

**Revisão de modelos de epitélio nasal humano
nos estudos pré-clínicos de segurança
Experiência Profissionalizante na vertente de
Farmácia Comunitária e Investigação**

Iryna Denysyuk

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(mestrado integrado)

Orientador: Prof^a. Doutora Adriana Oliveira dos Santos
Co-orientador: Mestre Patrícia Pires

dezembro de 2020

Dedicatória

Aos meus avôs.

Agradecimentos

Esta, talvez, é a parte do presente trabalho que melhor representa o meu percurso acadêmico. Apesar de todos os altos e baixos que vivi nos últimos anos, uma coisa posso concluir com toda a certeza, nunca o faria sem a ajuda dos que caminharam sempre ao meu lado.

Primeiramente, um grande e sincero obrigada aos meus pais. À minha mãe, que é o meu pilar, a minha melhor amiga, a minha “casa” com o abraço mais aconchegante de todos. És o meu maior exemplo e a minha maior inspiração. Ao meu pai, que apesar de não “partilharmos” o mesmo sangue, nunca me deu a entender o contrário. Obrigada por nunca ter perdido a confiança em mim e que, apesar de todos os baixos, sempre esteve ao meu lado para me segurar.

Um sincero obrigada à minha orientadora, Professora Doutora Adriana Santos e minha co-orientadora, Mestre Patrícia Pires. Por não terem desistido de mim, por toda a disponibilidade, apoio e motivação que me transmitiram ao longo da elaboração deste trabalho.

À toda a equipa da Farmácia Brasil, com especial atenção à Dra. Inês e Dra. Maria João. O profissionalismo, a paixão com que fazem o seu trabalho e a disponibilidade com que me acolheram não têm valor.

À minha família académica: Inês, Paisana, Rafaela, Luís Vítor, Marrão, Gonçalo R. e Gonçalo A. Dizem que os amigos da faculdade são para vida e estas sem dúvida serão dessas. É inexplicável o orgulho que tenho em cada um. Obrigada por tudo.

Às minhas “irmãs” mais velhas, Eva e Susana, pela constante presença e apoio. Por todas as vezes que me deram na cabeça e por me terem tirado dos sítios que pareciam não ter saída.

À toda a equipa do Companhia Club por terem sido o meu escape da realidade tantas vezes. Às nossas brincadeiras, às infinitas “unhas” e à boa disposição com que enfrentávamos mais uma noite daquelas.

Aos meus amigos sadinos: Bruna, Rute, Maria e Fábio. Obrigada por nunca terem desistido da nossa amizade, mesmo quando a distância teimava em não facilitar as coisas. São fulcrais na minha vida, desde sempre e para sempre.

A todos os supracitados e aos restantes que fizeram parte do meu percurso, e que não estão mencionados em cima, um sincero obrigada do fundo do meu coração.

Resumo

O presente relatório encontra-se inserido na unidade curricular Estágio e representa a etapa final na obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. O trabalho está dividido em dois capítulos: o primeiro refere-se ao trabalho de investigação, uma revisão de literatura no âmbito dos modelos de epitélio nasal, bem como a sua aplicação nos estudos pré-clínicos de segurança; o segundo descreve a experiência obtida durante o estágio curricular em Farmácia Comunitária.

O primeiro capítulo intitula-se de “Revisão de modelos de epitélio nasal humano nos estudos pré-clínicos de segurança”. O epitélio nasal, constituinte da mucosa nasal, é o primeiro local de contacto com xenobióticos e agentes patogénicos e, como tal, apresenta diversas funções de proteção. No entanto, por ser uma região bastante propensa à deterioração aguda e crónica acaba por apresentar um interesse acrescido, tanto para o estudo de patofisiologia do trato respiratório superior, como para a investigação dos novos medicamentos destinados à administração nasal. A utilização de animais nos ensaios pré-clínicos de investigação é um assunto bastante polémico que leva a comunidade científica a explorar modelos alternativos que permitam abdicar totalmente dos modelos animais. Posto isto, surgem os modelos de epitélio nasal humano *in vitro* e *ex vivo* obtidos de forma não invasiva através de biópsias. A presente revisão foca-se na caracterização desses modelos, nas suas vantagens e desvantagens em termos da sua composição e na sua possível utilidade nos estudos pré-clínicos de segurança das novas formulações farmacêuticas nasais. A avaliação de cada um dos modelos foi feita com base em presença de células que intervêm nos processos toxicológicos da mucosa nasal: células ciliadas, células caliciformes produtoras de muco, células basais; e junções de aderência, por garantirem a integridade do epitélio nasal. Nos resultados obtidos destacam-se as culturas de células primárias epiteliais e de células estaminais sob condições ALI, como também ambas as versões do modelo comercial MucilAir™ como modelos que apresentam características-chave para serem utilizados nos estudos toxicológicos.

O segundo capítulo é referente ao estágio curricular que se desenvolveu na farmácia Brasil, em Setúbal, de 29 de janeiro a 26 de junho de 2020. Nesta componente são descritas as competências técnicas desenvolvidas no âmbito da realidade farmacêutica, bem como a parte organizacional e de gestão da farmácia. São também reveladas experiências pessoais face à evolução tecnológica vivida pela área de saúde atualmente e o seu impacto no negócio da farmácia comunitária.

Palavras-chave

Modelo nasal; epitélio nasal humano; estudos de segurança; cultura de células; farmácia comunitária.

Abstract

The present report is part of a curricular unit named Internship and represents a final step to obtain a master's degree in Pharmaceutical Sciences. This work is divided in two major chapters: the first one refers to the investigation work, a bibliographical review in the scope of nasal epithelium models, as well as its application in preclinical safety studies; the second one describes the experience gained during the internship in community pharmacy.

The first chapter is entitled “Review of human nasal epithelium models in preclinical safety studies”. The nasal epithelium, as part of the nasal mucosa, is the first local contact with xenobiotics and pathogens and, therefore, owns different protective functions. However, as it is a region susceptible to acute and chronic deterioration, is showing an increased interest, both for the study of pathophysiology of the upper respiratory tract, as well as for the investigation of new candidates for nasal formulations. The use of animals in preclinical trials has been a quite controversial subject that is leading the scientific community to explore alternatives to succeed entirely the animal models. Therefore, there is an emergence of the models of human nasal epithelium *in vitro* or *ex vivo* that can be obtained with non-invasively routes through biopsies. The focus of this revision is a characterization of these models, their advantages and disadvantages and possible utility in preclinical safety studies of new nasal pharmaceutical formulations. The evaluation of each model is based on the presence of cells that take part in toxicological processes of nasal mucosa: ciliated cells, goblet cells with mucus production, basal cells; and tight junctions, which guarantee the integrity of nasal epithelium. As the result the cultures of primary epithelial cells and stem cells under ALI conditions, as well as both versions of the commercial model MucilAir™ are models that features key characteristics to be used in toxicological studies.

The second chapter refers to the curricular internship that took place at “Farmácia Brasil”, in Setúbal, from 29th January till 26th June 2020. In this component it is described the technical skills developed within the scope of the pharmaceutical reality, as well as the organizational and management part of the pharmacy. Personal experiences are also revealed in view of the technological evolution experienced by the health area today and its impact on the community pharmacy business.

Keywords

human nasal epithelium; model; safety studies; cell culture; community pharmacy.

Índice

Capítulo 1 – Revisão de modelos de epitélio nasal humano nos estudos pré-clínicos de segurança.....	1
1. Introdução.....	1
1.1 Mucosa nasal	2
1.1.1. Epitélio escamoso e de transição	3
1.1.2. Epitélio respiratório	3
1.1.3. Epitélio olfativo	4
1.2 Administração de medicamentos pela via nasal	5
1.3 Estudos pré-clínicos de segurança nas formulações nasais	6
2. Objetivo.....	8
3. Materiais e Métodos.....	8
4. Resultados e discussão: Modelos de Epitélio Nasal Humano	9
4.1. Culturas de células primárias de epitélio nasal	11
4.1.1. Modelo Promocell	14
4.1.2. Modelo 3D MucilAir™	14
4.1.3. Modelo MucilAir™ em co-cultura com fibroblastos humanos.....	15
4.2. Linhas celulares permanentes com origem no epitélio nasal humano	16
4.2.1. Linhas tumorais	16
4.2.2. Células Estaminais do Epitélio Nasal Humano	17
4.2.3. Células Imortalizadas do Epitélio Nasal Humano	18
5. Conclusão.....	19
6. Bibliografia.....	22
Capítulo 2 – Estágio em Farmácia Comunitária.....	26
1. Introdução.....	26
2. Organização da Farmácia	27
2.1. Espaço físico da Farmácia	27
2.2. Recursos humanos	28
2.3. Material Informático	28
3. Aprovisionamento e Armazenamento	29
3.1. Aquisição	29
3.2. Receção.....	30
3.3. Armazenamento	31
3.4. Devoluções.....	31
3.5. Controlo dos prazos de validade.....	32

4.	Valormed e Reciclagem de Radiografias	32
5.	Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica.....	33
5.1.	Visão integrada do receituário	33
5.2.	Receituário dispensado	35
5.3.	Planos de participação	35
5.4.	Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes	37
5.5.	Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica em urgência	38
5.6.	Enquadramento legal dos medicamentos genéricos	38
6.	Aconselhamento e dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica	39
7.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	41
7.1.	Produtos de dermocosmética.....	41
7.2.	Suplementos alimentares.....	42
7.3.	Medicamentos de uso veterinário	42
8.	Outros cuidados de saúde.....	43
8.1.	Medição dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos	43
8.2.	Medição da glicemia capilar.....	43
8.3.	Medição de colesterol total e triglicéridos	44
8.4.	Medição de tensão arterial	44
8.5.	Medição de peso, altura e Índice de Massa Corporal.....	45
8.6.	Serviços prestados na Farmácia Brasil	45
9.	Contabilidade e Gestão.....	46
9.1.	Conferência do Receituário e Faturação	46
10.	Pandemia de COVID-19	47
10.1.	Dispensa de medicamentos hospitalares na farmácia comunitária.....	47
10.2.	Entregas ao domicílio	48
11.	Conclusões e Notas Finais	48
12.	Bibliografia	50

Lista de Figuras

Figura 1 – Extrato de uma figura representando a caracterização do estado de diferenciação de uma cultura de células epiteliais primárias sob condições ALI durante 7 semanas.....	13
Figura 2 - Secção histológica com Coloração de Azul de Alciano e H&E	15
Figura 3 - Extrato de figura representando a caracterização das células RPMI 2650 cultivadas em condições ALI	16

Lista de Tabelas

Tabela 1 – <i>Multi end-points</i> para a avaliação de segurança em formulações nasais.....	7
Tabela 2 - Modelos de células de epitélio nasal humano agrupados de acordo com a sua origem.....	11

Lista de Acrónimos

ALI	Interface ar-líquido
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CNP	Código Nacional de Produto
DCI	Denominação Comum Internacional
FB	Farmácia Brasil
FEFO	<i>Firts Expire, First Out</i>
H&E	Hematoxilina-Eosina
HF	Fibroblastos Humanos
IMC	Índice de Massa Corporal
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
SAFE	Serviço Nacional de Assistência Farmacêutica
SNS	Serviço Nacional de Saúde

Capítulo 1 – Revisão de modelos de epitélio nasal humano nos estudos pré-clínicos de segurança

1. Introdução

De acordo com o físico e alquimista Paracelso, qualquer substância pode ser utilizada como um veneno em concentrações elevadas, criando assim o conceito de toxicidade dose-dependente (Fröhlich 2018). Deste modo, o desenvolvimento de novos fármacos como novas abordagens terapêuticas, em consequência dos recentes avanços científicos, requer técnicas que salvaguardem a sua segurança nos humanos (Andrade et al. 2016). Os testes pré-clínicos, tanto de segurança como de eficácia, são bastante dispendiosos e demorados, porém ainda existem muitos fármacos que não avançam para os ensaios clínicos devido à falência na eficácia (43%) ou devido à sua toxicidade (33%) (Fröhlich 2018).

O uso de animais em testes toxicológicos surgiu pela primeira vez em 1920, depois de J. W. Trevan ter instituído o conceito da dose letal média (DL₅₀). Desde utilização de coelhos na previsão da irritação ocular pela *Food and Drug Administration* até ao uso de ratos na predição do potencial cancerígeno de novos compostos, o uso de animais passou a ser mundialmente aceite e aplicado (Andrade et al. 2016). No entanto, pela primeira vez em 1959, surge o conceito dos 3 R's (*Reduction, Refinement, Replacement*). O primeiro “R” referencia-nos para o uso de modelos que não envolvam animais, o segundo para o uso do menor número de animais possível, enquanto que o terceiro nos remete para a redução do sofrimento (Reed 1997). Meio século depois a Comissão Europeia apela à substituição parcial ou mesmo total do uso dos animais optando por modelos alternativos. No entanto, a abolição total do uso de animais é uma ideia pouco realista, de ponto de vista atual, não obstante o facto de decorrerem diversas iniciativas para atingir esse objetivo (Fröhlich 2018).

De entre as diversas razões para o uso de modelos animais em estudos pré-clínicos destacam-se: a sua semelhança a nível biológico com os humanos, como é o caso dos ratos, que partilham mais de 98% de ácido desoxirribonucleico connosco; as patologias às que são suscetíveis, que vão desde cancro aos problemas cardíacos; e por fim, o seu curto ciclo de vida, que permite a realização dos estudos durante o seu tempo de vida e nas gerações seguintes (Stanford Medicine). No que toca à toxicologia nasal, a extrapolação de resultados para os ensaios clínicos só é possível com conhecimento das diferenças

anatômicas e fisiológicas entre os humanos e animais. Deste modo, na toxicologia inalatória, por exemplo, só se usam animais que respiram obrigatoriamente pela cavidade nasal, que é o caso da ordem dos roedores (Harkema, Carey, e Wagner 2006).

Ao longo desta dissertação iremos explorar modelos alternativos de epitélio nasal humano *in vitro* e *ex vivo*, que possam servir de base para os estudos de segurança, evitando totalmente ou, no mínimo, parcialmente o uso de modelos animais.

Posto isto, em primeiro lugar, no primeiro capítulo desta dissertação, será feita a caracterização da mucosa nasal humana e dos diferentes tipos de epitélio que a compõem, de modo a identificarmos a constituição e a função de cada um deles. Beneficiaremos de toda essa informação nos capítulos seguintes, de modo a fazer a correlação entre os modelos *in vitro* existentes e a sua possível proximidade com as condições *in vivo*.

Posteriormente, será abordada a administração intranasal e os efeitos tóxicos que a mesma possa provocar a nível local, ou seja, na mucosa nasal. Consequentemente, falaremos da realização dos estudos de segurança pré-clínicos executados em modelos animais, fazendo um apanhado geral do que se fazia antigamente e do panorama atual.

Por fim, será feito um resumo de modelos *in vitro* ou *ex vivo* dos modelos de epitélio nasal humano existentes no mercado ou que possam ser cultivados em laboratório e discutiremos a sua utilidade nos testes toxicológicos de novos fármacos. Tentaremos, também, responder às principais questões: serão esses modelos autossuficientes e será possível abdicar dos modelos animais por completo?

1.1 Mucosa nasal

Recentemente têm-se observado grandes avanços no que toca à informação científica acerca da função e estrutura nasal, tanto a nível de análise macro e microscópica, como também a nível molecular. O nariz é um órgão do trato respiratório superior, funcionalmente e estruturalmente bastante complexo, que para além de ser a porta de entrada do ar inalado, apresenta uma variedade de funções. O ar que inalamos necessita de ser filtrado, aquecido e humedecido antes de passar para os restantes órgãos do sistema respiratório, e o nariz fica responsável por esse processo. No entanto, apesar das suas funções protetoras, é um órgão com extrema vulnerabilidade para deterioração aguda ou crónica devido à exposição aos agentes químicos ou infecciosos (Harkema, Carey, e Wagner 2006).

