

# **Efeito do silenciamento do gene *STEAP1* em células LNCaP submetidas ao tratamento com apalutamida e paclitaxel**

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

**Susana Alexandra Rodrigues Fanado**

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

Orientador: Professor Doutor Cláudio Jorge Maia Baptista  
Co-orientadora: Doutora Sandra Catarina Moreira Rocha

**fevereiro de 2024**

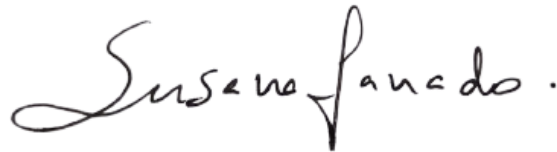


## Declaração de Integridade

Eu, Susana Alexandra Rodrigues Fanado, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 37699 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

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

Universidade da Beira Interior, Covilhã \_\_\_07 / \_\_\_02\_ / \_\_\_2024

A handwritten signature in black ink that reads "Susana Fanado." The signature is written in a cursive style with a period at the end.

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente  
assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)



# Agradecimentos

Gostaria de expressar a minha profunda gratidão a todos os que contribuíram para o sucesso desta jornada pessoal e profissional, marcada por momentos que recordarei com imenso carinho e saudade.

Ao meu orientador, Professor Doutor Cláudio Jorge Maia Baptista, quero agradecer pela total disponibilidade e dedicação prestados ao longo deste trabalho. À minha co-orientadora, Doutora Sandra Catarina Moreira Rocha, agradeço todo o apoio prestado nestes últimos meses, bem como a prontidão e disponibilidade com que solucionou todas as minhas questões. A vossa orientação foi essencial para o desenvolvimento deste trabalho.

À Doutora Carmo Teixeira e ao Professor Doutor Jorge Aperta e à restante equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Nossa Senhora da Assunção de Seia e da Unidade Local de Saúde da Guarda expresso a minha gratidão pelo exemplo de profissionalismo e dedicação.

À Doutora Raquel Videira e à restante equipa da Farmácia Moderna, agradeço pelo carinho com que me receberam, pela transmissão de conhecimentos e pela experiência enriquecedora que me proporcionaram. Estou imensamente grata por me terem integrado como parte da equipa.

Aos meus pais por sempre acreditarem no meu potencial, pelo apoio e pelos sacrifícios feitos por mim.

Aos meus amigos, agradeço todas as memórias que levo comigo no coração e agradeço todo o carinho e companheirismo.

Ao Nuno pela paciência e carinho com que me apoiou nos últimos meses. Obrigada por acreditares em mim nos momentos que eu não o conseguia fazer.

Ao UBIPharma, a minha casa mãe no mundo do associativismo.

À APEF, por me ter possibilitado um ano de constante aprendizagem, onde construí a minha entidade enquanto farmacêutica, ao lado de pessoas que verdadeiramente admiro.

À Universidade da Beira Interior, que se tornou casa.



## ***Disclaimer***

Importa referir que os objetivos laboratoriais da minha tese sobre o cancro da próstata estão inseridos na tese de doutoramento da Doutora Sandra Rocha, cujos resultados já foram devidamente documentados e publicados nos artigos com DOI: 10.3892/mmr.2023.12939 e DOI: 10.3390/ijms24076643.

Deste modo, a minha tese integra-se de forma complementar a essas importantes contribuições, aproveitando os dados e gráficos disponíveis nessas publicações como base para as análises e conclusões adicionais que pretendo apresentar. Esta abordagem permite uma continuidade na pesquisa, expandindo a compreensão sobre o cancro da próstata e aprofundando os resultados previamente obtidos, com a esperança de contribuir ainda mais para o avanço do conhecimento nesta área.



## Resumo

A presente dissertação encontra-se dividida em 3 capítulos que compreendem respetivamente a minha experiência profissionalizante nas vertentes de investigação, farmácia hospitalar e farmácia comunitária, respetivamente.

