11] Deliberação n.º 139/CD/2014. [Internet] Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Delib\\_139\\_2014.pdf/52417539-7520-496f-b81e-c39b95439309?version=1.0](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Delib_139_2014.pdf/52417539-7520-496f-b81e-c39b95439309?version=1.0)

- [12] Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. [Internet] Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.%C2%BA+98198%C2+de+8+de+Junho/98730b43-704e-49f1-a2ed-338962a58357>
- [13] Certificado de Autorização de Utilização de Lote - CAUL [Internet] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-utilizacao-lote>
- [14] Deliberação n.º 1497/2004, de 7 de dezembro. [Internet] Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/3185390>
- [15] Manual de Boas Práticas 1999.
- [16] Medicamentos de Uso Humano. Regimes Excepcionais Comparticipação. [Internet]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excepcionais-de-comparticipacao>
- [17] Portaria n.º 210/2018 de 27 de março. [Internet] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/o/Normas+de+prescri%C3%A7%C3%A3o+e+dispensa+de+medicamentos+e+produtos+de+sa%C3%BAde+a+utentes+em+regime+de+ambulat%C3%B3rio+hospitalar/5d6a8eff-6559-b37c-2b5a-e243d3b17136>
- [18] Decreto-Lei n.º 13/2009, de 12 de janeiro. [Internet] Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/397329>
- [19] Decreto-Lei n.º 75/2013, de 4 de junho. [Internet] Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/513620>
- [20] Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. [Internet] Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/585178>
- [21] Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. [Internet] Disponível em: <https://dre.pt/dre/legislacao-consolidada/decreto-lei/1993-58872437-106547544?ts=1657238400034>
- [22] Carro de Emergência. [Internet] Disponível em: [http://portal.arsnorte.min-saude.pt/portal/page/portal/ARSNorte/Conte%C3%BAdos/Documentos/CRDC\\_Carro\\_Emergencia.pdf](http://portal.arsnorte.min-saude.pt/portal/page/portal/ARSNorte/Conte%C3%BAdos/Documentos/CRDC_Carro_Emergencia.pdf)

- [23] Despacho n.º 2325/2017 de 17 de março. <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/106619399/details/normal?q=Despacho+no2325%2F2017>
- [24] Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. [Internet] Disponível em: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao\\_nacional\\_de\\_farmacia\\_terapeutica](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao_nacional_de_farmacia_terapeutica)
- [25] Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro. [Internet] Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/80-2018-116673880>
- [26] Despacho n.º 2902/2013, de 22 de fevereiro. [Internet] Disponível em: <https://files.dre.pt/2s/2013/02/038000000/0717907180.pdf>
- [27] Regulamentos internos da ULSCB.

# **Capítulo 3 – Estágio Curricular em Farmácia Comunitária – Farmácia Correia, Mesão Frio**

## **1. Introdução**

Em Portugal, os farmacêuticos existem desde 1449, conhecidos como boticários. Durante um longo período de tempo, as principais funções centravam-se na preparação oficial de medicamentos ou substâncias medicamentosas<sup>[1]</sup>.

No entanto, a atividade farmacêutica paulatinamente começou a centrar-se nos utentes e a farmácia passou a desenvolver serviços de apoio essenciais à comunidade, alterando-se assim o nome de Farmácia de Oficina para Farmácia Comunitária<sup>[1]</sup>.

A farmácia comunitária é de todas as áreas aquela que mais aproxima o farmacêutico à população, assumindo dessa forma, um papel relevante na literacia em saúde.

A intervenção farmacêutica tem evoluído ao longo do tempo, a atividade do farmacêutico começou a centrar-se cada vez mais no cidadão, fator que permitiu alcançar uma posição privilegiada a partir da qual pode prestar o seu contributo para a saúde pública, para a correta utilização dos medicamentos, para a melhoria dos resultados obtidos com as terapêuticas farmacológicas, ajudando assim cada vez mais as pessoas a resolver os seus problemas no percurso de saúde ou de doença<sup>[1]</sup>.

Atualmente é possível ao farmacêutico comunitário atuar na gestão da terapêutica, na administração de medicamentos, na determinação de parâmetros, na deteção precoce de doenças e na promoção de estilos de vida saudáveis<sup>[1]</sup>.

O estágio em farmácia comunitária é um ponto importante no percurso académico de um jovem estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), visto que é nesse momento que a realidade está mais próxima. Durante o estágio, foi-me possível assistir e vivenciar diversas situações que contribuíram para o meu futuro, não só a nível pessoal como profissional. A possibilidade de dispensar medicação com confiança e transmitir informações que sejam úteis para melhorar a adesão à terapêutica é sem dúvida a parte mais desafiante do estágio em farmácia comunitária.

Este relatório tem como principal objetivo descrever os conhecimentos que adquiri e as atividades que realizei no período decorrido entre o dia 28 de março e o dia 17 de junho de 2022 na Farmácia Correia (FC), sob orientação do Dr. Nuno Reis, situada em Mesão Frio.

## **2. Farmácia Correia**

A Farmácia Correia encontra-se em funcionamento desde 1902. A FC é um espaço de saúde onde diariamente entram inúmeros utentes que procuram o aconselhamento do farmacêutico, de um espetro muito heterógeno ao nível social e económico. Os usufruidores tanto são moradores da vila de Mesão Frio, bem como das suas aldeias, maioritariamente uma população idosa, em que uma larga percentagem frequenta a FC de forma regular há dezenas de anos, assim como profissionais das mais diversas ocupações cujo local laboral se localiza naquela zona e também população dos concelhos vizinhos.

Esta tem ao seu dispor uma equipa que contribui para um atendimento científico, plausível e direcionado a cada utente. Os profissionais da FC têm o cuidado de ter sempre presente o Código Deontológico da profissão, encaram o bem-estar da população como uma prioridade, permitindo assim atender às necessidades da sociedade da melhor maneira<sup>[2]</sup>.

### **2.1 Localização e Caracterização do Espaço Exterior**

A Farmácia Correia está localizada no concelho de Mesão Frio, distrito de Vila Real. Esta vila situa-se geograficamente num planalto no sopé da Serra do Marão, a 380 metros de altitude, entre o rio Douro e os afluentes Teixeira e Sermanha. É um dos concelhos mais pequenos do nosso país, com cerca de 5000 habitantes. É nesta pequena vila que tem início a Região Demarcada do Douro Vinhateiro, considerada Património da Humanidade pela Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO)<sup>[3]</sup>. Está aberta ao público 365 dias por ano, com um horário de funcionamento das 8 horas e 30 minutos às 20 horas e 30 minutos, com exceção de domingos e feriados, em que o horário de funcionamento é das 9 horas às 20 horas.

A FC encontra-se devidamente identificada no exterior, cumprindo a legislação em vigor, o Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto e respetivas alterações<sup>[4]</sup>. Desta forma, do exterior encontramos uma placa bem visível com a designação “Farmácia”, o nome da Diretora Técnica, “Dra. Joana Santos” e a característica cruz verde, onde são facultadas informações aos utentes, como a hora, temperatura e campanhas promocionais que estejam a decorrer na farmácia. É ainda possível visualizar a montra destinada à exposição de campanhas de dermocosmética e outros produtos de saúde e bem-estar. Na porta da farmácia, encontram-se várias informações, nomeadamente, o horário de funcionamento, a farmácia de serviço, os serviços farmacêuticos prestados, a informação de que existe livro de reclamações e eventos de interesse para a população que irão ocorrer futuramente na vila de Mesão Frio.

## **2.2 Caracterização do espaço interior**

Fundada em 1902, passou por diversas gerações, mas preservando sempre o que caracteriza esta farmácia tão acarinhada por todos os mesão-frienses. Uma farmácia pequena, tradicional, numa zona histórica, tendo os seus produtos maioritariamente dispostos em armários altos de madeira, com uma arquitetura muito particular, transmitindo uma sensação familiar e acolhedora a todos os que nela passam (Anexo 4 e 5).

A Farmácia Correia dispõe das cinco divisões obrigatórias que constam no artigo 2º da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, nomeadamente: a sala de atendimento ao público, o armazém, o laboratório, as instalações sanitárias e o gabinete de atendimento personalizado<sup>[5]</sup>.

A sala de atendimento ao público é bem iluminada, o que permite um ambiente aprazível ao atendimento e à comunicação com o utente. Tem dispostos 3 balcões de atendimento individualizados. Cada balcão está devidamente equipado com um computador, uma impressora, um leitor ótico, uma gaveta para o dinheiro e ainda os terminais de multibanco.

Por detrás dos balcões, encontramos armários grandes de madeira, onde estão dispostos diversos produtos de dermocosmética, de diversas gamas, desde a Avène, a Uriage, a Vichy, a La Roche Posay, a CeraVe, entre outras. Existem ainda algumas gavetas onde encontramos alguns medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) que são vendidos com frequência (por exemplo, ben-u-ron 1000mg, AAS 100/150mg, entre outros), contraceptivos orais, produtos de higiene oral, sempre, com o intuito de promover um fácil acesso, permitindo um atendimento rápido.

Nos armários dispostos da parte da frente dos balcões de atendimento, encontramos uma vasta área dedicada a produtos de bebé, desde cremes, brinquedos, biberões, chupetas, malas de maternidade, entre outros. Na zona de atendimento, encontramos ainda uma secção de shampoos, solares, cuidados de corpo, perfumes e óculos de leitura.

Numa zona posterior aos balcões de atendimento, encontramos uma área que dispõe de produtos como pomadas, soluções, produtos nasais, produtos da Easyslim e produtos veterinários. Neste mesmo espaço, também existe um espaço lúdico dedicado às crianças.

Durante o estágio foi-me possível assistir e auxiliar a mudanças na organização/disposição da montra e dos lineares na sala de atendimento ao público. A meu ver, estas alterações permitem aos utentes terem uma maior perceção dos produtos de saúde existentes na farmácia permitindo dessa forma que se dê ênfase ao espaço, contribuindo de igual forma para o aumento da rentabilidade económica da farmácia.

O backoffice é toda a área que engloba a zona de receção de encomendas; a zona de armazenamento dos medicamentos; a zona de arrumação de reservas e de medicamentos e/ou outros produtos que estão perto do término da validade; a zona de armazenamento dos excedentes; a zona que engloba a arrumação de dossiers e folhetos informativos. É importante salientar que na FC existe uma boa organização, pois todos os armários/prateleiras estão devidamente identificados com etiquetas personalizadas. Para além disso, no programa Sifarma, na ficha de cada produto encontramos a prateleira associada. Tal organização facilita todo o trabalho, sobretudo para quem está a iniciar a atividade ou no meu caso a realizar estágio curricular.