Macroscopicamente, o nariz divide-se em duas regiões simétricas, externa e interna, separadas pelo septo nasal. A cavidade nasal é delineada por 3 tipos de epitélio: escamoso, respiratório e olfativo. As células epiteliais das vias aéreas são o primeiro local diretamente exposto aos agressores externos, que tanto servem de barreira física, como também intervêm na defesa imunitária do nosso organismo (Park et al. 2016a). A mucosa nasal tem um papel fundamental na manutenção da homeostase através da formação de junções de aderina e reparação rápida do dano epitelial, formando uma barreira física contra microrganismos e estímulos nocivos. No que toca à resposta imunitária, esta é responsável pela iniciação e regulação da resposta inflamatória através da libertação de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento, *clearance* mucociliar, e por fim, produção de proteínas e péptidos antimicrobianos (Schagen, Sly, e Fantino 2018a).

As células epiteliais nasais humanas são frequentemente utilizadas em diagnósticos clínicos e revelaram-se bons modelos nos estudos de epitélio nasal (Park et al. 2016a).

1.1.1. Epitélio escamoso e de transição

A porção anterior do nariz, o vestíbulo nasal, é revestido pelo epitélio pavimentoso estratificado, epitélio escamoso, marcado pela presença de glândulas sebáceas, sudoríparas, apócrinas e vibrissas (pêlos nasais), todas elas responsáveis pela filtração (Scherzad, Hagen, e Hackenberg 2019). Este é limitado ao vestíbulo nasal e desempenha o papel da epiderme no nariz.

Na passagem para a região respiratória, é possível encontrar um outro tipo de epitélio, o epitélio estratificado cuboidal, também denominado de epitélio de transição (Harkema, Carey, e Wagner 2006).

1.1.2. Epitélio respiratório

A região posterior do nariz divide-se em duas zonas, a região olfativa e a respiratória, sendo a última responsável por cobrir a maior área das fossas nasais. A região respiratória, altamente vascularizada, é revestida pelo epitélio colunar pseudo-estratificado ciliado (epitélio respiratório) com presença de células basais, caliciformes e colunares ciliadas ou não ciliadas (Scherzad, Hagen, e Hackenberg 2019). Epitélio respiratório é organizado por células dispostas em monocamada, ligadas entre si por junções de aderina (Mato 2019). A reparação e regeneração do epitélio respiratório após um dano torna-se possível devido à capacidade das células basais de proliferarem e se diferenciarem noutros tipos de células, enquanto que as células caliciformes são responsáveis pela produção de muco.

No entanto, o muco provém, também, das glândulas presentes na submucosa, formando uma camada gelificada que, através do batimento coordenado de cílios das células colunares, é transportada para a faringe e eliminada pelo esófago. A este processo dá-se o nome de *clearance* mucociliar, que tem como função eliminar as secreções e macromoléculas inaladas do ar, humidificar a cavidade nasal através da água presente na sua composição e servir de antioxidante. Além disso, muco é considerado um dos componentes da primeira linha de defesa contra infecções virais e bacterianas, pois contém na sua constituição elementos como imunoglobulinas (IgA, IgG, IgE), histamina, entre outros.

No que toca às células colunares não ciliadas, estas exibem alguma atividade metabólica dado a presença na sua composição de diversas enzimas (Brüning et al. 2014).

1.1.3. Epitélio olfativo

Por fim, a região olfativa, revestida pelo epitélio olfativo, composta por neurónios olfativos, células de sustentação e basais, representa apenas 3% da área total da cavidade nasal - esta é a maior diferença entre a espécie animal e humana. Esta distinção deve-se ao facto dos animais da ordem dos roedores, como exemplo, terem o sentido de olfato muito mais desenvolvido comparativamente aos humanos e por isso apresentarem uma maior extensão de neuroepitélio (Harkema, Carey, e Wagner 2006).

O epitélio olfativo tem uma capacidade única de neuroregeneração e a função olfativa é mantida mesmo com lesões induzidas nos neurónios olfativos pelos xenobióticos inalados. Após sofrerem apoptose, os neurónios olfativos regeneram devido à capacidade das células basais da região olfativa proliferarem e de se diferenciarem em neurónios olfativos maduros. Diversos estudos defendem que todo o processo inflamatório pode ter um papel predominante na regulação da neuroregeneração. O tempo de vida estimado para os neurónios aponta para cerca de 28 a 30 dias, porém, os estudos mais recentes demonstram uma longevidade maior. No que toca às células de sustentação, essas contêm na sua composição elevadas quantidades de retículo endoplasmático liso e diferentes enzimas metabólicas (citocromo P450, flavina monooxigenase, entre outras). A sua função passa pela eliminação de efeitos tóxicos dos xenobióticos inalados e instituição de interação química entre odores e recetores olfativos, através da modificação da composição iónica da camada mucosa (Brüning et al. 2014).

1.2 Administração de medicamentos pela via nasal

A administração de medicamentos por via nasal tem sido utilizada majoritariamente de modo a obter uma ação local, seja no tratamento de rinite alérgica, congestão nasal ou infecções do sistema respiratório superior. Porém, a administração nasal de fármacos com ação sistêmica surge como uma via alternativa, não invasiva, para medicamentos que requerem um rápido início de ação ou que sofram de degradação enzimática ou proteolítica quando são administrados *per os*. Atualmente, desde pequenos compostos químicos até grandes macromoléculas, incluindo hormonas e vacinas, todos esses produtos podem ser administrados pela via nasal (Ehrhardt e Kim 2008).

De entre as vantagens da via nasal é possível destacar a sua extensa área de superfície em relação ao volume de administração e alta vascularização que proporcionam uma rápida obtenção de concentrações terapêuticas na circulação sistêmica; já a ausência de metabolismo hepático de primeira passagem e da degradação e destruição no trato gastrointestinal fazem com que os fármacos que apresentem uma baixa biodisponibilidade oral possam ser administrados com eficácia; por outro lado, é a sua passagem pela barreira hematoencefálica através de neurónios olfativos para os fármacos que careçam dessa capacidade ou que sofram efluxo no local; adicionalmente, as formulações nasais não necessitam de esterilização adicional, pelo que a administração pode ser realizada pelo próprio utente, sem necessitar de ajuda dos profissionais devidamente instruídos, o que promove uma boa adesão à terapêutica; além do mais, a administração nasal permite um rápido início de ação que faz com que seja possível a administração de fármacos em situações de urgência fora contexto hospitalar; e por fim, esta é uma alternativa para os doentes que apresentem condições patológicas com presença de vômito, excesso de salivação e outras que possam interferir na biodisponibilidade oral de um fármaco (Ghori et al. 2015; Chappel 2021).

No que toca às desvantagens, a cavidade nasal possui inúmeras limitações para atingir uma absorção satisfatória de um fármaco. Em primeiro lugar, a necessidade do pequeno volume de administração faz com que os fármacos destinados a serem administrados por via nasal necessitem de uma elevada potência. Adicionalmente, os mecanismos intrínsecos da defesa da mucosa nasal (*clearance* mucociliar, degradação enzimática, mecanismo de efluxo) fazem com que o tempo de permanência do fármaco no local seja curto o que pode comprometer a sua absorção. Além disso, as formulações têm de ser neutras de modo a não apresentarem qualquer tipo de odores ou sabores (Chappel 2021). Por outro lado, existem fármacos ou excipientes das formulações nasais que possam induzir toxicidade local. Por exemplo, certos compostos utilizados como promotores de absorção podem

provocar lesões na membrana ou mesmo danificá-la de forma irremediável quando administrados em altas concentrações. Lesões irreversíveis no batimento ciliar, ação inflamatória que reduz a capacidade de absorção da mucosa nasal, respostas do sistema imunitário, entre outros, são possíveis efeitos adversos resultantes da administração nasal (Chaturvedi, Kumar, e Pathak 2011).

1.3 Estudos pré-clínicos de segurança nas formulações nasais

No geral, o desenvolvimento de testes pré-clínicos de segurança pode ter por base os seguintes objetivos: determinar a extensão da exposição sistêmica do composto; estipular a relação entre a dose administrada e o tempo nos estudos toxicológicos; traçar o perfil toxicológico do composto através da administração de múltiplas doses; avaliar o potencial da substância de se acumular em diferentes órgãos e/ou tecidos (Andrade et al. 2016).

Em primeiro lugar surgem os testes pré-clínicos de segurança desenvolvidos em determinadas espécies de animais, testes *in vivo*, cujo objetivo passa por caracterização dos potenciais efeitos adversos e determinação de margens de segurança dos novos fármacos (Fielden e Kolaja 2008). Diferentes animais podem ser usados como modelos em estudos pré-clínicos de segurança, no entanto, devido às questões técnicas e económicas, pequenos roedores como ratos ou murganhos são o modelo mais frequentemente procurado. Porém, animais como coelhos, gatos, cães, ovelhas, entre outros continuam a ser utilizados, embora em muito menor extensão (Huang, Wiszniewski, e Constant 2011a).

A mucosa nasal está em constante equilíbrio entre a perda e a renovação celular. Qualquer lesão no revestimento nasal segue-se de reparação e proliferação das células, desencadeando dois tipos de respostas: regenerativa ou adaptativa (Monticello e Morgan 1997). Posto isto, estudos histológicos em diferentes modelos animais têm servido de base para a condução dos testes pré-clínicos de segurança nas formulações nasais (Mathias et al. 2009). Em 1990, Harkema *et al.* identificaram as principais respostas dos diferentes tipos de epitélio, existentes na mucosa nasal de diferentes animais, face ao dano causado pelo contacto com substâncias tóxicas. Entre estes destacam-se: hiperplasia do epitélio escamoso, metaplasia das células produtoras de muco em epitélio respiratório, degeneração do epitélio olfativo, inflamação, ulceração/necrose e, por fim, carcinoma (Harkema, Carey, e Wagner 2006).

Posteriormente, foram publicados diversos estudos com uso de diferentes espécies de animais e com avaliação dos mais variados parâmetros na resposta às lesões epiteliais. Por exemplo, em 2015, Jardeleza *et al.* desenvolveram o estudo de segurança da formulação nasal de óxido nítrico. Através da contagem microscópica ciliar e observação histológica da extensão da inflamação, predominância dos percursoros inflamatórios, hiperplasia das células caliciformes, espessamento epitelial e presença da fibrose foi possível traçar o perfil toxicológico do composto em questão (Jardeleza et al. 2015).

Por outro lado, no estudo conduzido pelo Ercan em 2006, ao utilizar os ratos como modelo animal, foi possível observar diversas alterações. Fibrose, diminuição do número de células caliciformes, perda de cílios, edema, metaplasia do epitélio escamoso e diminuição da espessura da membrana basal foram as estratégias *multi end-point* eleitas para a experiência em questão (Ercan et al. 2006).

Todos os pontos de possível avaliação são resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 – *Multi end-points* para a avaliação de segurança em formulações nasais (Quadir, Zia, e Needham 2008).

	Alteração morfológica	Métodos de identificação
Clearance mucociliar	Número de cílios	Filmagem (<i>high speed cinematography</i>) Sensor fotoelétrico
	Frequência do batimento ciliar	
	Propriedades reológicas do muco	
Observação histológica	Hiperplasia/metaplasia do epitélio escamoso	Microscopia eletrônica de varrimento
	Degeneração do epitélio olfativo	
	Espessura da membrana basal	
	Hiperplasia/metaplasia/displasia das células produtoras de muco	
	Inflamação: extensão, predominância de células inflamatórias	
	Ulceração/necrose	
	Fibrose	
	Edema	
Libertação ou alteração dos marcadores químicos presentes na mucosa nasal	Fosfatase	Métodos analíticos
	Colesterol	
	Lactato desidrogenase	
	5'-nucleotidase	
Alterações vasculares	Vasodilatação/Vasoconstrição	Rinomanometria Pletismografia Observação de alteração de cor
	Permeabilidade	

2. Objetivo

O presente trabalho de investigação teve como principal objetivo o estudo dos modelos de epitélio nasal humano existentes no mercado ou que possam ser cultivados em laboratório, bem como a sua utilidade nos estudos pré-clínicos de segurança nos novos candidatos a fármacos e novas formulações para administração nasal. Numa perspetiva mais específica, pretendeu-se: fazer uma breve revisão da mucosa nasal a nível da sua anatomia e fisiologia; explicar as vantagens e as desvantagens da administração de fármacos pela via nasal; descrever os testes de toxicidade que possam ser realizados *in vivo* paralelamente aos testes *in vitro* e, em conclusão, perceber se os modelos de epitélio nasal humano têm características-chave para substituírem o uso de modelos animais em ensaios pré-clínicos.

3. Materiais e Métodos

A elaboração desta dissertação teve por base o método dedutivo, cujo objetivo passa pela produção de novas considerações sobre o tema em questão através da pesquisa em estudos anteriormente desenvolvidos.

A pesquisa de literatura científica teve o seu início em agosto de 2019 e terminou em novembro de 2020 tendo envolvido duas bases de dados: *Pubmed* e *Google Scholar*. A literatura sobre modelos de células epiteliais nasais revelou-se ser bastante vasta, visto que com as palavras “*nasal epithelial cell model*” foram encontradas 2098 referências no *Pubmed* e 246000 referências no *Google Scholar*. Destacando os estudos de segurança, com as palavras-chave “*toxicological studies*” foram encontradas 485726 referências no *Pubmed* e 3920000 no *Google Scholar*. Além das palavras supramencionadas, foram abrangidas nas palavras-chave as seguintes palavras isoladas ou em diferentes combinações “*safety studies*”, “*preclinical studies*”, “*non-clinical studies*”, “*safety tests*”, “*toxicological tests*”, “*in vivo studies*”, “*in vitro studies*”, “*in vivo model*”, “*in vitro model*”, “*nasal epithelial cells*”, “*nasal model*”, “*nasal epithelia*”, “*nasal mucosa*”, “*human nasal primary epithelial cells*”, “*3D MucilAir*”, “*RPMI 2650*”, “*human nasal progenitor/stem cells*”, “*human nasal epithelial basal cells*”, “*immortalized human nasal epithelial cells*”.

Tendo em conta o extenso número de referências, tornou-se revelante fazer uma escolha mais restrita, usando estudos originais, de investigação, epidemiológicos, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises. O intervalo temporal não foi definido, pois considerou-se relevante a consulta dos métodos antigos. No que toca aos critérios de inclusão, foi tido em conta se o artigo abordava informação sobre o epitélio nasal humano,

mencionava algum dos modelos de epitélio nasal para qualquer tipo de estudos pré-clínicos e se existia referência aos estudos de toxicidade nasal.

4. Resultados e discussão: Modelos de Epitélio Nasal Humano

Para a melhor compreensão dos efeitos tóxicos que os xenobióticos possam ter no nosso organismo, os dados da exposição humana (controlados e epidemiológicos) são considerados “*gold standart*”. Porém, estudos humanos *in vivo* só podem ser considerados para as investigações de uma pequena parcela de compostos devido às questões éticas e de segurança, altos custos, duração prolongada de estudos e baixa reprodutibilidade dos resultados a nível celular e molecular. Por sua vez, modelos animais *in vivo* têm sido usados para contornar essas questões, mas devido não só às diferenças anatômicas, fisiológicas e bioquímicas, mas também às questões éticas e morais tidas cada vez mais em consideração, estamos a seguir na direção dos métodos computacionais e modelos *in vitro*, quando o mesmo é possível (Faber e McCullough 2018).

Existem diversos tipos de modelos celulares ou de tecidos humanos para a realização de ensaios *in vitro*, entre os quais se destacam: 1) culturas primárias de diversos tipos de células e explantes de tecidos colhidos por biópsia, 2) linhas celulares com origem em tumores, imortalização de células saudáveis e isolamento de células estaminais. Apesar de uma boa equivalência em termos das características morfológicas e bioquímicas, as culturas de células primárias apresentam algumas limitações, nomeadamente uma alta heterogeneidade dentro da mesma ou diferentes culturas, reprodutibilidade indefinida e um número superior das junções de aderina em relação ao tecido nasal *in vivo*. Por outro lado, as linhas de células humanas permanentes (tumerais ou imortalizadas) constituem um grande interesse científico devido à sua homogeneidade genética, reprodutibilidade e facilidade de cultura (Gonçalves et al. 2016). No entanto, a principal diferença entre os dois tipos de células reside na sua capacidade de diferenciação e no seu tempo de vida. Teoricamente, as linhas de células imortalizadas, tumorais e, mais recentemente, as linhas de células estaminais, são imortais. Enquanto que as linhas de células primárias têm apenas capacidade de se dividirem um número limitado de vezes, as linhas imortais poderão dividir-se ilimitadamente. No entanto, a maioria das células tumorais carece da capacidade de se diferenciar em células ciliadas e produtoras de muco, ao contrário do que acontece com as linhas de células primárias (Ladel et al. 2019).