Existe ainda um corredor que nos direciona para diversas áreas. Encontramos uma casa de banho, disponível para os profissionais e/ou para qualquer utente que necessite. Dispõe de um pequeno espaço onde encontramos os xaropes, saquetas e soluções orais. Nesta zona encontramos também uma área de receção e conferência de encomendas, onde encontramos um computador, com um leitor ótico e uma impressora, que permite a realização, receção e conferência das encomendas. Existe também um frigorífico onde são guardados todos os medicamentos que necessitem de estar a temperaturas controladas. O laboratório da FC está devidamente equipado, contudo, não são preparados manipulados<sup>[6]</sup>.

Dispõe de dois gabinetes de atendimento individualizado, sendo um deles, um gabinete de atendimento personalizado, onde são prestados os serviços farmacêuticos, como a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, administração de medicamentos injetáveis e a realização de testes de gravidez. O preço associado a cada um destes serviços está colocado de forma visível no balcão, sendo de salientar que serviços como medição da pressão arterial, peso corporal, IMC, administração de injetáveis, medição da glicémia e realização de curativos são realizados de forma gratuita, de maneira a proporcionar o melhor serviço possível para os utentes. O segundo gabinete é mais direcionado para a prestação de serviços externos: consultas de nutrição, depilação a laser, consulta com especialistas em aparelhos auditivos e consulta de aconselhamento capilar.

Encontramos também uma área de armazenamento de medicamentos de uso humano, que dispõe de diversas prateleiras, organizadas por ordem alfabética. No fundo do corredor, encontramos um pequeno armazém, onde são armazenados os excedentes de diversos produtos, bem como várias decorações utilizadas para decorar a farmácia alusivas a cada época festiva no ano. Para além de todas estas divisões existe na farmácia um gabinete da direção técnica, um local reservado onde se discutem e trabalham os aspetos administrativos da farmácia.

Diariamente surgem circunstâncias que põem à prova o conhecimento dos profissionais de saúde que colaboram na FC e para se atualizarem e responderem corretamente às questões dos utentes, necessitam de ter à sua disposição bibliografia física ou virtual. Na farmácia para além de todo o acesso online à informação é possível consultar diversos livros, nomeadamente a Farmacopeia Portuguesa, o Prontuário Terapêutico, o Formulário Galénico Português, entre outros. É possível aceder a centros de documentação e informação online, como por exemplo o Centro de Informação do Medicamento (CIM)<sup>[7]</sup>.

### **2.3 Recursos Humanos**

Os recursos humanos constituem um pilar de extrema importância numa farmácia comunitária. A existência de uma equipa unida, com sólidos conhecimentos científicos e humanísticos, que se destaca pela versatilidade, simpatia e excelente capacidade de comunicação com o utente faz com que a Farmácia Correia seja acarinhada por todos os seus utentes.

A equipa da Farmácia Correia é constituída pela farmacêutica Diretora Técnica (DT), Dra. Joana Santos, dois farmacêuticos, Dr. Nuno Reis e Dra. Dulce Pereira, duas técnicas de farmácia, Dora Ribeiro e Patrícia Ribeiro e uma funcionária responsável pela limpeza, Lurdes Cardoso.

É de notar que a FC cumpre todos os requisitos de carácter legal, presentes no Artigo 23º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, o qual indica que as farmácias devem apresentar, no seio da sua componente de recursos humanos, pelo menos um farmacêutico para além do DT, devendo esta classe ser tendencialmente maioritária<sup>[8]</sup>. E que obedece relativamente às obrigações do Diretor Técnico, do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, presente no Artigo 21º, que prevê entre outros aspetos, o dever de assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia, promover o uso racional do medicamento e assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados<sup>[4]</sup>.

Como foi perceptível ao longo do decorrer do estágio, uma boa comunicação e articulação entre a DT e os demais profissionais permite que sejam prestados cuidados de saúde de boa qualidade e que a farmácia funcione adequadamente, o que também contribuí para que exista um bom ambiente profissional.

## 2.4 Sistema Informático

A FC está equipada com o Sifarma 2000, um *software* desenvolvido pela *Glintt - Global Intelligent Technologies*, que apresenta múltiplas funcionalidades, contemplando os seguintes módulos principais: “atendimento”, “gestão de encomendas”, “receção de encomendas”, “gestão de lotes por faturar”, “gestão de utentes” e “gestão de produtos”.

O módulo de atendimento permite aceder à informação detalhada sobre cada medicamento ou produto lido através do seu código, incluindo informação científica, conselhos sobre a sua utilização, posologia recomendada, interações e outras questões técnicas, tais como o laboratório onde é produzido, o preço de venda à farmácia (PVF) e preço de venda ao público (PVP), como é classificado, quais são os medicamentos do mesmo grupo homogéneo, entre outras informações. Permite também realizar encomendas (instantâneas ou “via verde”), consultar as vendas, por operador, produto e data. Adicionalmente, o programa dispõe de uma série de “folhetos informativos” sobre determinados problemas de saúde, que podem ser dispensados no momento do aconselhamento, como complemento da informação verbal.

O módulo de gestão de encomendas permite criar encomendas e conhecer o seu estado e o módulo de receção de encomendas permite dar entrada das mesmas na farmácia.

Por fim, o módulo de gestão de lotes auxilia no processamento de receituário, nomeadamente gestão de lotes por faturar e faturados, regularização de faturas e conferência de receituário e o módulo de gestão de produtos permite efetuar todas as ações relacionadas aos mesmos, nomeadamente, gestão de psicotrópicos e benzodiazepinas, quebras, inventário, gestão de validades e transferência de produtos para outras localizações.

São realizadas cópias diárias de segurança para salvaguardar os dados caso ocorra algum problema informático e são feitas atualizações, que visam a melhoria do programa, de forma esporádica.

A FC optou por criar um cartão próprio da farmácia, utilizando o programa YClient, associado ao Sifarma, que permite a acumulação de 7% do valor total de cada compra, independentemente do imposto sobre o valor acrescentado (IVA) dos produtos. O utente pode descontar o valor acumulado em qualquer compra, quer seja produtos de saúde e bem-estar ou medicamentos.

Ao longo do estágio explorei cada módulo do programa, trabalhei com este programa de forma diária e tive a oportunidade de ter uma formação com a equipa da *Glintt*, permitindo familiarizar-me mais rapidamente com o programa.

### **3. Aprovisionamento e Armazenamento**

Esta é uma das áreas em que o farmacêutico demonstra a sua versatilidade e alargada aptidão de gestor. A farmácia necessita de encontrar o equilíbrio entre o inventário que dispõe e a procura que existe por parte dos utentes.

Para uma gestão otimizada é essencial garantir que nem faltam medicamentos, nem se têm produtos retidos por falta de escoamento. É fundamental analisar as vendas em retrospectiva e identificar os principais problemas de saúde e respetivas prescrições, saber quais os produtos procurados pelos utentes da farmácia, ter em conta a sazonalidade de certos produtos, qual a influência de campanhas, assim como tendências de determinados clientes.

As primeiras semanas do período de estágio realizado permitiram-me conhecer todas as tarefas que envolviam uma gestão adequada, quer das encomendas quer dos *stocks* na FC. Foi-me possível nesta fase inicial realizar a receção de encomendas, avaliar as entradas e saídas de produtos, realizar notas de devolução e proceder à regularização das mesmas, realizar o controlo dos prazos de validade, realizar reservas de produtos, entre outros.

A familiarização com os produtos, mais precisamente com os medicamentos que existem na farmácia é sem dúvida uma mais-valia para o passo seguinte, a dispensa e o aconselhamento ao utente. Desta forma, enquanto dava entrada das encomendas para posteriormente armazená-los, era-me possível conhecer novos princípios ativos, associar os que já conhecia às respetivas marcas comerciais bem como conhecer o local onde se encontravam, permitindo-me posteriormente localizar o que me era solicitado com mais facilidade.

#### **3.1 Fornecedores e Realização de Encomendas**

A decisão de compra acarreta consigo competências ao nível da gestão, pois é necessário saber escolher quais os fornecedores que apresentam melhores condições comerciais e maior disponibilidade de produtos. A FC adquire os seus medicamentos de duas formas distintas: as encomendas diretas, ou seja, a compra realiza-se diretamente aos laboratórios e as encomendas em que a compra é realizada aos distribuidores grossistas.

O Sifarma encontra-se interligado com as principais empresas de distribuição por grosso do medicamento em Portugal, o que facilita que as compras possam ser realizadas através do software de uma forma virtual com base nas necessidades da farmácia. A FC tem a COOPROFAR, a OCP Portugal e Alliance Healthcare como principais fornecedores pela relação de confiança estabelecida, disponibilidade de produtos, bonificações e condições também proporcionadas pela integração da FC no grupo FirstPharma.

Os grupos de compras estão cada vez mais instalados no setor da farmácia e são uma forma estratégica e relevante de negociar no setor de fornecimento de medicamentos, seja com os distribuidores por grosso ou diretamente com a indústria farmacêutica. Através deste meio é possível obter bonificações adicionais e condições de compra melhoradas para a farmácia. Esta estratégia, permite à farmácia obter o melhor preço por produto sem ter de comprar grandes quantidades.

Naturalmente, por necessidade, também são realizadas encomendas noutros fornecedores. A grande maioria dos medicamentos e produtos para uso veterinário são fornecidos pela Pencivet e Alliance mediante encomenda telefónica ou via email.

Na realização de encomendas podemos identificar 4 tipos diferentes:

- Encomenda Diária: Geralmente realizada duas vezes por dia, ao final da manhã e ao final de tarde, com o propósito de repor os produtos dispensados ao longo do dia. O Sifarma elabora automaticamente uma proposta de encomenda tendo por base os valores definidos no stock mínimo e máximo na ficha de produto. A maioria dos produtos são encomendados desta forma, sendo apenas necessário a verificação e a aprovação da pessoa responsável pela encomenda.

- Encomenda Instantânea: Realiza-se ao balcão durante o atendimento, quando o produto não se encontra disponível no inventário da farmácia, sendo possível verificar a disponibilidade nas principais distribuidoras grossistas interligadas com o Sifarma, sem que seja necessário contacto humano ou qualquer tipo de confirmação. É assim possível ver a disponibilidade, encomendar as unidades pretendidas e visualizar de imediato a data e hora prevista de chegada.

- Encomenda Via Verde: Determinados medicamentos sinalizados pelo INFARMED são encomendados por esta via excepcional de aquisição no Sifarma apenas quando a Farmácia não tem stock do medicamento pretendido e recebe uma receita médica válida para ser dispensada. Tendo o distribuidor um stock reservado para providenciar este canal, atribuído pelo titular de autorização de introdução no mercado (AIM) do medicamento<sup>[9]</sup>. Desta forma, é possível racionalizar e garantir que a distribuição do medicamento é realizada a todas as farmácias que o necessitem.

- Encomenda Manual: Quando a encomenda é realizada diretamente através do telefone ou via email, não fica registada no Sifarma, de modo que, aquando da receção é necessário originar uma referência numerária que identifica a encomenda. Posteriormente, esta referência de identificação é utilizada para a receção dos produtos no sistema. Neste tipo de encomenda

inserem-se para além de medicamentos, por exemplo, encomendas realizadas diretamente a laboratórios, produtos de dermocosmética e outros tipos de dispositivos.

Ao longo do estágio pude observar a realização das encomendas diárias, que normalmente é sempre feita pelo mesmo profissional permitindo assim ter uma melhor noção dos stocks e do que é necessário encomendar. Também realizei várias encomendas instantâneas e por via verde durante os atendimentos.

### **3.2 Receção de Encomendas**

Após a elaboração de um pedido de encomenda e envio do mesmo para o respetivo fornecedor, o passo seguinte é a chegada à farmácia e posterior receção da mesma. Através desta operação, é possível atualizar o stock existente para cada produto, bem como a atualização de preços e de prazos de validade, se necessário.

Os produtos farmacêuticos chegam à farmácia em caixas seladas e devidamente identificadas, vulgarmente designadas por “banheiras”, sendo que os medicamentos de frio vêm em caixas de esferovite com termoacumuladores devidamente identificados. Esta identificação permite assim que haja uma maior celeridade na sua receção a nível informático para que os medicamentos sejam colocados no frigorífico e se mantenham na temperatura recomendada.

Dentro dos contentores, para além dos produtos pedidos encontra-se também a fatura da encomenda. A verificação de todos os dados deste documento permite saber quais os produtos enviados pelo armazenista e a respetiva quantidade, o preço a que cada produto foi debitado à farmácia (PVF) e possíveis condições/descontos concedidos e, caso se aplique, o preço de venda ao público (PVP).

A nível informático, no software Sifarma e através do separador “Receção de Encomendas”, o operador deve selecionar o número de encomenda correspondente e indicar, primeiramente, o número da fatura associada e o valor líquido da mesma. Posteriormente devem ser lidos todos os códigos de barras de todos os produtos com recurso a um leitor adequado ao efeito. Neste momento, deve ser verificado para todas as embalagens de todos os produtos o prazo de validade indicado, sendo depois atualizado caso seja necessário. O operador pode ainda atualizar o PVF e PVP de acordo com o indicado na fatura e na embalagem do medicamento respetivamente. Uma vez terminado este procedimento, e no momento de finalizar a receção da encomenda, realiza-se um confronto entre o número total de unidades e as constantes na fatura, bem como valor final associado.

Caso existam produtos que, apesar de encomendados, não tenham sido enviados pelo distribuidor, o profissional pode então realizar a transferência de encomenda dos mesmos para

outro armazém. A informação relativa aos medicamentos em falta é, de seguida, enviada informaticamente ao Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P..

Outro aspeto relevante na receção de encomendas, prende-se com as reservas realizadas para alguns produtos associadas às fichas dos utentes; é necessário colocar esses produtos num local à parte, tendo em conta se a reserva está paga ou não paga, facilitando desta forma a entrega ao utente; é também necessário que essa reserva no final da receção da encomenda esteja definida como “recebida” no Sifarma, para que não existam erros de stock.

Quando as encomendas são realizadas entrando em contato direto com o laboratório ou por intermédio de delegados comerciais, o procedimento da receção da encomenda é ligeiramente diferente. Nestes casos, a encomenda não é gerada no programa informático, mas em suporte de papel e não fica imediatamente disponível para receção. Por isso, tem de se criar a respetiva encomenda manualmente. É necessário colocar o fornecedor, a hora e data de entrega. Posteriormente, os produtos encomendados são introduzidos, através do leitor ótico ou introduzindo os códigos manualmente. A encomenda manual é aprovada e de seguida é selecionada a opção enviar para papel, em oposição de enviar eletronicamente para o fornecedor (opção selecionada nos casos em que a encomenda é executada diretamente no Sifarma). A encomenda passa a estar disponível no menu Receção e deverá ser rececionada de acordo com o que foi descrito para as restantes encomendas.

Por vezes, nesta etapa é necessário criar a ficha dos produtos, quando estes são encomendados pela primeira vez. Nestes casos, o Sifarma alerta que o código introduzido não está associado a nenhuma ficha e questiona se é para criar uma. Com a ajuda do leitor ótico é introduzido o código alternativo (código de barras).

Durante a duração do estágio realizei com alguma frequência a receção de encomendas, tal como descrito anteriormente, tarefa que é efetuada por todos os profissionais da farmácia. A FC através da metodologia de Kaizen, ao lado do computador, dispõe de prateleiras identificadas com os números “0”, “1”, “2”, “3”, “4+”, para que depois de ler o código de barras de cada produto, com recurso ao leitor, este possa ser colocado na prateleira consoante o número disponível em stock, consoante o que consta no programa Sifarma, permitindo assim um maior controlo das quantidades em stock, pois no momento em que se arruma os produtos é possível comparar e verificar se o stock indicado corresponde com a realidade. Quando o stock não está correto, é anotado o nome do produto em uma folha, e semanalmente é feita uma contagem do stock, com uma listagem retirada através do programa Sifarma desses produtos, sendo então atualizado.

### **3.3 Devoluções**

Existem algumas situações que podem motivar a realização de uma devolução de um medicamento ou produto de saúde ao distribuidor que o forneceu. Entre estas situações, as que ocorreram com maior frequência ao longo do estágio foram:

- Prazo de validade reduzido ou já expirado;
- Preço de faturação superior ao estipulado;
- Embalagem danificada;
- Desistência da compra por parte do utente a que se destinava o produto;
- Engano a encomendar.

Um outro fator, contudo, menos frequente, que pode motivar uma devolução de um produto é a existência de uma circular informativa emitida pelo INFARMED, para que ocorra uma recolha voluntária de medicamentos específicos.

Para que seja possível proceder à devolução de um produto, o programa Sifarma permite criar a guia de devolução, processo este que comunica diretamente à Autoridade Tributária a entrada em circulação do respetivo produto. Para a elaboração desta guia é necessário indicar o fornecedor, a fatura em que o produto foi debitado, o produto respetivo e o motivo que levou à devolução. Posteriormente este documento deve ser impresso em triplicado, sendo as três vias carimbadas e assinadas pelo operador. O original e o duplicado devem ser enviados para o fornecedor, enquanto que o triplicado, assinado também pela empresa de distribuição, permanecerá arquivado na farmácia até que o processo de devolução seja concluído.

Em caso de devolução por prazo de validade reduzido, existem períodos que devem ser cumpridos para alguns produtos, como por exemplo, para produtos veterinários devem ser devolvidos 5 meses antes de terminar o prazo, produtos diabéticos 6 meses, outros medicamentos 1 mês antes ou no próprio mês. No entanto, apesar de feita a devolução, cada vez mais estes produtos não são aceites.

Para que ocorra esta conclusão, o fornecedor deverá emitir uma nota de crédito, quer sob a forma de produto, quer sob a forma de devolução de valor monetário, que é enviada à farmácia para compensação. Se a devolução não for aceite, o produto deverá então ser novamente enviado para a farmácia, sendo depois dada quebra no stock e ficando o prejuízo ao encargo da mesma.

### **3.4 Armazenamento**

O último passo após a receção da encomenda na farmácia constitui também uma fase que merece máxima atenção por parte dos profissionais. É essencial que todos os medicamentos se encontrem armazenados no local correto e conhecido por todos os profissionais, e também que se encontrem nas condições ideais de conservação. Estas duas premissas prendem-se com a rapidez durante o atendimento, fator que permite que o farmacêutico possa dispensar mais tempo e atenção a cada utente, mas também com a garantia de qualidade e segurança dos medicamentos. Desta forma, todas as moléculas que necessitem refrigeração e demonstrem ser termolábeis encontram-se num frigorífico, sendo que os restantes produtos estão armazenados em estantes e armários como previamente descrito.

Importa ainda referir que todos os espaços onde se localizam medicamentos ou outro tipo de produtos de saúde são alvo de monitorização, em tempo real, das condições de temperatura e humidade, sendo obtidos mensalmente relatórios com o registo destes parâmetros. Só desta forma é possível garantir que os produtos de saúde e medicamentos se encontram nas condições ótimas para o seu armazenamento, e evitando a sua degradação.

O armazenamento dos medicamentos/produtos de saúde realiza-se segundo o princípio FEFO (*first-expire, first-out*), ou seja, aqueles que têm um prazo de validade mais curto, devem ser os primeiros a ser dispensados. No entanto, podem ser armazenados com base na regra FIFO (*first in, first out*), ou seja, o primeiro a entrar será o primeiro a sair. Isto pode acontecer no caso dos medicamentos/produtos que têm o mesmo prazo de validade ou ainda quando não apresentem prazo de validade.

Durante o período do meu estágio, realizei o armazenamento de todos os produtos da farmácia, o que permitiu que tivesse conhecimento do local onde se encontravam. Esta tarefa foi importantíssima, uma vez que, quando passei a realizar atendimentos ao balcão consegui localizar o que me era solicitado com mais facilidade.

#### **3.4.1. Prazos de Validade**

O controlo dos prazos de validade é um ponto de elevada importância, sendo necessário para assegurar uma boa gestão do inventário da farmácia e garantir uma dispensa responsável do medicamento, reduzindo erros e a eventualidade de o utente receber um produto fora do prazo. Assim, é necessário verificar os prazos de validade frequentemente, e não só quando se dá entrada das encomendas. É também necessário avaliar fisicamente a validade de cada produto; por vezes, o prazo de validade no sistema informático não coincide com o prazo de validade físico.

Mensalmente é impressa uma listagem do Sifarma, onde constam os medicamentos/produtos de saúde cujo prazo de validade termina dentro de 6 meses. Este tempo de antecedência com que retiram os produtos permite que a equipa esteja atenta ao que deve escoar e ainda, no caso de não se conseguir dispensar, realizar-se a devolução do produto.

### **3.4.2. Temperatura e Humidade**

As condições de iluminação, de temperatura e de humidade das zonas de armazenamento dos medicamentos devem respeitar as exigências específicas, sendo que, devem ser verificadas e registadas periodicamente<sup>[10]</sup>.