Estas culturas, independentemente da sua origem, podem depois ser feitas em diferentes condições, promovendo diferentes características e aumentando a variedade de modelos: condições de cultura submersa na forma habitual de monocamada e de células em suspensão (dependendo do tipo de células e da superfície do recipiente usado na cultura), ou cultura tridimensional (3D, por exemplo permitindo a formação de esferoides, ou condições que promovam a diferenciação de diferentes tipos celulares de um tecido, que assume uma organização mais semelhante ao *in vivo*), e ainda em monocultura ou em co-cultura de células com origem diferente. Além de modelos celulares, alguns grupos de investigação trabalham ainda com modelos *in silico* (Huang, Wiszniewski, e Constant 2011b), que são modelações computacionais baseadas em relação estrutura-atividade e que permitem estimar o potencial tóxico de um determinado composto através da extrapolação de resultados obtidos com os seus análogos químicos (Benfenati et al. 2019) .

Por exemplo, como modelos do trato respiratório, são muito usadas linhas celulares epiteliais como a A549 (linha de adenocarcinoma pulmonar, usada como modelo de pneumócitos alveolares) e BEAS-2B (linha imortalizada de tecido brônquico humano saudável, usada por exemplo para testar a toxicidade de compostos químicos relevantes para o trato respiratório superior) (Huang, Wiszniewski, e Constant 2011b). Este tipo de modelos *in vitro* de monoculturas celulares têm sido utilizados nos estudos toxicológicos com o objetivo de identificação das moléculas sinalizadoras associadas aos mecanismos de toxicidade respiratória na fase pré-clínica de investigação. Porém, ultimamente tem-se verificado a inexistência de certas condições que influenciam o microambiente do nosso sistema aéreo, o que torna os resultados do uso das monoculturas pouco precisos (Faber e McCullough 2018).

Para promover a diferenciação de células epiteliais do trato respiratório com diferentes origens em modelos epiteliais 3D representativos do trato respiratório, foram desenvolvidas ao longo dos anos diferentes técnicas (Huang, Wiszniewski, e Constant 2011b), acabando por se destacar a cultura na interface ar-líquido (ALI).

Estes modelos possuem uma relevância fisiológica significativa e têm permitido um melhor conhecimento dos mecanismos moleculares envolvidos nos processos de exposição aos xenobióticos e uma visão mais clara acerca do papel da variabilidade inter-individual na suscetibilidade aos agentes tóxicos, algo inexequível nos estudos *in vivo* em humanos ou animais e nos modelos tradicionais *in vitro* (Faber e McCullough 2018). Este tipo de modelos pode hoje ser obtido comercialmente na forma já diferenciada, de que é exemplo o modelo MucilAir™, que proporciona um sistema bastante robusto e pormenorizado a

nível fisiológico para os estudos de efeitos dos xenobióticos inalados e infecções microbianas da cavidade nasal (Iskandar 2017).

Uma alternativa mais recente aos modelos de culturas de células primárias ou linhas celulares tumorais e imortalizadas, é o isolamento e expansão em cultura de células estaminais do tecido respiratório, que possuem naturalmente capacidade de proliferação infinita (dando, portanto, origem a linhas de células estaminais), que mediante as condições corretas se podem diferenciar num tecido com os diferentes tipos de células do epitélio respiratório (Li et al. 2014).

Nos seguintes subcapítulos serão abordados e caracterizados todos os modelos de epitélio nasal humano existentes no mercado ou com possibilidade de serem cultivados em laboratório. Veremos, também, a sua possível utilidade nos estudos de toxicidade tendo em conta a sua estrutura, composição e modo de obtenção. Um esquema desses modelos tendo em conta a sua origem é apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Modelos de células de epitélio nasal humano agrupados de acordo com a sua origem.

Origem das células	Modelo celular
Culturas de células primárias	Expansão e diferenciação laboratorial de células primárias
	Modelo Promocell®
	Modelo 3D MucilAir™
	Modelo 3D MucilAir™-HF
Culturas de células permanentes	Modelo RPMI 2650 (linha tumoral)
	Modelo de células estaminais
	Modelo de células imortalizadas

4.1. Culturas de células primárias de epitélio nasal

A obtenção de culturas de células epiteliais primárias é possível através de uma biópsia ou esfregaço nasal realizado nos indivíduos saudáveis ou portadores de diferentes patologias,

como é o caso da rinite alérgica (Park et al. 2016b). Em comparação com os métodos que utilizam células epiteliais provenientes dos brônquios ou região traqueal, a obtenção das células epiteliais nasais é considerada muito menos invasiva, possibilita a obtenção de múltiplas amostras sem provocar efeitos adversos significativos num só dador, e pode ser desempenhada em indivíduos portadores de patologias. Entre outras vantagens, é de destacar a possibilidade da escolha das características do dador (idade, género, progressão da patologia) o que permite a obtenção de resultados mais precisos de acordo com o objetivo da investigação em questão (Müller et al. 2013).

Atualmente existe uma variedade de métodos de cultura das células epiteliais primárias, entre as quais se destacam: a submersão, a suspensão, *floating* e ALI, já revistos por outros autores (Park et al. 2016b). No entanto, estudos anteriores demonstram anomalias no uso de monoculturas em submersão, sendo que as mesmas carecem de diferenciação a nível mucociliar. Posto isto, a técnica de eleição dos mais variados investigadores revelou-se ser a cultura sob condições ALI, visto que esta permite uma diferenciação das células epiteliais primárias em epitélio pseudoestratificado com a presença de células basais, células ciliadas e células caliciformes produtoras de muco. Diferentes estudos confirmam o facto das culturas sob condições ALI serem fisiologicamente relevantes e particularmente realísticas para os estudos de patofisiologia do epitélio nasal humano.

Sete semanas de cultura de células epiteliais primárias nasais sob condições ALI revelaram-se suficientes para que ocorresse a diferenciação completa (Figura 1, Schagen, Sly, e Fantino 2018b). Para o estudo histológico da cultura de células obtida utilizam-se as técnicas de Coloração Hematoxilina-Eosina (H&E), coloração ácido periódico-Schiff e imunocoloração, após fixação em formalina e inclusão em parafina. A cultura obtida 14 dias após atingir a confluência celular apresenta um epitélio colunar estratificado, com células organizadas em multicamada e com a presença de junções de aderina. Através da microscopia eletrónica é possível verificar a presença das células ciliadas e das células caliciformes, com a respetiva produção de muco, enquanto que na microscopia ótica é possível a observação do batimento ciliar (Park et al. 2016b). As diferentes proporções de células em diferentes amostras podem dever-se à variabilidade inter-individual ou patologia do dador (Müller et al. 2013). Os resultados obtidos levam-nos a supor que este método de cultura possibilita a formação do sistema mucociliar, envolvido nos mecanismos de proteção da toxicidade. Posto isto, torna possível a avaliação de todos os parâmetros envolvidos na *clearance* mucociliar referidos na secção anterior.

Três semanas depois, confirma-se a presença de células basais. Através da aplicação de hidrocortisona no meio da cultura, no estudo de *Park et. al* foi realizado o estudo de rearranjo celular devido à lesão causada. Os resultados foram positivos, pelo que conseguimos supor a existência da capacidade progenitora das células basais deste modelo em resposta ao dano celular (Park et al. 2016b).

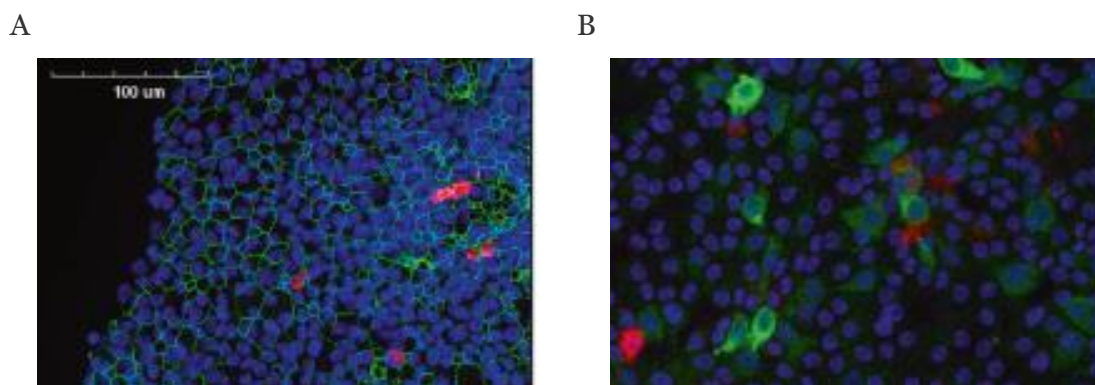


Figura 1. Extrato de uma figura representando a caracterização do estado de diferenciação de uma cultura de células epiteliais primárias sob condições ALI durante 7 semanas. Imunofluorescência: A. **vermelho** – cílios (α -tubulina acetilada); **verde** – junções de aderina (proteína de junção estanque-1). B. **vermelho** – células caliciformes (mucina 5B); **verde** – células basais (citoqueratina 14) (Schagen, Sly, e Fantino 2018b).

Através da detecção da expressão genética é possível confirmar a libertação de algumas citocinas inflamatórias específicas do epitélio, o que torna o presente modelo viável para o estudo da patofisiologia das doenças inflamatórias das vias aéreas (Park et al. 2016b).

Atualmente, o mercado oferece a mais variada gama de modelos de células epiteliais primárias (Epithelix™, PromoCell®), dando uma oportunidade aos investigadores de definirem as características dos dadores. O seu valor monetário bastante elevado e um reservatório pequeno de células disponíveis fazem com que estes modelos sejam menos apelativos para a comunidade científica com financiamento limitado, existindo desta maneira diferentes protocolos para a cultura de células primárias sob condições ALI (Müller et al. 2013).

Os resultados das culturas das células epiteliais primárias sob condições ALI promoveram grandes avanços no que toca à caracterização da função celular do epitélio das vias aéreas, incluindo estudos de infeções respiratórias, formulações farmacêuticas inalatórias e, por fim, toxicidade inalatória (Faber e McCullough 2018).

4.1.1. Modelo Promocell

Sob a marca PromoCell® é possível adquirir comercialmente células primárias epiteliais humanas em 2 formatos diferentes: criopreservado (na 2ª passagem) e em proliferação submersa (células criopreservadas descongeladas e cultivadas durante 3 dias antes do envio) («PromoCell®» 2020). As células descritas permitem sub-cultivação durante mais de 15 duplicações celulares quando cultivadas com o meio que a própria marca comercializa. Se assumirmos um tempo de duplicação de 24 a 48 h, significa que será possível manter as células em expansão durante 2 a 4 semanas apenas, antes que entrem em senescência. A partir destas células terão de ser os investigadores a estabelecer em laboratório as suas culturas diferenciadas.

4.1.2. Modelo 3D MucilAir™

O modelo MucilAir™ é um modelo em 3D que tem por base epitélio humano, totalmente diferenciado, composto por células epiteliais primárias isoladas da região nasal ou bronquial através de biópsias (Huang, Wiszniewski, e Constant 2011b). Este é uma versão comercial da marca Epithelix™ (*Epithelix Sàrl, Geneva, Switzerland*) de amostras de um determinado número de doadores, em crescimento sob condições ALI numa membrana porosa de poliéster da Transwell®, disponível para uso imediato (Epithelix Sàrl 2020).

Além de ser um modelo morfológicamente e funcionalmente diferenciado, este exhibe viabilidade durante um ano em estado homeostático, ao contrário das culturas de células primárias descritas no subcapítulo anterior (Constant et al. 2008).

Através da examinação histológica com o uso da coloração com Azul de Alciano é possível observar a organização pseudo-estratificada dos tecidos englobando mucinas e, conseqüentemente, células caliciformes produtoras de muco localizadas no meio das células ciliadas. Estas últimas podem ser vistas mediante a coloração com beta-IV tubulina, um marcador fluorescente, permitindo também a visualização dos cílios diferenciados em *clusters*. A quantificação das células ciliadas e caliciformes é realizada recorrendo à citometria de fluxo com uso dos mesmos marcadores fluorescentes (ex: tubulina beta-IV). Os resultados obtidos indicam uma certa predominância de células colunares ciliadas, possíveis de observar na Figura 2 (Mercier et al. 2019). Estes dados confirmam a presença do sistema mucociliar e, portanto, a capacidade do modelo de realizar a *clearance* mucociliar, o que faz dele um modelo apto para o uso em estudos de segurança.

Por outro lado, através de uso da Aquaporina-3, um marcador característico das células basais, foi possível a visualização das células basais características do epitélio respiratório. A presença dessas células, tal como acontece no modelo anterior, demonstra a capacidade de regeneração em resposta às lesões químicas ou mecânicas. Mediante uso de compostos hidrofílicos (ex; Dextrano) é possível visualizar as junções de aderina, sendo essas responsáveis por assegurar a integridade do tecido (Mercier et al. 2019).

Adicionalmente, o modelo é dotado de canais iônicos, canais de sódio e cloro, totalmente funcionais exibindo as respostas padrão aos seus ativadores e inibidores. A sua medição e quantificação é possível através de uso da câmara de Ussing. No que diz respeito à reação perante mediadores pró-inflamatórios, este exhibe um comportamento fisiológico convencional (Constant et al. 2008).

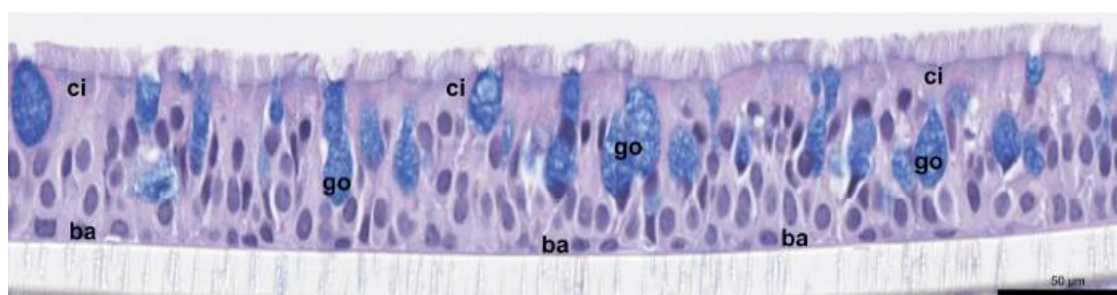


Figura 2. Secção histológica com coloração de Azul de Alciano e H&E. **ci** – células ciliadas; **go** – células caliciformes; **ba** – células basais (Mercier et al. 2019).

Posto isto, o modelo exhibe as principais características e composição celular da histologia nasal humana, e pode ser utilizado nos seguintes estudos: infeções virais, eletrofisiologia do epitélio, *clearance* mucociliar, estratégias *multi end-point* (ex: viabilidade celular, batimento ciliar, libertação de citocinas), solubilidade e permeação de fármacos, variabilidade e, por fim, toxicidade (Huang, Wiszniewski, e Constant 2011a). Deste modo o modelo supramencionado possui todos os aspetos necessários para ser aplicado em estudos pré-clínicos de segurança.

4.1.3. Modelo MucilAir™ em co-cultura com fibroblastos humanos

A Epithelix™ desenvolveu ainda outro modelo – MucilAir™-HF (*human fibroblasts*) - modelo com características idênticas ao MucilAir™ 3D, com uma adição de fibroblastos ao meio. Em termos de características, este modelo é bastante semelhante ao anterior, sendo possível a sua cultura com linhas celulares das regiões nasal, traqueal ou brônquica. A diferença principal reside no facto deste modelo ter por base apenas as amostras dos

dadores saudáveis, não sendo possível o estudo das células danificadas pela presença de uma das patologias do sistema respiratório. No entanto, a adição dos fibroblastos ao meio de cultura aumenta ainda mais a área da aplicação deste modelo, tornando possível a realização de estudos na fibrose cística pulmonar, cicatrização das feridas e, por último, comunicação celular (Epithelix Sàrl 2020).

4.2. Linhas celulares permanentes com origem no epitélio nasal humano

4.2.1. Linhas tumorais

Um exemplo desta categoria de células é a linha RPMI 2650, células imortais provenientes das células escamosas anaplásicas do carcinoma do septo nasal humano. São o único modelo comercial disponível deste tipo, com permeabilidade aos fármacos e barreira enzimática metabólica semelhantes ao epitélio nasal humano (Gonçalves et al. 2016). Uma das características-chave das células epiteliais nasais passa pela sua capacidade de adaptação e crescimento sob condições de cultura em ALI, e o modelo RPMI 2650 não é exceção. Por conseguinte, após 21 dias de cultura sob condições ALI, através da Coloração H&E foi possível observar uma estrutura em multicamada, no mínimo de dez camadas, o que não corresponde às características de epitélio nasal humano *in vivo*. Por outro lado, por meio de imunofluorescência com uso de marcadores de α -tubulina acetilada e proteína de junção de oclusão-1, foi possível quantificar células ciliadas e junções de aderina presentes no modelo, respetivamente. Os números foram insignificantes o que significa a escassez dessas estruturas no RPMI 2650. O mesmo sucedeu com a quantificação da produção de muco através do marcador mucina 5AC. O sinal de presença do mesmo no modelo revelou ser bastante fraco. Os resultados podem ser observados na Figura 3 (Ladel et al. 2019).

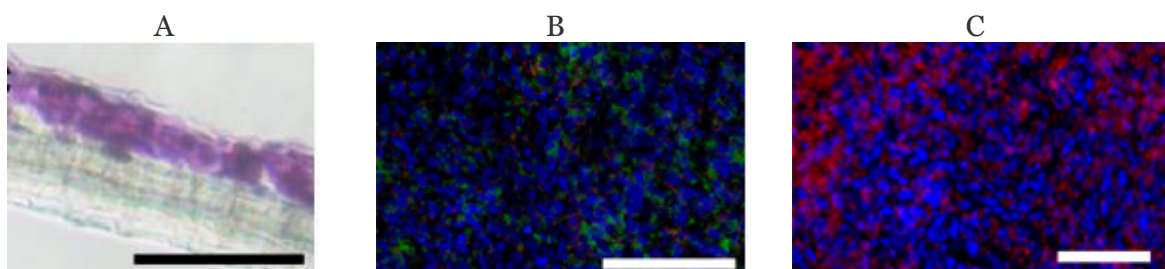


Figura 3. Extrato de figura representando a caracterização das células RPMI 2650 cultivadas em condições ALI. **A** – Multicamada de RPMI 2650 vista através da H&E; **B** – Imunoreatividade de cília e junções de aderina; **C** – Imunoreatividade de mucina 5AC (Ladel et al. 2019).

A presença do sistema mucociliar ainda gera alguma controvérsia, pois nem todos os autores chegam a concordância em relação à capacidade dessas células de se diferenciarem em células ciliadas ou caliciformes. Por sua vez, Merciel et al. classificam RPMI 2650 como um modelo de células de alta estabilidade em condições de cultura *in vitro* com capacidade de expressão de algumas citoqueratinas, produção de algum muco e atividade metabólica similar à mucosa nasal humana (Mercier, Perek, e Delavenne 2018). Do mesmo modo, Gonçalves *et al* conseguiram provar com o seu estudo que o modelo RPMI 2650 sob condições ALI pode ser utilizado nos estudos pré-clínicos de segurança e eficácia ou comparação de formulações sólidas com o intuito de administração intranasal (Gonçalves et al. 2016).

Porém, a carência do sistema mucociliar faz com que o modelo não seja a melhor opção para ser utilizado em estudos toxicológicos, comparativamente às linhas de células primárias supramencionadas.

4.2.2. Células Estaminais do Epitélio Nasal Humano

Tem-se investigado cada vez mais o conceito das células estaminais humanas devido às vantagens que podem acarretar na utilização em terapêutica dado à sua capacidade de diferenciação nos mais variados tipos de células e um vasto potencial de crescimento. É incontestável o seu papel na migração, proliferação e diferenciação das células epiteliais humanas. As células basais do epitélio das vias respiratórias têm sido reconhecidas como células precursoras. A sua capacidade de proliferação e diferenciação fornece um contributo importante na reparação e remodelação do epitélio. Estas células podem ser isoladas e mantidas em cultura, para depois serem usadas para obter epitélio respiratório diferenciado *in vitro* (Wu et al. 2015).

Entre diferentes maneiras de obtenção das células estaminais do epitélio nasal humano, no contexto desta revisão, destacam-se duas principais – biópsias nasais dos tecidos saudáveis e pólipos nasais (Li et al. 2014). São necessárias condições ALI, precedidas de expansão da cultura, para que a diferenciação em epitélio estratificado ocorra e dê origem às células epiteliais nasais humanas no seu estado nativo (Tan et al. 2018). Em 4 semanas de cultura é possível observar essa diferenciação através do decréscimo do marcador p63 – marcador das células estaminais e basais (Zhao et al. 2012; Li et al. 2014). A diferenciação total, além do epitélio pseudo-estratificado, dá origem a outros tipos de células presentes habitualmente no epitélio nasal. É o caso de células colunares ciliadas e células caliciformes produtoras de muco, representando deste modo um completo sistema

mucociliar (Tan et al. 2018). No entanto, caso a fonte celular sejam indivíduos portadores de pólipos nasais, a porcentagem de células habituais (ciliadas, caliciformes e basais) e a estrutura dos cílios demonstram-se alterados, comparativamente aos dados saudáveis (Li et al. 2014).

Segundo um estudo de Tan *et al.*, este modelo exhibe também uma capacidade de resposta imunitária inata e adaptativa das células epiteliais nasais ao dano celular através da libertação de diferentes citocinas e quimiocinas inflamatórias (Tan et al. 2018).

Porém, existem outras técnicas de cultura das células estaminais epiteliais nasais humanas. Wu *et. al.*, por exemplo, comprovam a predominância das células basais no epitélio nasal humano utilizando dois modelos de matriz extracelular – Matrigel e Col I – com o objetivo de obtenção de modelos 3D *in vitro*. No entanto, os resultados demonstram carência de células ciliadas e caliciformes, indicando apenas a presença de muco produzido pelas glândulas presentes no modelo acinar – Matrigel, através da expressão da mucina 5B. Por outro lado, células basais diferenciadas em Col I, modelo tubular, demonstra resultados semelhantes em termos moleculares, mas não em termos estruturais face às condições *in vivo* (Wu et al. 2015).

Uma das vantagens deste modelo comparativamente às células primárias é a facilidade experimental obtida através da simulação em meio controlado e reprodutível da diferenciação das células estaminais epiteliais humanas congeladas face às colheitas repetidas das células epiteliais primárias (Tan et al. 2018).

Entre as mais variadas aplicações deste modelo é possível destacar a área da toxicologia, *screening* de fármacos e estudos de prevenção e terapêutica farmacêutica (Zhao et al. 2012).

4.2.3. Células Imortalizadas do Epitélio Nasal Humano

Por último, existe o modelo de células imortalizadas do epitélio nasal humano. Estas células têm origem em amostras das células primárias epiteliais humanas, com posterior imortalização e caracterização. Em 2019 Charles et al. desenvolveram o modelo de células imortalizadas do epitélio nasal humano em que a imortalização é conseguida em laboratório através da expressão das proteínas E6 e E7 do Papilomavírus humano. Mediante testes sucessivos de pureza e identidade, de modo a evitar contaminação com microrganismos patogénicos, as células são criopreservadas. Posterior cultura sob condições ALI e interface líquido-líquido confirmaram os resultados obtidos com

experiências semelhantes – as células epiteliais primárias diferenciam-se somente sob condições ALI.

A cultura de células imortalizadas revela características morfológicas semelhantes às culturas de células primárias sob condições ALI, incluindo epitélio cúbico e colunar estratificado com camada de células basais precursoras. Porém, não recria totalmente células ciliadas observadas em modelos de células primárias de epitélio nasal humano, referidos no primeiro subcapítulo desta secção. Isto pode dever-se às diferenças de meios de cultura utilizados.

De modo a confirmar a diferenciação ocorrida, a produção de mucina foi estimada através da técnica Western dot blot. Foram detetados elevados níveis de mucina 1, já os níveis de mucina 5AC foram mínimos. Com estes dados foi possível concluir a ausência das células caliciformes produtoras de muco. Também, não existe qualquer indicação da presença das células ciliadas. No entanto, através da microscopia eletrónica, foi possível observar microvilosidades e vacúolos mucínicos, cuja presença deve ativar a expressão do marcador mucina 1 (Charles et al. 2019). O modelo obtido revelou-se ser vantajoso na avaliação do impacto causado pela colonização patogénica ou por meio dos microrganismos da flora comensal, no entanto, carece de características-chave para os estudos de segurança de medicamentos.

Existe, também, uma versão comercial deste modelo produzida pela ABM® – *Applied Biological Materials Inc.* A imortalização foi realizada por via de antigénio T do poliomavírus SV40. Este modelo possui diversas características entre as quais se destacam a consideração das células como imortais alcançada pelo meio de imortalização em pelo menos 20 níveis e permite a realização de estudos morfológicos e microbiológicos (Applied Biological Materials Inc. 2020).

A principal vantagem deste modelo, em comparação às células primárias de epitélio nasal, consiste na possibilidade de realização de estudos ilimitados de repetição com o mesmo modelo ao contornar a senescência celular característica do tecido primário, que obrigaria a uma nova colheita (Charles et al. 2019).

5. Conclusão

A não utilização dos animais por parte da indústria farmacêutica tem sido um assunto cada vez mais discutido, mesmo fora da comunidade científica. A maior consciencialização fez com que nos questionássemos ainda mais sobre a origem e o desenvolvimento dos

produtos que utilizamos no nosso quotidiano. Todos os dias assistimos a um crescimento exponencial de movimentos por um planeta mais verde, mais saudável e com mais vida e menos sofrimento. A indústria farmacêutica e a investigação associada à mesma não foram exceção. Tal como referido anteriormente, tem sido um percurso atribulado em vista a abdicar totalmente do uso de modelos animais em investigação, seja por falta de alternativas que demonstrem resultados reprodutíveis em humanos, seja pela questão de opções existentes serem altamente dispendiosas.

Por conseguinte, torna-se imperativa uma dedicação especial por parte dos investigadores em envidar todos os esforços para contornar um assunto tão alarmante para o século XXI. Neste seguimento, surgem os novos modelos de epitélio nasal humano que podem ser utilizados em estudos pré-clínicos de segurança das formulações farmacêuticas nasais. O aparecimento de cada um deles pode ter tido objetivos diferentes dos pretendidos avaliar nesta revisão, no entanto, alguns destes se revelaram eficazes para serem utilizados em áreas distintas de investigação.

Primeiramente, é importante mencionar o facto de que os modelos revistos ao longo desta dissertação se limitaram às culturas de células da mucosa nasal, o que por si só limitou os estudos de toxicidade que podiam ser aplicados nas mesmas. O principal foco caiu sobre os estudos histológicos das culturas de células, de modo a observar diversas respostas face ao dano epitelial. Deste modo, considerou-se crucial a presença das células envolvidas nos processos toxicológicos. Destas destacam-se: células ciliadas e células caliciformes produtoras de muco de modo a garantirem a *clearance* mucociliar, um dos principais mecanismos de defesa da cavidade nasal; células basais por possuírem a capacidade de regeneração e diferenciação e, deste modo, garantirem a renovação do epitélio que tenha sofrido algum dano; em conclusão, as junções de aderina, por salvaguardarem a integridade do tecido epitelial.

Após uma meticolosa análise de cada um dos modelos disponíveis, demonstraram-se competentes as seguintes opções: culturas primárias de células epiteliais em condições ALI, ambas as versões do modelo MucilAir™ e, por fim, as culturas de células estaminais epiteliais sob condições ALI. Todos estes modelos apresentam os critérios de inclusão aplicados.

Eventualmente, conseguimos verificar a presença das características destes modelos de modo a ser uma alternativa aos modelos animais nos estudos toxicológicos, no entanto,

por não estarem inseridos num organismo com todas as funcionalidades fisiológicas e biológicas, não os poderão substituir completamente.

6. Bibliografia

- Andrade, E.L., A.F. Bento, J. Cavalli, S.K. Oliveira, R.C. Schwanke, J.M. Siqueira, C.S. Freitas, R. Marcon, e J.B. Calixto. 2016. «Non-Clinical Studies in the Process of New Drug Development - Part II: Good Laboratory Practice, Metabolism, Pharmacokinetics, Safety and Dose Translation to Clinical Studies». *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 49 (12): e5646. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20165646>.
- Applied Biological Materials Inc. 2020. Immortalized Human Nasal Epithelial Cells - SV40 & hTERT. 2020. <https://www.abmgood.com/immortalized-human-nasal-epithelial-cells-sv40-htert.html>.
- Benfenati, Emilio, Qasim Chaudhry, Giuseppina Gini, e Jean Lou Dorne. 2019. «Integrating in Silico Models and Read-across Methods for Predicting Toxicity of Chemicals: A Step-Wise Strategy». *Environment International* 131 (Outubro): 105060. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105060>.
- Brito de Sá, Armando, Catarina Oliveira, Davide Carvalho, João Raposo, Jorge Polónia, José Aranda da Silva, José Medina, Luís Correia, Luís Miguel, e Rui Cernadas. 2016. «Revista Portuguesa de Farmacoterapia». *A Diabetes mellitus em Portugal: Relevância da Terapêutica Farmacológica Adequada.*, Março. <https://doi.org/10.25756/rpf.v8i1.93>.
- Brüning, Thomas, Rüdiger Bartsch, Hermann Maximillian Bolt, Herbert Desel, Hans Drexler, Ursula Gundert-Remy, Andrea Hartwig, et al. 2014. «Sensory Irritation as a Basis for Setting Occupational Exposure Limits». *Arch Toxicol*, 25.
- Chappel, Eric. 2021. *Drug Delivery Devices and Therapeutic Systems*. London: Academic Press. <https://www.sciencedirect.com/science/book/9780128198384>.
- Charles, Derald D., James R. Fisher, Sarah M. Hoskinson, Audrie A. Medina-Colorado, Yi C. Shen, Mohamad R. Chaaban, Steven G. Widen, et al. 2019. «Development of a Novel Ex Vivo Nasal Epithelial Cell Model Supporting Colonization With Human Nasal Microbiota». *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 9 (Maio): 165. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00165>.
- Chaturvedi, Mayank, Manish Kumar, e Kamla Pathak. 2011. «A Review on Mucoadhesive Polymer Used in Nasal Drug Delivery System». *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research* 2 (4): 215. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.90876>.
- Constant, Samuel, Song Huang, Jean-Paul Derouette, e Ludovic Wiszniewski. 2008. «MucilAir: A novel in vitro human 3D airway epithelium model for assessing the potential hazard of nanoparticles and chemical compounds». Em *Toxicology Letters*, Aristidis M. Tsatsakis, Jyrki Liesivuori, 180:S233. Epithelix Sàrl, Geneva, Switzerland. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.06.042>.
- Ehrhardt, Carsten, e Kwang-jin Kim, eds. 2008. *Drug Absorption Studies: In Situ, in Vitro and in Silico Models*. Biotechnology: Pharmaceutical Aspects, v. 7. New York: Springer.
- Epithelix Sàrl. 2020. MucilAir™: A unique 3D Human Airway Epithelia reconstituted in vitro. 2020. <http://www.epithelix.com/products/mucilair>.
- Ercan, Ibrahim, Burak Ömür Cakir, Tülay Başak, Eltaf Ayça Özbal, Atilla Şahin, Gürhan Balci, e Suat Turgut. 2006. «Effects of Topical Application of Methotrexate on Nasal Mucosa in Rats: A Preclinical Assessment Study». *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 134 (5): 751–55. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.11.046>.
- Faber, Samantha C., e Shaun D. McCullough. 2018. «Through the Looking Glass: In Vitro Models for Inhalation Toxicology and Interindividual Variability in the Airway». *Applied In Vitro Toxicology* 4 (2): 115–28. <https://doi.org/10.1089/aivt.2018.0002>.