Para monitorizar, essencialmente a temperatura e a humidade, a FC, dispõem de 3 termohigrómetros, que são calibrados por entidades competentes, colocados em pontos estratégicos de armazenamento na farmácia: *backoffice*, área de atendimento ao público e frigorífico.

Estes registos são feitos diariamente, duas vezes, numa folha impressa e arquivada numa capa. No caso de os valores estarem fora dos intervalos definidos é necessário justificar o motivo, quando é conhecida a causa e proceder à sua correção.

Os valores de temperatura do frigorífico devem cumprir intervalo entre os 5 °C e os 8 °C, enquanto a temperatura do meio ambiente deve ser inferior a 25 °C, quanto aos valores de humidade, estes devem ser inferiores a 60%.

### **3.5 Metodologia de Kaizen**

Durante o estágio, tive a oportunidade de conhecer e observar a aplicação da Metodologia Kaizen. A FC adotou este método de melhoria contínua, originária no Japão, com o objetivo de melhorar o seu funcionamento e resultados. Esta metodologia visiona a obtenção de bons resultados através da acumulação de pequenas mudanças e para que tal seja conseguido, têm de ser adotados processos consistentes, as decisões têm de ser tomadas com base em factos e devem ser adotadas medidas para controlar e minimizar as fontes de problemas. É importantíssimo que todos os profissionais estejam envolvidos, trabalhando em equipa, sabendo tudo o que acontece na farmácia<sup>[11]</sup>.

Numa das paredes da farmácia está afixado uma série de informações, como o mapa de tarefas, onde estão discriminadas as tarefas de cada um dos profissionais; o mapa de presenças; um local onde podem ser colocadas sugestões de melhoria; campanhas em vigor na farmácia, um calendário do mês, com as datas comemorativas e um quadro denominado “PDCA”: formado por quatro etapas, “Plan, Do, Check, Act”. A primeira etapa diz respeito à estratégia que será aplicada para resolver o problema, de seguida passa à fase de execução seguido de uma

posterior verificação e por fim é feita uma reflexão sobre as ações que serão tomadas no fim das quatro etapas.

Nesta metodologia também se insere a maneira como é organizada a arrumação das encomendas que chegam diariamente à farmácia como já foi referido anteriormente.

Sendo testemunha da implementação diária da Metodologia Kaizen, sou da opinião que esta aumenta não só a produtividade da farmácia e dos seus profissionais, como também permite que sejam prestados melhores serviços aos utentes.

## **4. Atendimento e Dispensa de Medicamentos de Uso Humano**

A dispensa de medicamentos em farmácia comunitária requer da parte do profissional de saúde um grande empenho e um elevado cuidado na satisfação do pedido de cada utente. Para isso, o profissional de saúde tem de se atualizar diariamente, conseguindo assim informar o utente de uma forma clara e minuciosa.

Este processo de dispensa de medicamentos, é um processo complexo na medida em que se processa em várias etapas e que se deve esclarecer o utente sobre a posologia e modo de administração, possíveis reações adversas a que deve estar atento, condições de conservação do produto e precauções que deve adotar durante a toma. Essa informação deve ser oral e reforçada de forma escrita de modo a garantir a perceção clara pelo utente. A FC tem como hábito, em qualquer atendimento, garantir que o utente leva escrito na caixa as informações mais relevantes associadas à toma da medicação.

Cerca de um mês depois de me integrar na FC, realizar as várias atividades de *backoffice* e assistir atentamente a vários atendimentos, iniciei os meus primeiros atendimentos. Numa primeira fase estive sempre acompanhada pelo orientador de estágio, a Dr. Nuno Reis e após esse período, a autonomia no atendimento foi surgindo.

Esta é sem dúvida uma das fases mais importantes do estágio e põem à prova a coletânea de conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de curso; a equipa da FC esteve sempre à disposição para me esclarecer qualquer dúvida e ajudar em cada atendimento.

### **4.1 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica**

Segundo o artigo 114º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, os MSRM são todos os medicamentos que possam constituir um risco para a saúde do utente; possam constituir um risco para a saúde, quando sejam utilizados com frequência para fins diferentes daquele a que se destinam; contenham substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar; e/ou sejam destinados a administração por via parentérica<sup>[12]</sup>.

A dispensa de medicamentos considerados como sujeitos a receita médica apenas pode ser realizada com a presença de uma prescrição médica. A prescrição de medicamentos deve ser realizada de acordo com o nome da substância ativa, isto é, por Denominação Comum Internacional (DCI), dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem<sup>[13]</sup>, sendo que deve ser efetuada por meios eletrónicos salvo raras exceções, como apresentado no artigo 8º

da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho: Falência do sistema informático; Inadaptação fundamentada do prescriptor; Prescrição ao domicílio; Máximo de 40 receitas por mês<sup>[14]</sup>

As prescrições podem ser Eletrónicas Desmaterializadas, Eletrónicas Materializadas ou Manuais.

As receitas manuais são reservadas para exceções e encontram-se em progressivo desuso, uma vez que as eletrónicas garantem maior segurança e menos erros associados. Na receita manual a prescrição dos medicamentos é realizada num documento pré-impresso, que tem apenas uma via; ao validá-la o farmacêutico deve ter em conta: o prazo de validade (30 dias, contabilizado a partir do dia que figura na data, no caso de receitas de asseguradoras reunidas (ex: Fidelidade) o prazo de validade é de 7 dias, a rubrica do médico prescriptor, a identificação do médico prescriptor e do local de prescrição (vinheta), a identificação do utente (nome e número de utente do SNS), a exceção legal e a identificação do medicamento prescrito, assim como a forma farmacêutica, a dosagem a posologia e o número de embalagens<sup>[14]</sup>.

Na validação da receita manual o farmacêutico deve verificar o número de unidades por embalagem, e no caso dessa informação não estar disponível, dispensar sempre a embalagem de menor número de unidades<sup>[15]</sup>. Para além dessa informação, deve estar atento ao número de medicamentos prescritos, no máximo quatro, sendo que não podem ser prescritas mais de duas embalagens de um mesmo medicamento, exceto medicamentos em unidose (ex: Zentel)<sup>[14]</sup>. O farmacêutico deve também confirmar que não existem na prescrição rasuras, caligrafias diferentes ou canetas de tintas diferentes ou lápis, motivos que podem determinar a não participação dos medicamentos. Alguma alteração na receita deve ser acompanhada de uma rubrica do prescriptor. O passo final é a assinatura do verso da receita: primeiro pelo utente que solicita a dispensa, confirmando assim que lhe foram cedidos os medicamentos, e posteriormente pelo profissional de saúde que realizou a dispensa, que deve também carimbar e datar.

As receitas desmaterializadas, são acessíveis através de códigos enviados para os telemóveis dos utentes ou podem também encontrar-se disponíveis através da aplicação para *smartphones* SNS 24. As receitas materializadas, são receitas igualmente acessíveis através de códigos, impressos na guia de tratamento em papel. Este tipo de receita é validado no momento em que os seus códigos de acesso e dispensa são introduzidos no sistema informático.

Quando as prescrições são associados a seguradoras, a prescrição é apresentada de forma distinta, ou seja, o modelo de apresentação da receita é diferente do modelo de receita habitual, e nele deve constar obrigatoriamente o número do sinistro e a vinheta ou carimbo do médico.

Uma particularidade que distingue as receitas desmaterializadas/materializadas das receitas em papel é o facto de permitirem ao utente que o mesmo adquira apenas um medicamento, independentemente do número de linhas e de unidades de cada medicamento prescritas. Desta forma, as receitas desmaterializadas possibilitam ao utente a aquisição dos seus medicamentos em diferentes momentos e em diferentes locais, permite diminuir o risco de erros na dispensa, facilitando o papel do farmacêutico.

Ao longo do estágio, foi-me possível contactar com os vários tipos de receitas, sendo que cada uma delas, apresenta características distintas. Na minha perspetiva enquanto estagiária, a maior dificuldade que encontrei foi relativamente às receitas manuais, nomeadamente em perceber a letra do prescriptor, pedindo por vezes ajuda para confirmar o que estava prescrito.

#### **4.1.1. Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos**

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes são suscetíveis de gerar dependência física e psicológica, podendo gerar abusos na sua utilização. Por esse motivo, estas substâncias têm um controlo apertado, pelo que no momento de dispensa torna-se obrigatório o seu registo informático.

A dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP) obedece às mesmas regras de dispensa de outros MSRM; no entanto, requer alguns procedimentos extra. Atualmente o Sifarma facilita todo o processo, pois aquando da dispensa, este abre automaticamente um *pop up* onde é necessário preencher: o nome, a morada, a data de nascimento, o número do cartão de cidadão e a sua validade. No caso de ser outra pessoa a adquirir a medicação deve-se também preencher nesse mesmo *pop up* a identificação do mesmo: o nome, a morada, a data de nascimento, o número do cartão de cidadão e a sua validade. É de salvaguardar que a idade do adquirente deve sempre ser superior a 18 anos e este deve sempre apresentar o cartão de cidadão ou outro documento de identificação (ex: Carta de condução; Passaporte)<sup>[14]</sup>. Quando os utentes são habituais na farmácia e esta medicação já é de uso crónico, estas informações são guardadas na ficha do utente, agilizando o processo, sendo apenas necessário confirmar as informações previamente introduzidas através da verificação do cartão do cidadão do utente ou representante legal.

É de salientar que também é necessário colocar o nome do médico prescriptor e o respetivo número mecanográfico, no entanto, estes são assumidos geralmente pelo sistema no momento que se introduzem os códigos das receitas eletrónicas. Após a dispensa destes medicamentos é emitido um documento numerado onde consta o nome do medicamento dispensado, o número da receita, o número do documento que é atribuído, o nome do utente, o nome do prescriptor, o nome do adquirente e a data, sendo posteriormente arquivado.

Caso a receita seja manual, é necessário anexar ao documento emitido uma fotocópia da receita. As cópias das receitas MEP e os registos de saídas gerados automaticamente, onde consta o nome do medicamento e os dados do adquirente, pelo Sifarma são enviados por e-mail ao Infarmed.

Até ao dia 8 de cada mês, é obrigatório enviar ao INFARMED uma cópia das receitas manuais e um documento com o registo das dispensas do mês anterior e a cada ano é também necessário o envio do registo global de entradas e dispensas à mesma entidade.

No meu estágio tive oportunidade de dispensar várias vezes este tipo de medicamentos, como por exemplo, Palexia (Tapentadol), Targin (Oxicodona), Buprenorfina; entre outros.