- Fielden, Mark R, e Kyle L Kolaja. 2008. «The Role of Early *in Vivo* Toxicity Testing in Drug Discovery Toxicology». *Expert Opinion on Drug Safety* 7 (2): 107–10. <https://doi.org/10.1517/14740338.7.2.107>.
- Fröhlich, Eleonore. 2018. «Comparison of Conventional and Advanced *in Vitro* Models in the Toxicity Testing of Nanoparticles». *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* 46 (sup2): 1091–1107. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1479709>.
- Ghori, Muhammad U, Mohammed H Mahdi, Alan M Smith, e Barbara R Conway. 2015. «Nasal Drug Delivery Systems: An Overview». *American Journal of Pharmacological Sciences*, 10.
- Goldberg, Anne Carol. 2018. «Manual MSD. Versão para profissionais de saúde.» Dislipidemia. 2018. <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-end%C3%B3crinos-e-metab%C3%B3licos/dist%C3%BArbios-lip%C3%ADdicos/dislipidemia>.
- Gonçalves, Vanessa S.S., Ana A. Matias, Joana Poejo, Ana T. Serra, e Catarina M.M. Duarte. 2016. «Application of RPMI 2650 as a Cell Model to Evaluate Solid Formulations for Intranasal Delivery of Drugs». *International Journal of Pharmaceutics* 515 (1–2): 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.09.086>.
- Harkema, Jack R., Stephan A. Carey, e James G. Wagner. 2006. «The Nose Revisited: A Brief Review of the Comparative Structure, Function, and Toxicologic Pathology of the Nasal Epithelium». *Toxicologic Pathology* 34 (3): 252–69. <https://doi.org/10.1080/01926230600713475>.
- Huang, Song, Ludovic Wiszniewski, e Samuel Constant. 2011a. «The Use of In Vitro 3D Cell Models in Drug Development for Respiratory Diseases». Em *Drug Discovery and Development - Present and Future*, editado por Izet Kapetanovi. InTech. <https://doi.org/10.5772/28132>.
- Huang, Song, Ludovic Wiszniewski, e Samuel Constant. 2011b. «The Use of In Vitro 3D Cell Models in Drug Development for Respiratory Diseases». Em *Drug Discovery and Development - Present and Future*, editado por Izet Kapetanovi. InTech. <https://doi.org/10.5772/28132>.
- Iskandar, Anita. 2017. «3-D Nasal Cultures: Systems Toxicological Assessment of a Candidate Modified-Risk Tobacco Product». *ALTEX*, 23–48. <https://doi.org/10.14573/altex.1605041>.
- Jardeleza, Camille, Benjamin Thierry, Shasha Rao, Sukanya Rajiv, Amanda Drilling, Dijana Miljkovic, Sathish Paramasivan, et al. 2015. «An *in Vivo* Safety and Efficacy Demonstration of a Topical Liposomal Nitric Oxide Donor Treatment for Staphylococcus Aureus Biofilm-Associated Rhinosinusitis». *Translational Research* 166 (6): 683–92. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.06.009>.
- Ladel, Simone, Patrick Schlossbauer, Johannes Flamm, Harald Luksch, Boris Mizaikoff, e Katharina Schindowski. 2019. «Improved In Vitro Model for Intranasal Mucosal Drug Delivery: Primary Olfactory and Respiratory Epithelial Cells Compared with the Permanent Nasal Cell Line RPMI 2650». *Pharmaceutics* 11 (8): 367. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11080367>.
- Li, Ying Ying, Chun Wei Li, Siew Shuen Chao, Feng Gang Yu, Xue Min Yu, Jing Liu, Yan Yan, et al. 2014. «Impairment of Cilia Architecture and Ciliogenesis in Hyperplastic Nasal Epithelium from Nasal Polyps». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 134 (6): 1282–92. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.038>.
- Mathias, Neil R., Paul Moench, Christopher Heran, Munir A. Hussain, e Ronald L. Smith. 2009. «Rat Nasal Lavage Biomarkers to Assess Preclinical Irritation Potential of Nasal Drug Formulations and Excipients». *Journal of Pharmaceutical Sciences* 98 (2): 495–502. <https://doi.org/10.1002/jps.21449>.
- Mato, Yadira Lobaina. 2019. «Nasal Route for Vaccine and Drug Delivery: Features and Current Opportunities», 37.
- Mercier, Clément, Elodie Jacqueroux, Zhiguo He, Sophie Hodin, Samuel Constant, Nathalie Perek, Delphine Boudard, e Xavier Delavenne. 2019. «Pharmacological

- Characterization of the 3D MucilAir™ Nasal Model». *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 139 (Junho): 186–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.04.002>.
- Mercier, Clément, Nathalie Perek, e Xavier Delavenne. 2018. «Is RPMI 2650 a Suitable In Vitro Nasal Model for Drug Transport Studies?» *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 43 (1): 13–24. <https://doi.org/10.1007/s13318-017-0426-x>.
- Monticello, T.M, e K.T Morgan. 1997. «Chemically-Induced Nasal Carcinogenesis and Epithelial Cell Proliferation: A Brief Review». *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 380 (1–2): 33–41. [https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(97\)00125-5](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(97)00125-5).
- Müller, Loretta, Luisa E. Brighton, Johnny L. Carson, William A. Fischer, e Ilona Jaspers. 2013. «Culturing of Human Nasal Epithelial Cells at the Air Liquid Interface». *Journal of Visualized Experiments*, n. 80 (Outubro): 50646. <https://doi.org/10.3791/50646>.
- Park, Do Yang, Sujin Kim, Chang-Hoon Kim, Joo-Heon Yoon, e Hyun-Jik Kim. 2016a. «Alternative Method for Primary Nasal Epithelial Cell Culture Using Intranasal Brushing and Feasibility for the Study of Epithelial Functions in Allergic Rhinitis». *Allergy, Asthma & Immunology Research* 8 (1): 69. <https://doi.org/10.4168/aaair.2016.8.1.69>.
- Park, Do Yang, Sujin Kim, Chang-Hoon Kim, Joo-Heon Yoon, e Hyun-Jik Kim. 2016b. «Alternative Method for Primary Nasal Epithelial Cell Culture Using Intranasal Brushing and Feasibility for the Study of Epithelial Functions in Allergic Rhinitis». *Allergy, Asthma & Immunology Research* 8 (1): 69. <https://doi.org/10.4168/aaair.2016.8.1.69>.
- «PromoCell®». 2020. <https://www.promocell.com/product/human-nasal-epithelial-cells-hnepc/>.
- Quadir, Muhammad, Hossein Zia, e Thomas E Needham. 2008. «Toxicological Implications of Nasal Formulations», 17.
- Reed, Celia J. 1997. «In Vitro Models of Nasal Cavity Toxicity». *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 380 (1–2): 97–111. [https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(97\)00129-2](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(97)00129-2).
- Santos, Henrique, Inês Cunha, Paula Coelho, e Pedro Cruz. 2009. «Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária». Conselho Nacional da Qualidade. Ordem dos Farmacêuticos. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf.
- Schagen, Johanna, Peter D Sly, e Emmanuelle Fantino. 2018a. «Characterizing Well-Differentiated Culture of Primary Human Nasal Epithelial Cells for Use in Wound Healing Assays», 9.
- Schagen, Johanna, Peter D. Sly, e Emmanuelle Fantino. 2018b. «Characterizing Well-Differentiated Culture of Primary Human Nasal Epithelial Cells for Use in Wound Healing Assays». *Laboratory Investigation* 98 (11): 1478–86. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0100-1>.
- Scherzad, Agmal, Rudolf Hagen, e Stephan Hackenberg. 2019. «Current Understanding of Nasal Epithelial Cell Mis-Differentiation». *Journal of Inflammation Research* Volume 12 (Dezembro): 309–17. <https://doi.org/10.2147/JIR.S180853>.
- Stanford Medicine. 2020. Why animal research? 2020. <https://med.stanford.edu/animalresearch/why-animal-research.html>.
- Tan, Kai Sen, Hsiao Hui Ong, Yan Yan, Jing Liu, Chunwei Li, Yew Kwang Ong, Kim Thye Thong, Hyung Won Choi, De-Yun Wang, e Vincent T Chow. 2018. «In Vitro Model of Fully Differentiated Human Nasal Epithelial Cells Infected With Rhinovirus Reveals Epithelium-Initiated Immune Responses». *The Journal of Infectious Diseases* 217 (6): 906–15. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix640>.
- Wu, Xiaofang, Remy Mimms, Maureen Banigan, Michael Lee, Viktoria Elkis, Jennifer R. Peters-Hall, Humaira Mubeen, Andrew Joselow, Maria T. Peña, e Mary C. Rose.

2015. «Development of Glandular Models from Human Nasal Progenitor Cells». *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 52 (5): 535–42. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-0259MA>.
- Zhao, Xuening, Fenggang Yu, Chunwei Li, Yingying Li, Siew-Shuen Chao, Woei-Shyang Loh, Xinliang Pan, Li Shi, e De-Yun Wang. 2012. «The Use of Nasal Epithelial Stem/Progenitor Cells to Produce Functioning Ciliated Cells *in Vitro*». *American Journal of Rhinology & Allergy* 26 (5): 345–50. <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3794>.

Capítulo 2 – Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

Dado à sua proximidade, disponibilidade, confiança e, essencialmente, competência profissional, a farmácia comunitária é o primeiro local a que os portugueses recorrem nas questões relacionadas com a sua saúde. É incontestável a sua relevância estratégica no sistema de saúde, com integração e coordenação nos cuidados de saúde primários (Ordem dos Farmacêuticos 2020a). É um espaço pautado pela promoção de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica com principal foco no doente e no uso correto da medicação dispensada (Santos et al. 2009).

Deste modo, surge o presente relatório de estágio como culminar da formação adquirida ao longo das unidades curriculares do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Universidade da Beira Interior. O estágio que serviu de base ao presente documento foi desenvolvido na Farmácia Brasil (FB) no período compreendido entre 29 de janeiro e 26 de junho de 2020 e permitiu a consolidação dos conhecimentos teóricos obtidos e realçar, no contexto real, a importância do papel do farmacêutico na garantia da qualidade da saúde no dia-a-dia.

Para uma melhor compreensão das atividades desenvolvidas durante o período de formação é fulcral caracterizar o contexto social em que a farmácia está inserida. Localizada na Praça do Brasil, uma das zonas mais movimentadas da cidade de Setúbal devido à partilha da vizinhança com a estação ferroviária, FB escapa ao dito conceito de “farmácia de passagem”, contando com inúmeros utentes fidelizados. Para além de um atendimento de excelência prestado pelo quadro dos colaboradores da farmácia, a mesma possui um horário alargado, estando aberta todos os dias das 9 às 20h e das 9h às 19h, incluindo aos fins-de-semana e feriados, permitindo deste modo a satisfação de todas as necessidades dos seus utentes.

O presente relatório tem por base uma realidade diferente da realidade clássica do dia-a-dia numa farmácia comunitária, visto que desde março de 2020 fomos confrontados com uma pandemia a nível mundial devido à COVID-19. “Há luzes que nunca se apagam!” – lema conhecido por qualquer farmacêutico e que surge ainda com mais ênfase nesta fase tão delicada. Se já num contexto dito “normal” os utentes depositam altas expectativas no que toca à prestação de serviços farmacêuticos, estando na linha da frente da pandemia a farmácia sentiu a necessidade de se readaptar e encontrar novas soluções e alternativas para proporcionar um serviço ainda melhor aos seus utentes.

2. Organização da Farmácia

2.1. Espaço físico da Farmácia

O exterior da Farmácia Brasil está identificado com a designação “FARMÁCIA” e com a cruz verde, iluminado durante todo o seu período de funcionamento. O nome, a inscrição com o nome do Diretor Técnico e proprietário, o horário de atendimento semanal, bem como a lista das farmácias em serviço permanente encontram-se bem visíveis e perceptíveis ao público. Todos estes atributos seguem as especificações presentes nos artigos 28º e 30º do Decreto de Lei nº 171/2012, de 1 de agosto (*Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto 2012*).

No interior, a FB dispõe de um espaço amplo constituído por quatro balcões, sendo os mesmos distribuídos de modo a garantir confidencialidade e um atendimento diferenciado a cada utente. Desde o mês de março, por razões de segurança, apenas 3 dos balcões mantêm o seu funcionamento normal, equipados com um acrílico, de forma a evitar o contacto direto entre o profissional e o utente.

A zona de atendimento está dividida em diferentes secções, entre as quais se destacam as áreas de suplementação alimentar, dermocosmética, produtos de higiene oral, produtos de higiene íntima, produtos capilares, podologia, entre outras. A organização do espaço sofre alterações de acordo com a época sazonal e prazos de validade, aplicando-se a técnica FEFO (*first expire, first out*), permitindo assim o escoamento dos produtos cujos prazos são mais curtos. Nesta zona podemos ainda encontrar um aparelho de medição de peso e altura, com posterior cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), e tensão arterial, bastante prático e de fácil manuseamento. FB dispõe, também, de um espaço infantil que, mais tarde, foi retirado devido às restrições de circulação dentro da farmácia.

Ainda no espaço acessível ao público existe um gabinete destinado aos utentes, o Gabinete de Atendimento Personalizado, garantindo total privacidade aos mesmos, com o fim de determinação dos parâmetros bioquímicos, administração de injetáveis e consultas mensais de Pé Diabético.

Por detrás do balcão 3 existe uma área reservada aos funcionários da FB, a área de receção de encomendas, e é onde se encontra o robô da marca Omnicell®, destinado à arrumação de medicamentos.

No piso -1 encontra-se o armazém, onde são guardados os excessos de *stock* da medicação e dos produtos de saúde. Os mesmos são organizados por secções de acordo com a indicação terapêutica, forma farmacêutica e ordem alfabética. Ainda no mesmo piso é possível encontrar as instalações sanitárias e o gabinete da direção técnica.

2.2. Recursos humanos

Os quadros da FB são constituídos por seis elementos. A Diretora Técnica, Dra. Inês Fernandes, responsável pela gestão e todos os atos farmacêuticos praticados na FB e cujos deveres se encontram explícitos no artigo 21º do Decreto de Lei 307/2007, de 31 de agosto (*Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto 2007*). A Farmacêutica-Adjunta Substituta, Dra. Maria João Atalaia, encarregue da verificação e fecho do receituário, envio ao INFARMED dos documentos relativos aos psicotrópicos e estupefacientes e, também, de esclarecimento de qualquer dúvida relacionada com o atendimento e aconselhamento farmacêutico. A função de orientação do meu estágio curricular na FB foi desempenhada por ambas. A Dra. Sara Godinho, farmacêutica, é responsável maioritariamente pelo atendimento/aconselhamento farmacêutico e administração de injetáveis. Os dois Técnicos Auxiliares de Farmácia Sr. Jorge e Sra. Carla, têm funções que se focam especialmente na receção e arrumação das encomendas, controlo dos prazos de validade no início de cada mês, execução dos lineares de acordo com a época sazonal e receção dos novos produtos. Por último, também faz parte da equipa a D. Lídia, responsável pela limpeza da farmácia.

Um inabalável espírito de equipa, de entreajuda e de valores pessoais e profissionais são as palavras que melhor caracterizam a equipa da FB. Todos os elementos são fulcrais para o serviço de excelência prestado e foram importantíssimos na minha aprendizagem e crescimento como profissional de saúde.

2.3. Material Informático

O sistema informático utilizado pela FB é o SPharm, *software* da autoria da *SoftReis*. Através deste processam-se todas as entradas e saídas dos produtos, devoluções, gestão de *stocks*, realização das encomendas e gestão das mesmas, entre outros.

O programa referido é bastante intuitivo e possui todo o tipo de informação necessária para o ato da dispensa dum determinado produto. Interações medicamentosas, planos de participações, ficha do produto com todas as especificações do INFARMED, Resumo das Características do Medicamento são só algumas das ferramentas existentes de acesso rápido no *software*. Existe, também, a possibilidade de aceder ao histórico dos utentes

habituais, seja pelo seu nome ou pelo número de contribuinte, o que facilita bastante a dispensa da medicação nos doentes idosos habituados a laboratórios específicos, e promove a adesão à terapêutica.

3. Aprovisionamento e Armazenamento

Devido à situação financeira atual das farmácias, o aprovisionamento é fulcral na gestão duma farmácia, pelo que a responsabilidade do mesmo está nas mãos da Diretora Técnica, Dra. Inês Fernandes. As encomendas são realizadas de acordo com o perfil do público-alvo, as suas necessidades e possibilidades económicas, problemas de saúde existentes, entre outros. O objetivo principal passa por escoamento dos produtos com fluidez, sem permitir que o *stock* fique “estagnado”. Para além dos fatores acima mencionados, existem outros, não menos importantes, que permitem manter uma boa gestão da farmácia. Aqui se englobam as campanhas promocionais dos diferentes laboratórios, altura sazonal e hábitos de prescrição dos médicos “locais”.

3.1. Aquisição

A FB trabalha maioritariamente com dois armazenistas: OCP Portugal e Botelho & Rodrigues, Lda. Alliance Healthcare e Plural – Cooperativa Farmacêutica também são uma opção, mas muito mais esporadicamente. A escolha de fornecedor tem por base diferentes fatores, entre os quais se destacam os preços, as bonificações, as condições de pagamento, a facilidade de devolução dos produtos, lançamento de campanhas de promoção e o tempo e a disponibilidade de entrega.

Existem, portanto, diferentes tipos de encomendas praticadas na Farmácia Brasil que trabalha num padrão diferente do “clássico”. A Dra. Inês tem preferência pela realização das encomendas mensais através do SPharm aos dois fornecedores habituais (OCP Portugal e Botelho & Rodrigues, Lda) de acordo com os *stocks* máximos e mínimos de cada produto pré-definidos no sistema, após um estudo minucioso do mapa de vendas. As encomendas diretas, também mensais, destinadas diretamente aos laboratórios são realizadas por meio dos delegados comerciais da indústria farmacêutica em questão e diretamente ao grupo ADDO PHARM. Os mesmos vão acompanhando o mapa de vendas da farmácia, fazendo visitas regulares e oferecendo condições especiais de venda. Pode ainda dar-se o caso de, em virtude de falência de determinados *stocks*, se realizarem encomendas semanais, obedecendo ao esquema da encomenda mensal. No caso dos produtos que não pertencem ao *stock* habitual da farmácia existe a possibilidade de encomenda instantânea via *site* oficial do fornecedor ou por meio do contacto telefónico

direto. Na Farmácia Brasil essas encomendas são entregues duas vezes por dia, de manhã e ao final do dia, sendo a encomenda instantânea uma prática muito comum. Por fim, tem lugar a encomenda por via verde, em casos excepcionais, que só é possível no caso de o utente possuir uma receita médica do produto em questão.

É de destacar a importância do facto da FB pertencer a um grupo de farmácias, tendo acesso a algumas vantagens na vertente financeira, porém com responsabilidade de cumprimento de certos objetivos.

3.2. Receção

O primeiro passo do medicamento na farmácia passa pela sua receção e para tal é necessário verificar se a encomenda corresponde ao pedido. Dependendo do tipo da encomenda, os procedimentos tendem a diferir em alguns aspetos. Assim, no caso das encomendas mensais e diretas, os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) são colocados no robô identificando no mesmo o fornecedor e o número da fatura que acompanha o pedido, para posterior importação da entrada no robô juntamente com a encomenda no SPharm, de modo a verificar as quantidades e correspondência dos produtos. Já no caso das encomendas instantâneas, os produtos são verificados no ato da abertura das caixas de transporte “picando” as quantidades e os prazos de validade diretamente na fatura para posterior entrada no sistema informático.

Posteriormente procede-se à “Receção das encomendas” no SPharm. Após a escolha do fornecedor, no caso das encomendas mensais e diretas, existe uma opção de importação do pedido feito juntamente com a entrada no robô. Procede-se a uma verificação minuciosa do preço de venda à farmácia (PVF), preço de venda ao público (PVP), imposto sobre o valor acrescentado (IVA) e quantidades de modo a que o valor final da fatura corresponda ao valor apresentado pelo sistema. O INFARMED é a entidade responsável pela regulamentação e autorização dos preços comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) (*Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto 2006*). Nos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), consoante o caso, o PVP é calculado aplicando margens legais de acordo com o IVA – 6% ou 23% (*Decreto-Lei n.º 65/2007, de 14 de março 2007; Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho 2015*).

Na eventualidade de algum dos produtos se encontrar esgotado nos armazéns dos fornecedores habituais, contactam-se outros, de modo a obtê-lo, caso o mesmo não tenha sido retirado do mercado. No caso de algum medicamento estar em falta e ter sido debitado na fatura, entra-se em contacto direto com o fornecedor e o produto é enviado

mais tarde ou então é emitida uma nota de crédito por parte do armazenista, que será regularizada no final do mês.

3.3. Armazenamento

Tal como foi referido anteriormente, todos os MSRM, psicotrópicos/estupefacientes inclusive, são armazenados no robô, procedendo-se ao controlo dos prazos de validade dos mesmos. No caso do prazo de validade ser inferior a um ano, o mesmo tem de ser inserido manualmente. Relativamente às embalagens com xaropes ou suspensões orais que sejam sujeitos à receita médica, estas são guardadas num armário junto ao robô, de modo a não estarem acessíveis ao público e manterem a sua integridade.

Os MNSRM e outros produtos farmacêuticos são distribuídos pelos lineares e armazém, dependendo das quantidades já existentes na farmácia, aplicando sempre a técnica FEFO e outras (forma farmacêutica, ordem alfabética, tipo de produto). Os produtos que são expostos tem obrigatoriamente de estar etiquetados com o PVP.

Tendo em conta que a maioria dos produtos requer um ambiente seco e fresco, a FB possui vários termohigrómetros da *Vigie Solutions*, cujo objetivo passa por registar temperatura e humidade relativa. Os registos são em tempo-real e são de fácil acesso *online* no site da empresa. No que toca ao legalmente estabelecido, a temperatura ambiente de uma farmácia deve estar compreendida no intervalo entre os 15 e os 25°C, enquanto que a humidade não pode ultrapassar os 60±5% («Formulário Galénico Português» 2005). Havendo qualquer desvio aos valores de referência a empresa responsável envia uma notificação instantânea de alerta para o *e-mail* da farmácia.

No caso dos medicamentos que necessitem de condições especiais de temperatura (vacinas, insulinas, determinados colírios), até chegarem à farmácia estes são transportados num contentor específico e devem ser guardados no frigorífico o mais rapidamente possível assim que chegarem, para que a estabilidade e eficácia não sejam comprometidas. As temperaturas no frigorífico devem encontrar-se no intervalo de 2 a 8°C («Formulário Galénico Português» 2005).

3.4. Devoluções

Existem diversos motivos para a devolução de um produto. Danos na embalagem, erro no ato da encomenda, prazo de validade curto ou mesmo até a desistência por parte do utente podem levar à devolução dum produto farmacêutico. Quando estamos perante um destes casos torna-se, então, necessário aceder ao separador “Devolução” no SPharm, indicar o

nome e código nacional de produto (CNP), quantidade, prazo de validade, número e data de fatura e motivo da devolução. As notas de devolução são impressas em triplicado e necessitam de carimbo e assinatura do responsável pela devolução nas três vias. O original e duplicado são endereçados ao armazenista enquanto que o triplicado permanece guardado na farmácia.

3.5. Controlo dos prazos de validade

Na farmácia Brasil, com o auxílio do SPharm, todos os meses é impressa uma lista de todos os produtos constantes na farmácia cujos prazos de validade terminem dentro de três meses. Isso aplica-se tanto aos produtos de dentro como de fora do robô. A faltarem três meses até a expiração do prazo de validade os produtos devem ser separados e retirados do circuito de venda. Procede-se, então, a uma devolução com todas as especificações descritas na secção 3.4.

4. Valormed e Reciclagem de Radiografias

A criação do programa VALORMED teve como intuito o processamento de todos os medicamentos que se encontrem fora do prazo de validade ou não estejam a ser utilizados, e visa promover uma inspeção periódica da farmácia doméstica por parte da população, com posterior entrega dos mesmos na farmácia. Assim, o processo tem início no próprio utente, que se desloca à farmácia para entregar os medicamentos. A seguir, os produtos são colocados num contentor específico fornecido pela própria VALORMED que, após atingir a sua capacidade máxima, é selado e recolhido pela OCP Portugal, no caso da FB. Após o recebimento do conteúdo pela VALORMED, esta encarrega-se da sua correta destruição, por meio da inceneração, evitando desperdícios e riscos para a saúde pública (VALORMED 2020).

É de mencionar a suspensão do programa entre os meses de março e maio devido às medidas de prevenção contra o COVID-19 estabelecidas pela Direção Geral de Saúde.

AMI é a Assistência Médica Internacional que, anualmente, organiza uma campanha de reciclagem de radiografias com mais de 5 anos ou sem valor de diagnóstico. O objetivo da campanha passa pela redução da contaminação do ambiente juntamente com a minimização da deposição dos resíduos das radiografias da natureza, de modo a evitar as devastadoras consequências que este processo pode causar (AMI - Fundação de Assistência Médica Internacional 2020).

5. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

5.1. Visão integrada do receituário

No que toca à legislação em vigor, são sujeitos a receita médica medicamentos que obedecem aos seguintes critérios:

- Que possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo sendo utilizados para o fim a que se destinam, em caso de serem usados sem vigilância médica;
- Que possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados frequentemente em quantidades consideráveis para fim diferente daquele a que se destinam;
- Que contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- Que se destinem a ser administrados por via parentérica (injetável) (*Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto 2006*).

Para proceder à dispensa de MSRM é obrigatório as prescrições conterem a seguinte informação: número da receita, local da prescrição ou respetivo código, identificação do médico prescriptor (incluindo o número da cédula profissional e, se for o caso, a especialidade), nome e número de utente, entidade financeira responsável e, se aplicável, regime de comparticipação especial.

Atualmente distinguem-se três tipos de receitas diferentes:

- Receitas eletrónicas desmaterializadas/sem papel: mais utilizadas no dia-a-dia. São interpretadas por equipamentos eletrónicos e consistem num conjunto de dados numéricos, podendo ser remetidas por *e-mail*, telemóvel ou Guia de Tratamento. Contêm, para além do supramencionado, tipos de linha de prescrição, validade e hora da prescrição, número de embalagens e a assinatura do médico;

- Receitas eletrónicas materializadas: são impressas em papel com códigos correspondentes à medicação a dispensar. Essas incluem a informação sobre o tipo de receita em questão, a via da mesma, a validade da prescrição, o número de embalagens e a assinatura do médico prescriptor;

- Receitas manuais: já em desuso, que no entanto podem ser prescritas excepcionalmente nas seguintes situações: a) falência informática; b) inadaptação do prescriptor; c) prescrição no domicílio; d) até 40 receitas por mês. É obrigatório a receita conter o tipo de exceção praticada, validade da prescrição, número de embalagens, identificação (vinheta) e assinatura do médico prescriptor. Neste tipo de receitas, tal como acontece nas receitas eletrónicas materializadas, podem ser prescritos até quatro medicamentos diferentes, num máximo de quatro embalagens no total e apenas duas embalagens por medicamento, à exceção dos tratamentos unidose que podem ser até quatro unidades por receita (SNS, INFARMED I.P., e ACSS 2019; *Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho 2015*).

Durante o meu estágio deparei-me com um número bastante significativo de receitas manuais, sejam elas vindas por inadaptação do médico prescriptor ou por exceção das 40 receitas por mês, algo que achava estar mais ultrapassado nos dias de hoje. A saúde está cada vez mais a caminhar ao lado da tecnologia e das equipas multidisciplinares, que é o caso da interação do médico com o farmacêutico por esta via, e torna-se fundamental os médicos adaptarem-se à nova realidade de modo a reduzir erros de prescrição e dispensa. Uma caligrafia bastante difícil de desvendar e que está sujeita a diferentes interpretações, inserção manual dos medicamentos no sistema informático pelo farmacêutico e, por fim, a quantidade de papel utilizado nas impressões – tudo isso são problemas facilmente contornáveis por utilização das receitas eletrónicas. Porém, é de salientar a importância das receitas manuais em casos de falência informática ou prescrição ao domicílio. Na sua dispensa é crucial a existência duma verificação de todas as informações constantes na mesma, de modo a verificar a existência de qualquer erro, seja por parte do médico ou do farmacêutico. No entanto, é imprescindível o farmacêutico ter um papel proativo no aconselhamento de modo a identificar se a patologia apresentada pelo utente coincide com a medicação prescrita e, no caso da omissão da dosagem e do tamanho da embalagem, dispensar a de menor dosagem e embalagem de menor tamanho.

Por último, no que respeita à dispensa dos MSRM torna-se fulcral mencionar o facto de haver necessidade de bom senso e capacidade de avaliação de cada situação por parte do farmacêutico, pois há casos em que o utente necessita da medicação, seja pela consulta adiada ou uma situação de emergência, em que a não disponibilidade dos mesmos pode colocar em causa a sua vida. Em tempos de pandemia muitas consultas foram canceladas pelo que as farmácias tiveram de facilitar muito no acesso a determinada medicação. A FB não foi exceção. Para além da medicação para doenças crónicas mais comuns (ex: asma, diabetes, hipertensão), muitas vezes tive de proceder à dispensa de antidepressivos e

ansiolíticos sem receita médica, uma vez provado que esta é medicação habitual confirmada pelo histórico na ficha do cliente e data da última dispensa no SPharm.

5.2. Receituário dispensado

Atualmente, a maior parte das receitas médicas são prescritas pela Denominação Comum Internacional (DCI) em vez do nome comercial do medicamento. Porém, existem 3 situações em que, excecionalmente, a prescrição pode incluir a denominação comercial do medicamento (por marca ou indicação do nome do titular da autorização de introdução no mercado). Entre estas se destacam: a) prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo INFARMED, I. P.; b) fundada suspeita, previamente reportada ao INFARMED, I. P., de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial; c) prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias (*Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho 2015*). No entanto, nas situações mais comuns da prescrição por DCI, é de mencionar a extrema importância do doente usufruir do seu direito de opção na preferência por um medicamento genérico ou de marca, desde que este possua o mesmo Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos, constante na receita (SNS, INFARMED I.P., e ACSS 2019). É obrigatório, por parte do farmacêutico, que o doente seja informado acerca do medicamento mais barato disponível no mercado.

No que toca à conferência do receituário dispensado, no qual tive oportunidade de participar muitas vezes, verifica-se de forma meticulosa a correspondência entre a medicação prescrita e dispensada, validade da prescrição, presença da identificação do utente, vinheta do médico prescriptor, data da prescrição e assinatura, juntamente com o plano de comparticipação. Este processo torna-se fulcral de modo a evitar erros e devoluções a partir do Centro de Conferência de Faturas (CCF), que podem levar ao não reembolso do valor monetário associado à comparticipação dum determinado medicamento à farmácia.

5.3. Planos de comparticipação

Uma das partes importantes no aviamento de receitas constitui o conhecimento sobre os regimes de comparticipação existentes. Antes de começar os atendimentos ao balcão a Dra. Maria João deu-me uma formação sobre todos os planos existentes, de maneira a que me sentisse mais confortável e autónoma.

De acordo com o Decreto de Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio, posteriormente alterado pelo Decreto de Lei n.º 106-A/2010, de 1 de outubro, existe a possibilidade de comparticipação de medicamentos em regime geral ou em regime especial, para melhorar o acesso ao medicamento, tornando-o mais justo, de modo a serem beneficiadas as pessoas que, de facto, dele necessitam (*Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de outubro 2010*).

Atualmente, o sistema de comparticipação divide-se em quatro escalões diferentes, cujas percentagens de comparticipação variam de acordo com as indicações terapêuticas do medicamento, a sua utilização, as entidades prescritoras e ainda com o consumo acrescido pelos doentes portadores de certas patologias. É também possível beneficiar de um regime de comparticipação especial por parte de portadores de determinadas patologias ou grupos de doentes (Serviço Nacional de Saúde 2019).

De entre os planos de comparticipação existentes, e os mais utilizados na Farmácia Brasil, destacam-se:

- 01 – comparticipação pelo SNS;
- 45 – conversão do Plano 01, perante a existência de um Diploma ou Despacho associados;
- 48 – referente aos pensionistas ou utentes reformados;
- 49 – conversão do Plano 48, perante a existência de um Diploma ou Despacho associados;
- BV – entidade financeira responsável dos Bancários do Sul e Ilhas;
- AA – SÁVIDA, referente aos beneficiários da EDP;
- 01 – SAMS – beneficiários em topo de carreira do sistema bancário.