#### **4.1.2. Regimes de Participação e Complementaridades**

No regime geral de participação o Estado suporta uma percentagem do PVP do medicamento, garantido com isto que a população tenha acesso aos medicamentos a um valor mais baixo. O valor da participação é fixada de acordo com vários escalões, sendo que estes escalões variam consoante as indicações terapêuticas do medicamento, o fim a que se destinam, as entidades que o prescrevem e em alguns casos com a patologia<sup>[16]</sup>.

Existem outros subsistemas de saúde que asseguram também a participação de alguns medicamentos, nomeadamente entidades como os CTT, o Sindicato de Bancários, a EDP, a Caixa Geral de Depósitos, entre outros. Para usufruir desta participação, é necessário que o utente traga o seu cartão de beneficiário e que o farmacêutico selecione a entidade referente no Sifarma, procedendo à leitura do cartão do utente e validando a participação adicional. Ao terminar o processamento informático da dispensa, é emitido um talão que deve ser assinado pelo utente de forma a comprovar que lhe foram dispensados os medicamentos em questão e que estes foram dispensados com o apoio associado à entidade da qual é beneficiário.

Existem ainda certos MSRM que não são participados pelo estado e têm uma participação por parte dos laboratórios como por exemplo, o Betmiga, Vesomni, Entresto e Neparvis.

Em casos concretos existem ainda participações especiais de medicamentos, como é o caso de utentes ostomizados como indica a Portaria n.º 284/2016, de 4 de novembro, alterada posteriormente pela Portaria n.º 92-F/2017 e pela portaria n.º 111/2018<sup>[17]</sup>, ou como é o caso do protocolo dedicado a “reagentes (tiras-teste) para a determinação de glicemia, cetonemia e cetonúria e das agulhas, seringas, lancetas e de outros dispositivos médicos para a finalidade de automonitorização de pessoas com diabetes”, assim como é referido e legislado pela Portaria n.º 35/2016, de 1 de março de 2016, alterada pela Portaria n.º 15/2018, de 11 de janeiro<sup>[18-19]</sup>.

A grande parte das comparticipações é assegurada pelo SNS, quer pelo regime geral (organismo 01), quer por regimes excepcionais, como por exemplo trabalhador migrante (organismo 46) ou pensionista (organismo 48). Durante o estágio tive a oportunidade de contactar com os vários regimes de comparticipação, sendo que nas receitas manuais é necessário introduzir o organismo de comparticipação manualmente no Sifarma. Nas receitas eletrónicas o sistema informático assume o organismo automaticamente.

#### **4.2 Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica**

Os utentes tendencialmente vão ao encontro de um farmacêutico para resolver rapidamente as mais diversas situações. Desta forma, considera-se automedicação “a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde”<sup>[20]</sup>.

Esta prática é cada vez mais frequente no presente uma vez que as pessoas possuem cada vez mais acesso à informação e os locais de venda de MNSRM existem cada vez em maior número.

É comum os utentes preferirem recorrer à automedicação do que dirigirem-se ao médico. É uma prática que tem vindo a aumentar ao longo dos anos, levando ao uso irracional de medicamentos, o que pode resultar em sérios danos na saúde. Por esta razão em Portugal, está estabelecido uma lista de situações passíveis de automedicação<sup>[20]</sup>. Os utentes, nem sempre têm conhecimento da existência deste tipo de legislação. Assim, o farmacêutico deve ter um papel ativo, o diálogo com o utente torna-se imprescindível e este deve ser informado dos perigos do uso incorreto dos medicamentos. É necessário colocar um conjunto de perguntas (ex: patologias ou medicamentos concomitantes), que ajudem o profissional de saúde a tomar a decisão certa perante o problema em causa e, dessa forma, promover o uso racional do medicamento. Existem várias situações passíveis de automedicação, nomeadamente, a diarreia, a obstipação, a rinorreia, a congestão nasal ou o enjoo do movimento<sup>[20]</sup>. Durante o estágio deparei-me várias vezes com este tipo de situações e constatei que o aconselhamento de um profissional qualificado é essencial para evitar problemas graves acrescidos a cada situação.

Durante o estágio foi-me possível dispensar vários MNSRM (Daflon 500mg; Zovirax 50mg/g; Strepfen 8.75mg; Tantum Verde 1,5 mg/ml, entre outros), no entanto, como a altura em que realizei o estágio era de primavera, a maior parte dos MNSRM englobavam anti-histamínicos e descongestionantes nasais: Cetirizina, Plantil, Vibrocil, entre outros.

Incluído neste grupo de MNSRM existem os medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), como é o caso do Pulmicort, do Picalm, do Fucicort e outros que têm associados protocolos de dispensa com informações relevantes que devem ser tidos em conta na dispensa deste tipo de medicamentos<sup>[21]</sup>.

Durante o estágio foi-me possível realizar a dispensa deste tipo de medicamentos e alertar o utente para as medidas não farmacológicas que deve cumprir em cada situação. Convém realçar que durante o estágio percebi a preferência dos utentes pela farmácia e a confiança depositada no farmacêutico. Por consequência, este profissional está numa posição decisiva, devendo usar a relação que mantém com o utente em prol do incentivo do uso racional dos medicamentos. Desta forma, é um importante promotor da saúde e bem-estar da comunidade.

## **5. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde**

A FC tem ao dispor uma quantidade enorme de produtos que promovem a saúde e o bem-estar, no entanto, o aconselhamento enquanto profissional é bastante difícil pois existe uma grande quantidade de marcas comerciais para o mesmo fim. Durante o período de estágio foi-me possível familiarizar com muitos destes produtos, contudo, esta é uma vertente que necessita por parte do farmacêutico de uma formação constante.

### **5.1 Produtos Dietéticos Infantis e para Alimentação Especial**

Atualmente, existe por parte dos utentes uma grande preocupação como o estilo de vida, o modo de alimentação e a qualidade de vida. Na FC, existem à disposição dos utentes produtos que abrangem estados de nutrição associados ou não a necessidades específicas para determinadas condições clínicas: diabetes, doença oncológica, envelhecimento e saúde cognitiva.

Este tipo de produtos é aconselhado sempre que uma alimentação dita normal não possa ser realizada, não só por questões de saúde do utente, ou por motivos que impossibilitem a correta ingestão de alimentos, mas também sempre que haja necessidade de realização de exames médicos que obriguem a uma redução na quantidade de alimentos ingeridos e até mesmo um período de jejum prolongado. Como exemplo de algumas das situações em que podem ser sugeridos produtos dietéticos:

- Alimentação prévia à realização de uma colonoscopia;
- Utentes com problemas de disfagia;
- Utentes que apresentam perda de peso e de massa muscular, garantindo um correto aporte de proteínas e calorias;
- Utentes que possuem feridas crónicas.

Relativamente aos produtos dietéticos infantis, até cerca do quarto mês o bebé alimenta-se exclusivamente de leite. O farmacêutico tem um papel importante no incentivo à amamentação materna, devendo sempre salientar os benefícios da mesma e ajudar a utente com eventuais dúvidas que possam surgir. O leite humano é composto com as vitaminas e minerais necessários ao bebé e contém fatores de crescimento e de proteção imunológica que o leite em fórmula não contém. No entanto, em diversas situações há mesmo necessidade de recorrer ao leite em fórmula, na totalidade ou como complemento ao aleitamento materno.

Existem várias marcas de leites disponíveis na FC, especificamente NAN, Aptamil e Novalac. Existem ainda leites para determinadas condições: sem lactose, anti-regurgitação, hipoalergénico ou anti-obstipante. É de destacar que todos os leites devem cumprir rigorosamente a legislação em vigor no que respeita à sua comercialização, publicidade e rotulagem<sup>[22]</sup>.

Para mim enquanto estagiária, foi um mundo novo ao nível da alimentação infantil, pois não imaginava a diversidade de leites que existem, com diversas características de forma a atender da melhor maneira possível às diversas necessidades dos mais pequenos.

## **5.2 Suplementos e produtos à base de plantas**

A utilização de produtos à base de plantas, para tratar ou prevenir, várias situações de forma natural é uma constante no dia-a-dia da FC. A procura por parte do utente é mais ao encontro de chás medicinais, como por exemplo os da gama Fitos, suplementos para a recuperação da fadiga e melhorar a energia (ex: Absorvit) e para ajudar a evitar a retenção de líquidos (Ex: Drenaslim).

Na FC existem vários produtos da gama Tilman, como expetorante/mucolíticos (Plantil, Thymosiro), pastilhas para a gargante (Thymotabs), imunoestimulante (ImunoResist), descongestionantes (Nasafytol), para a digestão (Digestil), para o colesterol (Cholesfytol), entre outros produtos para atender aos utentes que preferem medicamentos à base de produtos naturais, que é cada vez um pedido mais frequente e que pode ceder diversas vezes durante o meu estágio.

Para além destes produtos, pude dispensar ao longo do estágio este tipo de produtos para outras situações: Cistisil um complexo à base de arando vermelho, cavalinha, uva ursina e frutooligosacarídeos para a prevenção e tratamento de infeções urinárias; Venopress, que contém diosmina micronizada e hesperidina para a prevenção/tratamento de varizes; e Biofast, um complexo de prébióticos, probióticos e vitaminas indicado no equilíbrio da flora intestinal.

Em cada atendimento procurei esclarecer a pessoa sobre a posologia indicada, alertar para as medidas não farmacológicas que deveria optar durante o tratamento, e ainda certificar-me que o utente não estaria a fazer nenhuma medicação que pudesse causar interação com algum destes suplementos.

Durante o meu estágio dispensei várias vezes o Nasafytol, um suplemento à base de Curcuma longa, Quercetina e Vitamina D3, usado para sintomas de alergias respiratórias desde rinorreia, prurido nasal e ocular, olhos inflamados e lacrimejantes a espirros e congestão nasal,

que mostrou recentemente, em um ensaio clínico efetuado nas unidades do grupo hospitalar Chirec, na Bélgica, ter vantagens na sua utilização para o tratamento da covid-19<sup>[23]</sup>.

### **5.3 Produtos de Dermofarmácia: corpo, rosto e capilares**

De acordo com a definição legal um produto cosmético é “qualquer substância ou mistura de substâncias, destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, limpar, perfumar, modificar o aspeto, proteger ou corrigir os odores corporais”<sup>[24]</sup>.

Na FC são várias as marcas disponíveis, cada uma delas com gamas distintas para problemas específicos: a Avène, a Uriage, a Bioderma, a Aderma, a Lierac, a Vichy, a La Roche Posay, a CeraVe, a Dercos, a Phyto, a Mustela, a Elgydium, a Arthrodont entre outras.