Para além dos planos em cima mencionados, os próprios laboratórios oferecem programas de comparticipação de certos medicamentos, como é o caso do medicamento Betmiga.

Utentes beneficiários dos sistemas de comparticipação complementares têm de ter na sua posse o seu cartão de beneficiário, sendo a informação constante no mesmo necessária para concluir o aviamento da receita no sistema informático da farmácia. Por fim, para além da fatura, o sistema informático emite um documento com a medicação aviada e a numeração associada, com um local destacado para a assinatura do utente. Em tempos de pandemia a assinatura foi abolida para evitar a partilha de material entre o profissional e o utente. Posteriormente, essa documentação é arquivada e no fim de cada mês submetida

ao organismo correspondente, seja via online ou recolha pelos CTT – Correios de Portugal, S.A.

Nesta fase foi, portanto, imperativo ter atenção a cada pormenor, especialmente nas receitas manuais e desmaterializadas. Após cada avio deste tipo de receitas, o sistema informático pede-nos a inserção da receita na impressora de modo a imprimir no seu verso todas as informações relativas à dispensa. Qualquer tipo de erro, seja na atribuição do plano de comparticipação ou na recolha dos dados, pode resultar em perdas financeiras importantes para a farmácia.

5.4. Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes

Medicamentos com substâncias classificadas como psicotrópicos ou estupefacientes, constantes no Decreto de Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e no Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, são dispensados aplicando as mesmas regras da restante medicação (DCI ou substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, etc.), no entanto, normalmente associados à prática de atos ilícitos e consumo de drogas de abuso, tornam-se alvo de muita atenção por parte das autoridades competentes (SNS, INFARMED I.P., e ACSS 2019).

Para efeitos de vigilância por parte do INFARMED, I.P., no ato da dispensa de qualquer psicotrópico são recolhidos alguns dados do utente e da pessoa adquirente da respetiva medicação (caso esses não coincidam), ficando essa informação associada à receita no sistema informático. Posto isto, as informações a recolher são: a) identificação do doente – nome, data de nascimento, número e validade do documento de identificação; b) identificação do adquirente – nome e morada; c) identificação da prescrição – número da prescrição; c) identificação da farmácia – nome da farmácia e o número de conferência de faturas; d) medicamento – número de registo e quantidade dispensada; e) data – data da dispensa; f) identificação do médico – nome e código (SNS, INFARMED I.P., e ACSS 2019).

Ao terminar o avio da receita, são impressos dois comprovativos da dispensa de substâncias psicotrópicas, que, posteriormente, são arquivados juntamente com a prescrição (caso esta seja materializada) durante três anos na farmácia.

No fim de cada mês os comprovativos dos psicotrópicos e estupefacientes são organizados de acordo com a listagem eletrónica de saída no sistema informático e, até dia oito do mês seguinte, são comunicados à Base de Dados Nacional de Prescrições informaticamente,

pelo que a farmácia fica responsável somente pelo envio das receitas materializadas ao INFARMED, I.P, que são digitalizadas e enviadas em simultâneo com o mapa de registo de medicamentos (Modelo 1502).

O grupo das benzodiazepinas é, também, sujeito a controlo, pelo que o seu balanço de entradas e saídas, juntamente com medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, é validado pelo farmacêutico responsável, sendo o seu registo apenas informático.

5.5. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica em urgência

Como mencionado anteriormente, existem situações de força maior em que o utente tem dificuldade em obter a receita para a medicação necessária, seja pela indisponibilidade do médico ou consultas adiadas como aconteceu em tempos de pandemia. Cabe aos farmacêuticos ter o bom senso na avaliação das necessidades do utente que se encontra à sua frente, sendo que essas exceções são previstas no artigo 21.º do Decreto de Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. De acordo com a legislação, na eventualidade do utente se deslocar à farmácia com necessidade de toma de medicação crónica e se encontre com dificuldades, cabe ao farmacêutico, após a consulta com o Diretor Técnico, ter a sensatez de realizar a dispensa consoante a dosagem habitualmente tomada, de modo a não interromper o tratamento (*Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto 2007*).

Para tal efeito existe a opção no SPharm de “Venda Suspensa”, em que o utente paga o medicamento na totalidade e num período de 30 dias, após a apresentação da respetiva receita, emite-se a fatura final e é devolvido ao utente o dinheiro da participação pelo estado.

Asma, Hipertensão, Dislipidemia, Diabetes mellitus – são algumas das patologias mais comuns de solicitação de “Venda Suspensa”, pois são tratamentos que não podem ser interrompidos. No entanto, na FB só se realiza a dispensa após confirmação do nome do medicamento, da dosagem e a data da última dispensa pelo histórico da ficha do cliente do SPharm.

5.6. Enquadramento legal dos medicamentos genéricos

Sendo muito comum a situação dos utentes não estarem familiarizados com a definição de medicamento genérico, durante o atendimento perante a questão “Prefere o medicamento genérico ou de marca?” surgem dúvidas e a necessidade por parte do farmacêutico em

esclarecer a diferença entre ambos. Posto isto, o mesmo define-se por “medicamento de mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência tenha sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados” (*Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto 2006*).

É da responsabilidade da farmácia possuir no seu *stock* no mínimo três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, que façam parte dos cinco preços mais baixos do mercado dentro do seu grupo homogéneo. Cabe ao farmacêutico informar sobre as opções existentes e dispensar o medicamento de menor preço, salvo seja outra a opção do utente, sendo nesse caso necessária a inserção do código de opção no ato da dispensa.

Na FB promovia-se bastante o uso de medicamentos genéricos pelas mais diferenciadas questões. Desde apresentação de estudos de eficácia comprovados, custo mais baixo para o utente, e até maior rentabilidade para a farmácia, tudo isto acaba por ser um pilar para a sustentabilidade do SNS. Consequentemente, de modo a promover uma utilização racional e mais custo-efetiva, surge uma compensação financeira de 0,35€ por cada embalagem de medicamentos dispensados com preço igual ou inferior ao 4.º preço mais baixo do grupo homogéneo, previsto na Portaria n.º 262/2016, de 7 de outubro.

6. Aconselhamento e dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

A farmácia comunitária é considerada uma porta de entrada para o SNS, pelo que todos os dias acolhe utentes com os mais variados problemas de saúde, alguns deles de resolução imediata com a ajuda do farmacêutico. No entanto, é de extrema importância cada situação ser avaliada com o máximo cuidado e, na persistência de sintomatologia, o doente ser imediatamente referenciado ao médico.

Surge assim o conceito de automedicação, que é a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre com o objetivo de alívio e tratamento de sintomatologia passageira e sem gravidade, na maioria dos casos com a assistência ou aconselhamento, opcional, por parte de um profissional de saúde. Porém, a automedicação tem de estar limitada temporalmente e a situações clínicas bem definidas, executada sempre de acordo com as

indicações e posologia estipulados para cada medicamento. No Despacho 17690/2007, de 23 de julho, encontra-se, em anexo, uma lista de patologias passíveis de automedicação (*Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho 2007*).

Durante o meu estágio fiquei bastante surpreendida com a quantidade de opções existentes no mercado destinadas às mesmas patologias. Foi bastante desafiante, no início, familiarizar-me com as marcas todas existentes no *stock* da farmácia, de modo a fazer uma escolha eficaz para cada situação. Para além de ter de se conhecer as opções existentes, é imperativo dominar a posologia de cada uma, de modo a transmitir confiança no aconselhamento perante o utente. Atualmente, a publicidade dos *media*, os conselhos dos amigos e familiares e, mais frequentemente, a pesquisa no Google, fazem com que os utentes cheguem à farmácia já com um medicamento em mente. No entanto, algumas perguntas sobre patologias concomitantes existentes, sintomatologia completa e duração da mesma, permitem-nos “desarmar” o utente e fazê-lo optar pela medicação mais adequada para o seu caso. Dos casos mais comuns destaca-se a utilização de descongestionantes nasais por utentes com patologias cardíacas, que para além de causarem dependência, podem causar taquicardia, elevação da pressão arterial e arritmia. São medicamentos de fácil acesso, existentes também nas parafarmácias, que passam uma falsa sensação de segurança em toda a população. O papel do farmacêutico, nestes casos, é ser cada vez mais exigente e responsável de modo a promover o uso adequado da medicação e a promoção da saúde.

Senti, também, que é o aconselhamento farmacêutico que faz com que as farmácias se diferenciem entre si e, ainda mais, dos espaços de saúde como por exemplo a *Wells*. Visto que o PVP dos MNSRM é estabelecido pela própria farmácia de acordo com as suas margens, variando bastante, um dos pontos em que a farmácia se pode diferenciar de outros espaços onde se vendem medicamentos e produtos de saúde é o conhecimento que o profissional ao balcão possui. Conhecimento, confiança, simpatia – são só alguns dos pontos-chave para qualquer utente querer voltar.

A nível de situações mais recorrentes na FB passíveis de serem resolvidas com MNSRM destacam-se: constipação, dor de garganta, cefaleia/enxaqueca, rinite alérgica, obstipação, diarreia, dores musculares, entre outras.

7. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

7.1. Produtos de dermocosmética

Dermocosmética é uma área que ganha cada vez mais destaque na farmácia por ter uma grande procura pela população em geral. A nossa pele é o espelho do nosso organismo, pelo que cada vez mais as pessoas se preocupam em cuidar mais do seu aspeto, de modo a transmitir uma imagem mais jovem e saudável. Neste sentido, as farmácias têm apostado cada vez mais em farmacêuticos especialistas em Dermocosmética, de modo a proporcionar um aconselhamento adequado aos seus utentes.

Na FB existe uma secção dedicada só a esta área, organizada por uma panóplia de marcas e as respetivas gamas. Assim, podemos encontrar produtos da Bioderma®, A-derma®, Uriage®, Avène®, ISDIN®, Lierac®, entre outros.

Durante o meu estágio senti muitas dificuldades no aconselhamento destes produtos, sobretudo em vocabulário utilizado, visto que as formações foram suspensas devido à pandemia. Penso que essas são fulcrais, pois mesmo dentro das mesmas marcas existe uma enorme variedade de produtos que podem ser utilizados nas mesmas situações. O mercado de dermocosmética está em constante crescimento, pelo que se torna difícil de acompanhar sem as visitas regulares dos delegados dos laboratórios. No entanto, a Dra. Inês disponibilizou-se a transmitir-me algum conhecimento sobre cada um dos produtos e tive oportunidade de assistir a uma das formações da Lierac®, o que facilitou bastante o meu percurso.

Muitas das marcas trabalhadas pela FB disponibilizam *testers*, ou seja, amostras de cada produto, o que faz com que seja mais fácil para o utente escolher o produto adequado para si, promovendo assim o contacto direto com o mesmo. É útil, também, na promoção das vendas, visto que os utentes voltavam muitas vezes para readquirir o produto em questão, caso tenham gostado.

Mesmo com algumas dificuldades no início, no final do estágio fui capaz de promover a higiene diária de rosto adequada para muitas utentes de acordo com o seu tipo de pele e idade. Realizei, também, alguns aconselhamentos nas situações de acne, pele atópica e rosácea.

7.2. Suplementos alimentares

Outra área de grande relevância na farmácia é a da suplementação alimentar. Apesar de termos tido alguma formação nas unidades curriculares de Farmacognosia, Bromatologia e Nutrição, como estudantes acabámos por focar-nos demasiado em Farmacologia, esquecendo a extrema importância da suplementação. Elevado ritmo de vida, stress, conciliação de muitas horas de trabalho com a vida pessoal, refeições rápidas e incompletas, tudo isto faz com que as pessoas se sintam exaustas e mais vulneráveis a nível do seu bem-estar. Com o aparecimento do COVID-19 a procura pelo reforço do sistema imunitário, soluções para fadiga e falta de energia, alternativas naturais para lidar com ansiedade e insónias, dispararam em grande escala.

Os suplementos alimentares fazem parte dos géneros alimentícios, embora se apresentem em formas doseadas. Proporcionando fontes concentradas de nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, têm como objetivo complementar e/ou suplementar a alimentação normal, não substituindo, de todo, uma dieta variada. Dividem-se, então, em três grandes grupos: vitaminas e minerais, plantas e extratos botânicos, e outras substâncias (fibras e probióticos, ácidos gordos essenciais e, por fim, aminoácidos e enzimas). É de destacar, também, a existência da categoria de produtos fronteira – substâncias que podem simultaneamente ser definidas como medicamentos ou suplementos alimentares. Entre esses surgem compostos como melatonina, valeriana, glucosamina, *Ginkgo biloba*, entre outros (INFARMED I.P. 2017).

Este foi outro desafio a enfrentar durante o estágio, que fez com que nos tempos livres na farmácia fizesse uma pesquisa sobre um ou outro componente dos suplementos existentes na FB. Senti uma grande falta de formações nessa área, que em condições normais ocorrem com bastante frequência.

Entre os suplementos alimentares mais procurados destacaram-se: glucosamina, vitamina C, Magnésio/Zinco, arroz vermelho, valeriana e muitos mais.

7.3. Medicamentos de uso veterinário

Na FB existe uma secção especial dedicada aos animais, no entanto, tratando-se duma localização urbana, a procura desses medicamentos era muito pouca. Os produtos dispensados destinavam-se, maioritariamente, aos animais domésticos – cães e gatos. Neste sentido, senti uma elevada procura em termos de desparasitantes internos e externos. É de destacar a importância do conhecimento do peso do animal, já que as dosagens a dispensar dependem desse fator. O intervalo para a repetição da dose

administrada varia entre as marcas, pelo que é necessário, também, esclarecer o utente sobre essa situação.

Na dispensa de antibióticos ou outros MSRM era obrigatório tirar uma fotocópia à receita e uma segunda via da fatura para, posteriormente, serem arquivados numa pasta separada para esse efeito. Surgiam algumas receitas de Stesolid, que se encontrava esgotado, mas por contacto direto com o laboratório conseguimos obter algumas embalagens para fornecer aos utentes.

8. Outros cuidados de saúde

As farmácias têm evoluído bastante, transformando-se cada vez mais num espaço de saúde com cuidados integrados, ao invés de um local focado, somente, na dispensa de medicação. Neste sentido, os farmacêuticos da FB assumem um papel proativo na promoção dos cuidados primários entre os utentes, promovendo hábitos saudáveis com foco no doente, modificando possíveis condutas prejudiciais.

8.1. Medição dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos

A determinação dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos possibilita, por parte do farmacêutico, um seguimento farmacoterapêutico do utente, assegurando, desse modo, a efetividade e a segurança da medicação realizada. Para que a medição seja bem-sucedida, é de extrema importância cumprir todas as normas e procedimentos, seja na calibração dos equipamentos ou no procedimento em si.

Cada utente recebe um cartão pessoal da farmácia onde se registam, regularmente, os diferentes valores correspondentes a cada medição. Os testes são realizados no local destinado a esse fim, assegurando todas as normas de segurança e privacidade do utente.

8.2. Medição da glicémia capilar

A diabetes mellitus define-se como um conjunto de doenças metabólicas, de etiologia múltipla, caracterizadas pela insuficiente (tipo 2) ou nula (tipo 1) secreção da insulina pelo pâncreas, que resultam em hiperglicemia crónica com desordem no metabolismo dos lípidos, hidratos de carbono e proteínas. Atualmente, a incidência de diabetes é equiparada a uma pandemia, pelo que a determinação da glicémia capilar é fundamental na sua identificação e monitorização (Brito de Sá et al. 2016).

Para a sua determinação é necessária uma amostra de sangue capilar. Os valores de referência, em jejum, encontram-se no intervalo de 70 mg/dL e 110 mg/dL, sendo que valores superiores a 126 mg/dL são considerados elevados.

Na FB, devido à pandemia, os testes foram suspensos temporariamente, pelo que não tive oportunidade de realizar muitos. Nas primeiras duas medições tive apoio presencial da Dra. Inês, que me mostrou onde se encontrava todo o material necessário e, posteriormente, adquiri autonomia suficiente para realizar os testes sem supervisão, cumprindo todas as normas de higiene e segurança.