Durante o estágio, tive a oportunidade de observar aconselhamentos a nível dermocosmético, visto que os utentes procuram a farmácia para obter produtos desta natureza ou quando possuem algum problema dermatológico menor. No caso de algumas patologias, como por exemplo a acne ou a dermatite atópica, também me foi possível conhecer os produtos mais indicados para estas situações e as suas principais vantagens de utilização. Nesta vertente, senti que a cadeira lecionada no 5ºano na modalidade de Dermofarmácia e Cosmética me facilitou bastante a reconhecer o tipo de produtos e como devem ser usados, bem como quais os cuidados a ter, por exemplo questionar sempre se o utente faz a limpeza diária adequada da pele e se conhece o seu tipo de pele.

É importante salientar que a dermocosmética é uma área muito vasta e complexa. Por isso, o farmacêutico deve esforçar-se por procurar formações adequadas, nomeadamente nas linhas exploradas na farmácia. Também necessita de se manter sempre atualizado, uma vez que as linhas de dermocosmética estão sempre a introduzir novos produtos ou a melhorar as suas formulações. Tudo isto tem como objetivo a prestação do melhor aconselhamento aos utentes.

### **5.4 Medicamentos de Uso Veterinários**

Segundo o Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho os Medicamentos de Uso Veterinário (MUV) são “um bem público e crucial para a defesa da saúde e do bem-estar dos animais e para a proteção da saúde pública”<sup>[25]</sup>. Todos os MUV são também sujeitos a padrões de qualidade e avaliados quanto à sua segurança e eficácia sendo regulados pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV).

Estando a FC numa zona rural, os MUV são muito requisitados sendo direcionados para todo o tipo de animais. Durante o período de estágio, os produtos mais dispensados foram coleiras e pipetas, como antiparasitários externos (ex: Amflee, Ataxxa, Frontline) e internos (ex: Tenilvet, Strongid, Bravecto, Symparica), contraceptivos orais para gatas e cadelas (Megecat, Pilucat e Piludog), Terramicina Nebulizador para as infeções e as vacinas dos coelhos.

Durante o atendimento questionei sempre acerca do peso do animal de forma a aconselhar o melhor produto e ainda expliquei o modo de administração, cuidados a ter e a posologia indicada. Contei sempre com a disponibilidade dos restantes profissionais para me explicar e ajudar em alguns casos.

Durante o meu estágio pude aprender muito sobre esta área, pois para além de existir uma vasta gama de produtos para animais na FC, desde cães, gatos, coelhos, ovelhas, bovinos, o meu orientador de estágio, Dr. Nuno Reis, possui um vasto conhecimento nos várias problemas que podem surgir aos animais, contando sempre com a sua disponibilidade e dos restantes profissionais para me explicar e ajudar em alguns casos, pois, no meu ponto de vista, cada vez mais a população desenvolveu preocupação em querer manter os seus animais saudáveis, procurando sempre o melhor para estes, sendo por isso a FC procurada imensas vezes pela população que possui algum problema com os animais. Também existe uma linha de apoio veterinária, GLOBALVET, disponível 24 horas por dia, sendo um serviço pago à ANF mensalmente pela farmácia.

## **5.5 Dispositivos Médicos**

O termo "dispositivo médico" (DM) engloba uma variedade de produtos destinados a serem utilizados para fins comuns aos dos medicamentos, tais como prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença humana através de mecanismos que não se traduzem em ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas<sup>[26]</sup>.

O potencial risco relacionado com a utilização dos dispositivos médicos, bem como a duração de contacto deste com o corpo humano, permitem classificar os DM em: Dispositivos médicos de classe I, considerados dispositivos de baixo risco; dispositivos médicos de classe IIa e IIb, dispositivos de médio risco; e dispositivos médicos de classe III, dispositivos de alto risco.

Durante o estágio foi-me possível dispensar vários dispositivos médicos consoante os vários atendimentos nomeadamente: sacos de ostomia, fraldas, canadianas, ligaduras e meias de compressão (Classe I); termómetros, compressas, medidores de pressão arterial e lancetas (Classe IIa), canetas de insulina (Classe IIb), entre outros.

## **5.6 Santa Casa da Misericórdia de Mesão Frio**

A Santa Casa da Misericórdia de Mesão Frio (SCMMF) tem como presumível data de fundação o ano de 1560, altura em que um fidalgo da casa real, André da Fonseca e a sua esposa, Verónica de Mesquita, fundaram um hospital para atender as necessidades dos mais pobres da vila. Passados quatro séculos, esta instituição continua a ser um pilar do concelho de Mesão Frio, responsável pelo desenvolvimento de diversas respostas sociais, dirigidas à infância e juventude, terceira idade, emprego e cidadania, saúde e comunidade em geral<sup>[27]</sup>.

A SCMMF possui uma estrutura residencial para pessoas idosas, destinada ao acolhimento de pessoas com mais de 65 anos de idade ou pessoas com problemas de saúde mental/física, que justifiquem a sua admissão<sup>[27]</sup>. Esta instituição é responsável por dispor dos cuidados de saúde necessários às pessoas que dependem dela. A medicação e produtos de saúde e bem-estar, que os utentes da SCMMF precisam, são preparados e dispensados pelas três farmácias existentes na vila de Mesão Frio, com rotatividade mensal.

A preparação e dispensa de medicação para os utentes residentes na SCMMF é realizada pela FC nos meses de janeiro, abril, julho e outubro. Todas as fichas, geradas no programa informático, dos utentes que se encontram na SCMMF estão devidamente identificadas. A SCMMF envia por email as receitas manuais ou eletrónicas dos utentes e a farmácia prepara e dispensa a medicação requerida. A dispensa é realizada colocando o medicamento a crédito na ficha dos utentes, assim como escrevendo o nome do mesmo na respetiva caixa. Posteriormente, um dos profissionais de saúde entrega a medicação na enfermaria da SCMMF. No final do mês, é emitida uma fatura de toda a medicação dispensada aos utentes da SCMMF, para que a instituição faça o pagamento da quantia devida.

Como o mês de abril foi um dos meses em que a FC é responsável por preparar e dispensar a medicação dos utentes que se encontram neste estabelecimento, ajudei muitas vezes nesta tarefa. Devo acrescentar que tirei muito proveito com a realização deste procedimento devido à grande variedade de produtos de saúde e bem-estar e medicamentos requeridos. Desta forma, consegui perceber melhor os problemas mais frequentes e ter mais contacto com suplementos alimentares, usados em faixas etárias mais avançadas.

## **5.7 Associação Cultural e Beneficente de Santa Maria, de Sediolos**

A Associação Cultural e Beneficente de Santa Maria (ACBSM), foi fundada em 1981, e ao longos dos anos tem procurado alargar a sua atividade com a ajuda de todos os que diariamente procuram proporcionar um aumento do bem-estar a quem frequenta esta instituição<sup>[28]</sup>.

A preparação e dispensa de medicação para os utentes residentes na ACBSM é realizada pela FC, durante todo o ano. A ACBSM envia por email, um documento em forma de tabela com o nome dos utentes, os códigos de acesso às receitas, o medicamento que pretendem bem como a sua quantidade. A dispensa é realizada colocando o medicamento a crédito na ficha dos utentes. No final do mês a ACBSM envia uma lista com tudo o que foi pedido, que é confrontada com os registos da farmácia de maneira a confirmar se está tudo correto.

Ao longo do estágio, pude acompanhar e auxiliar várias vezes neste processo de dispensa de medicação para a ACBSM.

## **6. Preparação de medicamentos**

### **6.1 Medicamentos Manipulados**

Os medicamentos manipulados são medicamentos preparados segundo fórmulas magistrais (segundo uma receita médica que especifica o utente a quem o medicamento se destina) ou oficiais (seguindo as indicações de uma farmacopeia) e cuja preparação compete às farmácias, sob a responsabilidade do farmacêutico<sup>[29]</sup>.

A FC já preparou medicamentos manipulados, mas atualmente já não prepara, trabalha em conjunto com a Farmácia Barreiros, no Porto, sempre que é solicitado algum medicamento manipulado. Atualmente são poucas as requisições deste tipo de medicamentos e por este motivo, a FC prefere subcontratar os serviços de preparação de manipulador a outra farmácia, diminuindo os custos associados quer às matérias-primas/materiais e o tempo despendido pelo farmacêutico.

Aquando da dispensa de um medicamento manipulado, o cálculo do preço enviado é conferido. A ficha de preparação do medicamento manipulado, que é enviada junto com este pela farmácia que o preparou e a fotocópia da prescrição médica são arquivadas numa pasta designada para este efeito.

Apesar de não preparar medicamentos manipulados, a FC possui um laboratório com todo o equipamento e material necessário para a preparação dos mesmos, tal como está legalmente estabelecido na Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro de 2004: alcoómetro; almofarizes de vidro e de porcelana; balança de precisão sensível ao miligrama; banho de água termostaticado; cápsulas de porcelana; copos de várias capacidades; espátulas metálicas e não metálicas; funis de vidro; matrizes de várias capacidades; papel de filtro; papel indicador pH universal; pedra para a preparação de pomadas; pipetas e provetas graduadas de várias capacidades; tamises (com fundo e tampa); termómetro e vidros de relógio<sup>[6]</sup>. Para além disto, a farmácia dispõe de documentos com a descrição detalhada de todos os procedimentos necessários para a correta preparação de medicamentos manipulados e fichas de preparação de medicamentos manipulados.

### **6.2 Preparações Extemporâneas**

As preparações extemporâneas apresentam uma baixa estabilidade, sendo estas formulações preparadas no momento da dispensa. Normalmente são formulações sólidas, sob a forma de pó liofilizado ou grânulos que com a adição de água purificada resultam em soluções ou suspensões.

Para preparar este tipo de formulações, é importante começar por soltar o pó que esteja nas paredes do recipiente. De seguida, adiciona-se água, não atingindo o volume máximo (um pouco mais de metade do total de água purificada que será necessária) e agita-se vigorosamente obtendo uma boa homogeneização. Por fim, deve-se perfazer o volume de água total (normalmente indicado pelo fornecedor ou indicado com um traço no rótulo do produto) e voltar a agitar.

Ao longo do meu estágio tive oportunidade de observar a preparação extemporânea de vários pós para suspensões orais de antibióticos e preparar alguns deles, sendo a mais comum, a preparação de antibióticos para uso pediátrico, como por exemplo, a Amoxicilina com Ácido Clavulânico. No ato da dispensa destes medicamentos, devemos ter o cuidado de alertar o utente para que agite bem o frasco antes da sua utilização e que que faça uma correta conservação, no frigorífico uma vez que é uma preparação muito instável. É também importante alertar o utente do seu prazo de validade, sendo mais curto que noutra tipo de preparações.

## **7. Outros Serviços Prestados na Farmácia**

### **7.1 Medição de parâmetro bioquímicos e fisiológicos**

Os serviços que uma farmácia proporciona contribuem para o melhoramento da saúde dos seus utentes, consciencializando-os para a importância do controlo dos seus parâmetros bioquímicos e fisiológicos. O acompanhamento dos mesmos permite que sejam detetados problemas de saúde atempadamente. Por estes motivos, a FC disponibiliza diariamente diversos serviços, relacionados com a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, tais como:

- Medição da glicémia capilar;
- Medição da pressão arterial;
- Medição dos triglicéridos;
- Medição do colesterol total;
- Medição do ácido úrico;
- Medição do peso corporal, altura e IMC;
- Teste de gravidez.

A grande maioria destas medições são realizadas no gabinete de atendimento personalizado, por todos os profissionais de saúde, sendo que na porta do mesmo está afixado o custo associado a cada um deles. Este gabinete está equipado com tudo o que é necessário para efetuar as medições, possuindo contentores adequados aos resíduos produzidos, nomeadamente um contentor de eliminação para resíduos do grupo III (material de risco biológico como vestígios de sangue) e um para resíduos do grupo IV (material cortante e perfurante). A recolha e eliminação destes resíduos é efetuada por uma empresa especializada contratada pela farmácia.

A medição do peso, altura e IMC é realizada na balança que se encontra na área de atendimento.

Durante o meu estágio, realizei por diversas vezes a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, como medição de pressão arterial e colesterol total. Para que fosse possível conseguir executar estes procedimentos de forma autónoma, foi-me previamente explicado como desempenhar corretamente cada um deles bem como conselhos e cuidados a ter que por vezes é importante referir ao utente quando algum valor se encontra fora do normal. Durante esta etapa, constatei que necessitava de fazer uma pequena revisão teórica, de forma a relembrar os valores de referência para cada um dos parâmetros.

## **7.2 Administração de Injetáveis**

A administração de medicamentos e de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV) são também um serviço prestado na FC. Este serviço é apenas garantido por um farmacêutico com formação específica e reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos, tanto no que concerne à administração destes fármacos, como relacionada com suporte básico de vida, principalmente em caso de reação anafilática.

Na FC este serviço é prestado num gabinete adequado para o efeito, pelo Dr. Nuno Reis e pela Dra. Joana Santos. Durante o meu estágio pude auxiliar na preparação de injeções, sob supervisão de um farmacêutico, bem como assistir à administração dos injetáveis, sendo-me explicado os passos deste processo.

Antes da administração da vacina ou injetável, são registados o nome do utente, data de nascimento, o nome do medicamento ou vacina, o lote, a via de administração e o farmacêutico que realizou a administração.

Alguns utentes também procuram a FC para a administração de canetas de insulina, de maneira a ajudar os utentes que têm dificuldade em administrar sozinhos. Durante o meu estágio, pude acompanhar este processo e também pude administrar sob supervisão de um farmacêutico.

## **7.3 Serviços na Farmácia**

Como já referido anteriormente a FC dispõem de vários serviços que prestam cuidados de saúde aos utentes, entre os quais se destacam, a consulta de nutrição, depilação a laser, consulta de nutrição capilar e consulta de especialistas em aparelhos auditivos.

As consultas de nutrição ocorrem todas as semanas e são propostas a qualquer utente que necessite de ajuda para perder peso, para ganhar hábitos de vida mais saudáveis ou para o acompanhamento de doenças crónicas.

O serviço de depilação a laser, consulta de nutrição capilar e consulta de aparelhos auditivos são realizadas uma vez por mês.

Estas consultas resultam numa aproximação dos utentes que procuram soluções integradas na saúde e que necessitam de resolver necessidades relevantes para o seu bem-estar. Durante o estágio tive a oportunidade de encaminhar vários utentes a experimentar alguns destes serviços, promovendo desta forma a sua melhoria na qualidade de vida.

Quando é necessário, em casos de impossibilidade de deslocação à farmácia, é entregue a medicação ao domicílio, sem nenhum custo adicional.

#### **7.4 Preparação Individualizada da Medicação**

A FC dispõe do serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM), que tem como objetivo otimizar a adesão à terapêutica, principalmente a utentes (idosos) polimedicados, diminuindo o esquecimento de tomas e tornando a toma de medicação mais cómoda e segura.

Este serviço, tipicamente semanal, podendo ser também quinzenal ou mensal, consiste na preparação da medicação através de blisters padronizados, divididos em colunas (jejum, pequeno-almoço, almoço e jantar) e em linhas que correspondem aos dias da semana. Durante a realização do PIM o profissional tem ao seu dispor um documento que auxilia todo o processo e evita erros de preparação.

Durante o estágio tive a oportunidade de realizar o PIM diversas vezes, sempre com a posterior conferência do farmacêutico responsável.

#### **7.5 Testes Covid**

A FC realiza testes rápidos de antigénio (TRAg). No início do meu estágio, eram comparticipados pelo SNS dois testes por pessoa por mês, sendo que pude ajudar em todo o processo. O primeiro passo era através do programa Sifarma e do número do utente, verificar se o utente ainda era elegível para os testes gratuitos. Após esse passo, o teste era realizado, era assinada uma Declaração de Elegibilidade para a realização do Teste Rápido de Antigénio para a Sars-COV-2 (Anexo 6) e no fim era preenchido um formulário com os dados do utente e com o respetivo resultado. Após este procedimento estar concluído, os resultados dos testes eram registados no SINAVE V.2..

Mais tarde, deixou de haver esta comparticipação dos dois testes gratuitos por mês pelo SNS, passando os testes a ser pagos na totalidade ou mantendo-se gratuitos através de uma prescrição médica. Neste caso o procedimento já era um pouco diferente, pois a prescrição médica tinha de ser validada através de alguns códigos, normalmente disponíveis no telemóvel do utente, no portal do ministério da saúde para os exames sem papel e posteriormente era então registado no SINAVE V.2..

Ao longo do meu estágio, tive oportunidade de aprender um pouco mais sobre esta área, sendo-me explicado todos os procedimentos, pude ainda, após explicação e com supervisão de um farmacêutico, realizar alguns testes de covid, o que foi uma mais valia não só a nível profissional bem como a nível pessoal, perante a pandemia na qual estamos a viver.

## **8. Farmacovigilância**

Todos os medicamentos existentes no mercado são formulados e posteriormente produzidos sob critérios muito rigorosos de segurança e eficácia, passando por várias fases e vários ensaios clínicos, mas mesmo assim, existem riscos associados ao seu uso que provocam reações adversas, as RAM. Algumas dessas reações adversas são detetadas antes da introdução do medicamento no mercado, no entanto, muitas delas são identificadas quando o medicamento já se encontra comercializado. E é aqui que entra a Farmacovigilância.

O farmacêutico deve comunicar as suspeitas de reações adversas que tenha conhecimento que possam ter sido causadas por determinado medicamento, o mais rápido possível, através do preenchimento de um formulário e enviar às autoridades de saúde, de acordo com os procedimentos nacionais de farmacovigilância. Na notificação das RAM deve descrever-se a reação adversa, qual foi o sinal ou sintoma, bem como descrever a sua duração, gravidade e evolução e relacioná-la com a toma dos medicamentos, deve explicitar qual é o medicamento suspeito, a data de início e de suspensão do medicamento, que outros medicamentos está a tomar e, ainda, o lote, via de administração e indicação terapêutica do medicamento suspeito.

No decorrer do meu estágio, não se efetuou nenhuma notificação de RAM por isso, não tive oportunidade de assistir nem de notificar. No entanto, toda a equipa da FC está sempre atenta à terapêutica dos seus utentes e a possíveis sinais ou queixas que estes exponham, garantindo assim a segurança dos seus utentes ao avaliar a presença de possíveis reações adversas.

Na minha opinião, o farmacêutico comunitário não está tão sensibilizado para a notificação destas reações, uma possibilidade seria por exemplo, implementar mais ações de sensibilização aos farmacêuticos, uma vez que esta é uma área extremamente importante na qual o farmacêutico deve prestar o seu contributo.

## 9. Valormed

A Valormed (Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda.), fundada em 1999, consiste numa sociedade sem fins lucrativos que tem a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso. Resultou da colaboração entre a indústria farmacêutica, distribuidores e farmácias comunitárias face à consciencialização para a especificidade do medicamento enquanto resíduo<sup>[30]</sup>.

Assim que cada contentor se encontra cheio, este é selado e recolhido pelos distribuidores, sendo transportados posteriormente para um centro de triagem de resíduos onde são separados consoante a origem do material. O vidro, o plástico e o papel/cartão são reciclados enquanto que os restos de medicamentos são incinerados.

Para o sucesso deste programa, é necessário a contribuição dos farmacêuticos. É da sua responsabilidade, alertar os utentes para os perigos associados à colocação dos medicamentos nos contentores de lixo comum. Também os deve informar que podem deixar os resíduos dos medicamentos na farmácia, para serem colocados num contentor próprio.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de desempenhar o procedimento associado ao encaminhamento do contentor ao VALORMED.

## 10. Receituário e Faturação

Todos os meses é necessário fazer o receituário e enviá-lo para os organismos competentes, para que a farmácia seja restituída do valor da comparticipação dos medicamentos e outros produtos de saúde dispensados.

Para isto, é necessário que diariamente se confira as Receitas Manuais e as Receitas Eletrónicas Materializadas, verificando a validade das prescrições. As Receitas Eletrónicas Desmaterializadas ficam registadas no Sifarma e são automaticamente processadas. Apesar de menos frequente, as receitas manuais requerem algumas considerações especiais. Durante o atendimento deve ser verificado a identificação do utente (nome, organismo associado e o seu número de beneficiário), a identificação do prescriptor (nome, assinatura e vinheta) e do local de prescrição, a data de emissão da receita, a justificação para utilização da prescrição manual e ainda a ausência de rasuras (que não tenham a assinatura do médico a confirmar o erro) ou falsificações. Posteriormente, o farmacêutico pede ao utente que assine o verso da receita, carimbando, datando e assinando também no mesmo local. Terminado o atendimento, estas são guardadas na farmácia em local apropriado. A conferência do receituário na FC é realizada pela Dra. Joana Santos e pelo Dr. Nuno Reis. É realizada sempre uma dupla conferência para minimização dos erros.