8.3. Medição de colesterol total e triglicéridos

A dislipidemia é a elevação dos níveis de colesterol e triglicéridos ou diminuição das lipoproteínas de alta densidade no plasma sanguíneo. Ambos contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose e outras doenças cardiovasculares (Goldberg 2018).

Enquanto que a medição do colesterol total pode ser efetuada a qualquer hora do dia, os níveis de triglicéridos são influenciados pelos alimentos, logo o utente tem de estar em jejum.

Tal como na determinação dos níveis da glicémia capilar, necessita-se uma amostra de sangue capilar, e os valores de referência situam-se abaixo dos 190 mg/dL e dos 150 mg/dL para o colesterol total e triglicéridos, respetivamente.

8.4. Medição de tensão arterial

A pressão arterial é a pressão exercida nas paredes das artérias pelo sangue bombeado pelo coração. Esta é descrita por dois valores, vulgarmente designados como “máxima”, a pressão sistólica, e “mínima”, a pressão diastólica. Os valores de referência para a pressão sistólica situam-se abaixo dos 129 mmHg, enquanto que para a pressão diastólica não devem ultrapassar os 88 mmHg (Direção-Geral da Saúde 2004).

É a medição mais comum realizada na FB, muitas vezes sem o apoio do profissional de saúde, pois, tal como mencionado anteriormente, o aparelho de medição encontra-se na zona de atendimento. Muitos dos utentes, conhecendo a dinâmica do procedimento, conseguem realizar a medição corretamente de forma autónoma e independente. Nos casos em que esta situação não é possível, o utente solicita ajuda ou o próprio profissional toma a iniciativa de assistência.

Durante o procedimento, é importante salientar a importância da postura durante a medição, com os pés colocados no chão, costas direitas, sem se mover ou falar. É imperativo, também, perguntar se o utente fumou ou tomou café 30min antes, de modo a obter os valores mais fiáveis.

Na maioria dos casos, os utentes que realizavam medições eram utentes com hipertensão arterial crónica, em que os valores se registavam num cartão próprio do utente. Geralmente, avaliando pelo histórico, a medicação tomada pelo utente estava a fazer efeito e a medição tornava-se só num procedimento de rotina. Porém, quando os valores estavam acima do esperado, o doente era referenciado ao médico para uma revisão da terapêutica aplicada.

Após a medição, tive oportunidade de conversar com muitos dos utentes de modo a conhecer um pouco do seu estilo de vida e, posteriormente, aconselhá-los no sentido de contornar as atividades que considerasse de risco para os mesmos.

8.5. Medição de peso, altura e Índice de Massa Corporal

Na FB também se realizam medições de peso, altura e IMC recorrendo ao mesmo aparelho da medição de tensão arterial, localizado na zona de atendimento. Muitas vezes tive de auxiliar os utentes na interpretação dos valores de IMC e, de acordo com os mesmos, indicar soluções para a adoção do estilo de vida mais saudável.

8.6. Serviços prestados na Farmácia Brasil

A Farmácia Brasil oferece aos seus utentes uma vasta gama de serviços entre os quais se destacam:

- Administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação: em Portugal, desde 2008, as farmácias comunitárias estão legalmente autorizadas para a administração de vacinas e medicamentos injetáveis por parte dos farmacêuticos detentores de “Curso de Vacinas e Administração de Medicamentos Injetáveis”, reconhecido pela Ordem dos Farmacêuticos. Este marco histórico promoveu uma maior adesão à vacinação na população em geral, principalmente contra a gripe sazonal, depositando cada vez mais confiança na nossa profissão (Plácido e Guerreiro 2015).
- Consulta de “Pé Diabético”: outro serviço, bastante procurado pela população idosa, é a consulta de “Pé Diabético”. A mesma realizava-se na FB, mensalmente, com assistência de um podologista pertencente ao grupo ADDO PHARM, existindo um acordo entre ambos.

- Preparação Individualizada da Medicação (PIM): de acordo com a Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril, a preparação individualizada de medicamentos faz parte dos serviços que podem ser prestados pelas farmácias. Para além do enquadramento da população-alvo, ao longo do documento é possível, também, consultar a medicação passível de inclusão, os requisitos de recursos humanos, infraestruturas e materiais, bem como os procedimentos a serem adotados para a prestação de um serviço de qualidade (Ordem dos Farmacêuticos 2018).

Todos estes serviços foram suspensos durante os meses de confinamento, pelo que não tive oportunidade de aprofundar muito esta matéria.

9. Contabilidade e Gestão

9.1. Conferência do Receituário e Faturação

A conferência de receituário e faturação são realizados mensalmente e são da responsabilidade da farmacêutica-adjunta substituta, Dra. Maria João. É um processo bastante metódico, de modo a não haver nenhum erro associado à dispensa, com o objetivo de obtenção de reembolso da comparticipação correspondente a cada organismo. No que toca às receitas manuais e materializadas, durante a dispensa essas são processadas informaticamente com a atribuição de um número e um lote para cada organismo, registados no verso de cada receita. Diariamente, essas receitas são separadas e organizadas por organismo participante, por lotes e ordem numérica, sendo cada lote composto por trinta receitas (SNS, INFARMED I.P., e ACSS 2019).

Dos parâmetros a ter em conta durante a conferência do receituário é de destacar a assinatura do médico, o número do utente, local de prescrição, data de prescrição e respetiva validade, confirmação se o medicamento dispensado corresponde ao prescrito, a assinatura do utente, a presença da justificação no caso das receitas manuais e, por fim, a correspondência do organismo de comparticipação. Cada receita é conferida e carimbada por um farmacêutico (SNS, INFARMED I.P., e ACSS 2019).

Posteriormente, o lote é encerrado no SPharm e são emitidos os verbetes de identificação do lote, seguidamente carimbados e anexados às receitas correspondentes a esse lote. No verbete é possível identificar a farmácia, o mês e o ano a que o mesmo se refere, número do lote, número de embalagens referentes a cada receita, o organismo de comparticipação, valor total de PVP correspondente ao lote, valor a ser reembolsado e o valor já pago pelo utente (SNS, INFARMED I.P., e ACSS 2019).

Também é emitida a relação de resumo de lotes para cada organismo de participação e a fatura mensal com posterior assinatura, data e carimbo da farmácia.

Até o dia 5 de cada mês a faturação é enviada às entidades correspondentes. Após a verificação de toda a documentação mencionada, o CCF procede a uma verificação de todas as receitas SNS e no caso de haver alguma inconformidade as receitas são devolvidas à farmácia, devidamente justificadas. Existe ainda a possibilidade de retificação dos erros associados e de reenvio das receitas juntamente com a documentação do mês seguinte.

É de destacar o profissionalismo e a dedicação do quadro dos recursos humanos da farmácia Brasil, que fazem com que, praticamente não haja receitas devolvidas no final de cada mês.

10. Pandemia de COVID-19

Tal como mencionado anteriormente, a pandemia trouxe bastantes alterações ao funcionamento normal da farmácia. Já em março estávamos a assistir à readaptação das farmácias de modo a conseguirem prestar o melhor serviço aos seus utentes nas condições extremas em que nos encontrávamos. Por outro lado, a confiança depositada pelo SNS nas farmácias comunitárias fez com que estas se tornassem na “linha da frente” no que toca ao acesso à medicação.

Para além das desinfecções de todas as encomendas e instalação dos acrílicos nos balcões de atendimento, todos os elementos da equipa da FB passaram a usar máscara e luvas, de modo a evitar contacto direto com qualquer material que pudesse estar contaminado.

10.1. Dispensa de medicamentos hospitalares na farmácia comunitária

De modo a cumprir o distanciamento físico e minimizar a deslocação dos utentes aos hospitais, foram publicados dois despachos (Despacho n.º. 4270-C/2020, de 7 de abril e Despacho n.º. 5315/2020, de 7 de maio) que permitiram que “Excecionalmente, os medicamentos dispensados por farmácia hospitalar em regime de ambulatório, a pedido do utente, podem ser dispensados na farmácia comunitária escolhida pelo mesmo, ou no seu domicílio, enquanto a situação o justificasse.” (Ordem dos Farmacêuticos 2020b).

Deste modo, resumidamente, o utente entregava o requerimento na farmácia hospitalar com a indicação da farmácia selecionada para, posteriormente, o hospital entrar em contacto com a mesma através do Serviço Nacional de Assistência Farmacêutica (SAFE) e

enviar a respetiva medicação. Assim que a medicação se encontrava na farmácia, era da responsabilidade da mesma entrar em contacto com o utente e agendar a entrega. Durante a dispensa, realizada especificamente por um farmacêutico, era pedido ao utente a sua identificação. Após a dispensa, era preenchido o documento enviado pelo SAFE onde constam as seguintes informações: dados do utente, data, a identificação do farmacêutico e o número da sua carteira profissional, tipo de dispensa (farmácia ou domicílio) e a informação de quem recebeu a medicação. Esta informação é remetida ao SAFE para efeitos de notificação ao hospital e cumprimento dos registos aplicáveis.

Durante o estágio tive imensas oportunidades de auxiliar a Dra. Maria João neste processo.

10.2. Entregas ao domicílio

Mais uma forma de readaptação na FB foi a implementação das entregas ao domicílio. Tendo já o registo necessário no INFARMED, o processo foi bastante rápido, pelo que em meados do mês de março contávamos com um mínimo de 10 entregas por dia.

Durante 2 meses, em que os atendimentos eram realizados, somente, pela porta da entrada da farmácia ou postigo, dada a complexidade desse processo fiquei responsável pelos atendimentos *online*. Tendo na minha posse 3 telefones, redes sociais e *e-mail*, os dias na farmácia Brasil eram bastante agitados. Foi nestes momentos que foi fácil captar a diferença em relação aos atendimentos presenciais, pela falta de contacto humano. Na minha opinião, apesar de saber que é o futuro da farmácia comunitária, os atendimentos *online* tornam-se muito mais robotizados, desprovidos de afeto pessoal, fazendo com que a farmácia mais se pareça com uma loja de conveniência, do que propriamente com um espaço de saúde.

Por fim, as entregas eram efetuadas num prazo máximo de 24h, sempre pela Dra. Inês, com todos os cuidados necessários. Cada entrega era registada num documento impresso para o efeito com a data, medicação dispensada, valor total e assinatura do farmacêutico.

11. Conclusões e Notas Finais

Atualmente, com o avanço tecnológico cada vez mais acentuado, vivemos numa realidade em que o acesso a qualquer tipo de informação se encontra à distância de um “*click*”. Confiamos com muita facilidade nos resultados demonstrados pelos motores de busca, usando cada vez menos o nosso sentido crítico perante a informação exibida. Muitas vezes

brincamos com o facto do “Dr. Google saber tudo” e esquecemo-nos do impacto que isso tem na vida dos profissionais das mais diversas áreas.

Durante o meu estágio senti que a classe farmacêutica ainda tem uma grande luta pela frente, em demonstrar à população, principalmente mais jovem, as nossas aptidões e competências na resolução dos problemas de saúde de força menor. Somos uma classe com uma formação formidável, que está a ser desvalorizada equiparando-se a um simples vendedor de balcão. Sinto que tive sorte por ter estagiado na Farmácia Brasil, onde o aconselhamento é fulcral num atendimento. No entanto, vejo um longo caminho de mudança pela frente.

Outro ponto que me fez refletir bastante foi o facto da existência das parafarmácias e outros espaços de saúde, que surgiram no seguimento da liberalização do mercado e dos preços dos MNSRM, fazer com que a competição se torne insustentável a nível financeiro. As consequências foram, no mínimo, devastadoras, levando as farmácias a encontrarem soluções de “sobrevivência” das mais variadas maneiras. Desde a implementação da modalidade de descontos em MSRM à cedência à pressão exercida pelos laboratórios, a farmácia comunitária, atualmente, é um negócio de objetivos de vendas o que, por si só, não devia existir na área de saúde.

Por fim, considero o estágio final de curso imprescindível na aquisição de competências pessoais e profissionais, de modo a sentirmo-nos totalmente preparados para a entrada no mercado de trabalho.

12. Bibliografia

- AMI - Fundação de Assistência Médica Internacional. 2020. Reciclagem de Radiografias. 2020. <https://ami.org.pt/missao/reciclagem-de-radiografias/>.
- Brito de Sá, Armando, Catarina Oliveira, Davide Carvalho, João Raposo, Jorge Polónia, José Aranda da Silva, José Medina, Luís Correia, Luís Miguel, e Rui Cernadas. 2016. «Revista Portuguesa de Farmacoterapia». *A Diabetes mellitus em Portugal: Relevância da Terapêutica Farmacológica Adequada.*, Março. <https://doi.org/10.25756/rpf.v8i1.93>.
- Decreto-Lei n.º 65/2007, de 14 de março. 2007. https://www.infarmed.pt/documents/15786/1071064/083-G_DL_65_2007_3ALT.pdf/e5ecce01-43d4-4f4b-87b2-e87cf3166acd?version=1.0.
- Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho. 2015. https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/Decreto-Lei+n.%C2%BA+97_2015%2C+de+1+de+junho/fae3f4e8-b325-4af9-b8fd-e111a5d8538c.
- Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de outubro. 2010. <https://dre.pt/application/conteudo/480967>.
- Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. 2012. <https://dre.pt/application/conteudo/179072>.
- Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. 2006. https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_12ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f.
- Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. 2007. <https://dre.pt/application/conteudo/641148>.
- Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. 2007. https://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D1_Desp_17690_2007.pdf.
- Direção-Geral da Saúde. 2004. «Diagnóstico, Tratamento e Controlo de Hipertensão Arterial». <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/circular-normativa-n-2dgcg-de-31032004-pdf.aspx>.
- «Formulário Galénico Português». 2005. Em *Formulário Galénico Português*. <https://pt.scribd.com/doc/111027196/Formulario-Galenico-Portugues>.
- Goldberg, Anne Carol. 2018. «Manual MSD. Versão para profissionais de saúde.» Dislipidémia. 2018. <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BARbios-end%C3%B3crinos-e-metab%C3%B3licos/dist%C3%BARbios-lip%C3%ADdicos/dislipidemia>.
- INFARMED I.P. 2017. «Boletim de Farmacovigilância». *Suplementos alimentares: o que são e como notificar reações adversas* 21. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1983294/Boletim%2Bde%2BFarmacovigil%FF%FFncia%2C%2BVolume%2B21%2C%2Bn%FF%FF3%2C%2Bmar%FF%FFo%2Bde%2B2017/89d99edd-fb8c-4042-8a38-8d1bc5a555c7>.
- Ordem dos Farmacêuticos. 2018. Nova Norma Geral sobre Preparação Individualizada de Medicação. 2 de Julho de 2018. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/nova-norma-geral-sobre-preparacao-individualizada-da-medicacao/>.
- Ordem dos Farmacêuticos. 2020a. Farmácia Comunitária. 2020. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>.
- Ordem dos Farmacêuticos. 2020b. OF elabora orientações sobre acesso a medicamentos dispensados por farmácia hospitalar em regime de ambulatório num regime de proximidade. 31 de Agosto de 2020. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/of-elabora-orientacoes-sobre-acesso-a-medicamentos-dispensados-por-farmacia-hospitalar-em-regime-de-ambulatorio-num-regime-de-proximidade/>.

- Plácido, Gabriela, e Mara Guerreiro. 2015. *Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos. Uma abordagem prática*. Ordem dos Farmacêuticos.
https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao_de_vacinas_e_medicamentos_injetaveis_por_farmaceuticos_uma_abordagem_pratica_17036922485cacca3188654.pdf.
- Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. 2015.
<https://dre.pt/application/conteudo/69879391>.
- Santos, Henrique, Inês Cunha, Paula Coelho, e Pedro Cruz. 2009. «Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária». Conselho Nacional da Qualidade. Ordem dos Farmacêuticos.
https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf.
- Serviço Nacional de Saúde. 2019. Medicamentos. 17 de Julho de 2019.
<https://www.sns.gov.pt/sns-saude-mais/medicamentos-2/>.
- SNS, INFARMED I.P., e ACSS. 2019. «Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde».
https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispena/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdfe790.
- VALORMED. 2020. Processo. 2020. <http://www.valormed.pt/paginas/8/processo>.