A preparação do envio do receituário começa com a organização das prescrições manuais por organismo responsável pela sua comparticipação. Dentro de cada organismo, as receitas são separadas em lotes e organizadas pelo número da receita. Cada lote inclui 30 receitas, com exceção do último lote referente a um dado organismo que pode ter menos. Por cada lote, é emitido um Verbetes de Identificação do Lote pelo Sifarma que deve envolver todas as receitas do lote e é assinado e carimbado pela farmacêutica responsável.

Os vários lotes já em verbetes respeitantes a cada entidade são agrupados posteriormente num documento chamado Relação Resumo de Lotes. São emitidas 4 folhas de Relação Resumo de Lotes, todos a carimbar, datar e assinar, sendo a quarta folha destinada à contabilidade da farmácia.

Esta documentação é então enviada para dois organismos distintos, o SNS (enviado ao dia 5 de cada mês), mais concretamente, o Centro de Conferência de Faturas e para a Associação Nacional das Farmácias (enviada mensalmente em data a definir por circular). É emitida uma guia de fatura que resume quantos lotes existem de cada organismo e que é enviada para o SNS, enquanto para a Associação Nacional das Farmácias é enviado um Mapa Comprovativo

da entrega do receituário do mês em questão, o que resume os valores de todas as faturas dos vários organismos da Associação Nacional das Farmácias.

Caso haja alguma inconformidade com as receitas, estas são devolvidas à farmácia, que pode proceder à sua retificação e enviá-las novamente no mês a seguir. Caso não seja possível a farmácia perde o valor correspondente à participação.

## 11. Conclusão

O estágio em farmácia comunitária é de extrema importância na formação dos futuros farmacêuticos, é o culminar do MICF e representa uma prova bastante enriquecedora. Contribuiu de forma decisiva para o conhecimento da realidade diária de uma farmácia e de todas atividades desempenhadas pelo farmacêutico.

Durante este período tive oportunidade de aprender novos conceitos, desenvolver a minha capacidade de interação com os utentes e aprofundar tudo aquilo que adquiri ao longo dos últimos cinco anos. Considero que o meu estágio na FC foi um marco importantíssimo na minha vida de estudante. As competências e a sabedoria que me foram tão amavelmente ensinadas pelo meu orientador, Dr. Nuno Reis, que tanta sabedoria possui, e por todos os profissionais desta farmácia, irão acompanhar-me durante toda a minha vida profissional. Nesta farmácia fui recebida e integrada prontamente numa equipa profissional caracterizada por um espírito ético, profissional e correto. Esta atitude marcou o meu estágio, mas também me enriqueceu a nível pessoal.

São vários os desafios com que nos deparamos diariamente, desde o início, quando olhamos para o nome comercial e vem aquele pensamento de “nunca vi isto em lado nenhum”, o sentimento de achar que caímos de paraquedas, mas que com o decorrer do tempo percebemos que afinal não é tão difícil como pensamos inicialmente. Contudo, é bastante desafiante e das mais diversas tarefas realizadas, destaco o atendimento ao público e o seu aconselhamento. Foi a atividade que mais apreciei, pois evidenciou a importância do farmacêutico na saúde dos utentes, assim como a confiança depositada nos profissionais de saúde. Por este motivo, posso afirmar que o estágio serviu para estimular a minha vontade em ser uma melhor farmacêutica.

Embora a FC seja frequentada por utentes de todas as idades, a maioria são idosos. Ao longo do estágio fui entendendo que a farmácia é mais do que um espaço de saúde. Sendo a população idosa a mais polimedicada, o atendimento e o relacionamento que se cria com os utentes foram talvez das etapas de estágio que mais satisfação me deram. É evidente que o farmacêutico não tem apenas o papel de dispensar medicamentos, mas também de ajudar o utente num outro sentido: ouvi-lo, aconselhá-lo e até dar uma palavra amiga quando é necessário.

A experiência enquanto estagiária na FC foi sem dúvida bastante enriquecedora e não poderia estar mais grata por ter tido esta oportunidade.

## 12. Referências

- [1] Ordem dos Farmacêuticos. A Farmácia Comunitária. [Internet] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
- [2] Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. 2021. [Internet] Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/regulamento/1015-2021-176147634>
- [3] Câmara Municipal de Mesão Frio. [Internet] Disponível em: [https://www.cmmesaofrio.pt/cmmesaofrio/uploads/writer\\_file/document/163/guia\\_douro\\_pt.pdf](https://www.cmmesaofrio.pt/cmmesaofrio/uploads/writer_file/document/163/guia_douro_pt.pdf)
- [4] Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. [Internet] Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/307-2007-641148>
- [5] Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. Regulamentação das áreas mínimas das farmácias, de acordo com n.os 4 e 5 do artigo 29.º e do artigo 57.º-A do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, na sua redação atual. [Internet] Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-C5\\_Delib\\_1502\\_2014\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-C5_Delib_1502_2014_VF.pdf)
- [6] Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro. Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante. [Internet] Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/deliberacao\\_1500-2004.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/deliberacao_1500-2004.pdf)
- [7] Centro de Informação do Medicamento [Internet]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/servicos/cim/apresentacao/>
- [8] Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de Agosto. [Internet] Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/171-2012-179072>
- [9] Circular informativa – Via Verde do Medicamento N.º 019/CD/100.20.200. 2015. [Internet] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1147844/Projeto+Via+Verde+do+Medicamento/78e5f43c-c724-41a2-aa08-62486796150a>
- [10] Santos, H; Cunha, I; Coelho P et al. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. 2009; [Internet] Disponível em:

[https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas\\_praticas\\_farmaceuticas\\_para\\_a\\_farmacia\\_comunitaria\\_2009\\_20853220715ab14785a01e8.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf)

- [11] Kaizen Institute. [Internet] Disponível em: <https://pt.kaizen.com/sobrenos#hist%C3%B3ria>
- [12] Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Estatuto do Medicamento. [Internet] Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f)
- [13] Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. [Internet] Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790)
- [14] Diário da República. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. 2015. [Internet] Disponível em: <https://dre.pt/dre/legislacao-consolidada/portaria/2015-74448401>
- [15] Diário da República, Portaria n.º 223/2015 de 27 de julho. [Internet] Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/223-2015-69879390>
- [16] Regime de comparticipação de medicamentos [Internet]. Disponível em: <https://diretiva.min-saude.pt/procedimento-de-reembolso/regime-geral-de-competicipacao-de-medicamentos/>
- [17] Portaria n.º 284/2016 de 14 de março. [Internet] Disponível em: <https://dre.pt/dre/legislacao-consolidada/portaria/2016-115172450>
- [18] Portaria n.º 15/2018 de 11 de janeiro do Ministério da Saúde. [Internet]. Disponível em: [https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/114509691/details/normal?p\\_p\\_auth=5w1ZN6io](https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/114509691/details/normal?p_p_auth=5w1ZN6io)
- [19] Serviço Nacional de Saúde. Projeto de proximidade. [Internet]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2304493/Projeto+de+proximidade+-+Relatório/d478b639-2c72-45f6-ef65-bc881eea06aa?version=1.0>
- [20] Despacho n.º 17690/2007 de 23 de julho. [Internet] Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D1\\_Desp\\_17690\\_2007.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D1_Desp_17690_2007.pdf)

- [21] Lista MNSRM-EF. [Internet] Disponível em: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes transferencia titular aim/lista dci](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes%20transferencia%20titular%20aim/lista%20dci)
- [22] Decreto-lei n.º 62/2017, de 9 de junho. [Internet] Disponível em: <https://dre.pt/dre/legislacao-consolidada/decreto-lei/2017-156851377>
- [23] Suplemento alimentar mostra eficiência no tratamento da Covid-19. [Internet]. Disponível em: <https://www.dn.pt/sociedade/suplemento-alimentar-mostra-eficacia-no-tratamento-da-covid-19-14928045.html>
- [24] Cosméticos [Internet]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>
- [25] Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho. [Internet] Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/148-2008-454810>
- [26] Dispositivos Médicos. [Internet] Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos>
- [27] Santa Casa da Misericórdia de Mesão Frio. [Internet] Disponível em: <https://scmmfrio.wixsite.com/site/historia>
- [28] Associação Cultural e Beneficente de Santa Maria de Sediolos. [Internet] Disponível em: <https://associacao-cultural-e-beneficente-de-santa-maria-de-sediolos.webnode.pt/>
- [29] Medicamento Manipulado. [Internet] Disponível em: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao\\_e\\_informacao/campanhas/-/journal\\_content/56/15786/1487053?tagName=outras-campanhas](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/campanhas/-/journal_content/56/15786/1487053?tagName=outras-campanhas)
- [30] VALORMED. Disponível em: <https://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>

# Anexos

## Anexo 1 – Kardex.




**Anexo 2** – Módulos com as “gavetas” dos serviços, e as respectivas caixas com a identificação do serviço a que correspondem para os medicamentos cuja dimensão da embalagem não permite que sejam colocados nas gavetas.



Anexo 3 – Via Farmácia da requisição dos medicamentos hemoderivados.

Número de série 2968316 VIA FARMÁCIA



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

HOSPITAL \_\_\_\_\_  
 SERVIÇO \_\_\_\_\_

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

**REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA** (a preencher pelo médico)

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

**REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos) **QUADRO C**

Hemoderivados	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. N.FARMED

Enviado \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Farmacêutico \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_  
(7) Excepcionalmente, e plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Serviço requisitante (assinatura) \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

**I. Instruções relativas à documentação:**

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

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

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

**II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:**

- Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;
- Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Resolução n.º 1051/2000 (2.º termo) dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.º série, n.º 251, de 30 de outubro de 2000.  
 Modelo n.º 1994 (Extra do RCM, 3.ª) **INCIM**

Anexo 4 – Fotografia da farmácia.



Anexo 5 – Fotografia da farmácia.



**Anexo 6** – Declaração de elegibilidade para a realização do Teste Rápido de Antígeno para a Sars-COV-2.



**Testes Rápidos de Antígeno (TRAq) para SARS-CoV-2 de Uso Profissional**  
**Farmácia de oficina**  
**(Deve ser impresso em modelo A5)**

Utente:

Nome: _____
N.º de Utente (NNU): _____
Data de Nascimento: ___ / ___ / ___

Farmácia:

Código da farmácia: _____
---------------------------

Identificação do Teste Rápido de Antígeno (TRAq):

Número de Notificação Laboratorial no SINAVElab: _____
--------------------------------------------------------

Declaração do Utente:

Declaro sob compromisso de honra que <b>não realizei</b> , no corrente mês, mais de 4 (quatro) Testes de Rápidos de Antígeno (TRAq) participados pelo SNS	
_____ (Data)	_____ (Assinatura do utente)