O primeiro capítulo intitula-se “Efeito do silenciamento do gene *STEAP1* em células LNCaP submetidas ao tratamento com apalutamida e paclitaxel” e foi realizado no âmbito da componente de investigação, sob orientação do Professor Doutor Cláudio Jorge Maia Baptista e da Doutora Sandra Catarina Moreira Rocha. O *Six Transmembrane Epithelial Antigen of the Prostate 1* (*STEAP1*) é um oncogene associado à progressão e agressividade do cancro da próstata (CaP), embora a sua relação com a sinalização do recetor de androgénio ainda não tenha sido elucidada. Os fármacos anti-androgénios, como a apalutamida, são as terapias farmacológicas padrão para o tratamento do CaP não-metastático. Por outro lado, os fármacos anti-neoplásicos à base de taxano, como o paclitaxel, têm sido investigados no tratamento do CaP, nomeadamente para o desenvolvimento de terapias combinadas para melhoria da eficácia terapêutica. O presente estudo teve como objetivo avaliar se o silenciamento do gene *STEAP1* pode tornar as células de CaP mais sensíveis a estes fármacos. Para a concretização do objetivo, as células LNCaP -Wild Type (LNCaP-WT) e as células LNCaP -*STEAP1* knockdown foram expostas a apalutamida e paclitaxel, tendo sido avaliada a viabilidade e proliferação celular, bem como a apoptose. Os resultados obtidos mostraram que o fármaco apalutamida diminui a proliferação celular e, aumentou a apoptose quer nas células LNCaP -WT quer nas células LNCaP -*STEAP1* knockdown. Os resultados com o fármaco paclitaxel, mostraram que as células LNCaP -WT apresentaram uma proliferação reduzida, e a apoptose aumentada. No entanto, o efeito do tratamento com paclitaxel foi invertido quando combinado com o silenciamento do *STEAP1*. Para além disso, o paclitaxel parece estimular o crescimento celular das células de CaP com silenciamento para o *STEAP1*. Em conclusão, este estudo demonstrou que os níveis de expressão de *STEAP1* podem influenciar a resposta das células de CaP a fármacos quimioterápicos, indicando que o uso de utilização de paclitaxel pode ser menos benéfico em células de CaP que apresentem níveis reduzidos da *STEAP1*.

O segundo capítulo é relativo ao estágio curricular em farmácia hospitalar, decorrido no período compreendido entre 22 de fevereiro a 22 de abril de 2022 no Hospital Nossa Senhora da Assunção de Seia sob orientação da Dra. Carmo Teixeira, e no Hospital Sousa Martins, sob orientação do Professor Dr. Jorge Aperta. Este capítulo tem como objetivo descrever o funcionamento, a estrutura e áreas de ação desta área da profissão farmacêutica. Este estágio permitiu-me integrar uma equipa multidisciplinar e ter contacto direto com a prática real.

O terceiro capítulo descreve a minha experiência durante o período de estágio curricular em farmácia comunitária. Este estágio decorreu de 26 de abril a 19 de julho, na Farmácia Moderna (FM), situada no concelho da Guarda, sob a orientação da Diretora Técnica Dr<sup>a</sup>. Ana Raquel Sá Morais Videira Lopes Andrade. Este capítulo visa discriminar as diferentes atividades desenvolvidas em contexto de farmácia comunitária, com base no enquadramento ético, legal e financeiro, assim como, sublinhar a importância do papel do farmacêutico comunitário na prática real.

## **Palavras-chave**

Cancro da próstata; LNCaP; Paclitaxel; Apalutamida; STEAP1; Farmácia Hospitalar; Farmácia Comunitária

# Abstract

This dissertation is divided into three chapters, which cover my professional experience in research, hospital pharmacy and community pharmacy, respectively.

The first chapter is entitled "Effect of STEAP1 gene silencing in LNCaP cells treated with apalutamide and paclitaxel" and was carried out as part of the research component, under the supervision of Professor Cláudio Jorge Maia Baptista and Doctor Sandra Catarina Moreira Rocha. The Six Transmembrane Epithelial Antigen of the Prostate 1 (STEAP1) is an oncogene associated with the progression and aggressiveness of prostate cancer (PCa), although its relationship with androgen receptor signalling remains to be elucidated. Anti-androgen drugs, such as apalutamide, are the standard pharmacological therapies for the treatment of non-metastatic PCa. On the other hand, taxane-based antineoplastic drugs, such as paclitaxel, have been investigated in the treatment of PCa, particularly for the development of combined therapies with improved therapeutic efficacy. The aim of this study was to evaluate whether silencing STEAP1 can make PCa cells more sensitive to these drugs. To this end, LNCaP -Wild Type (LNCaP-WT) cells and LNCaP -STEAP1 knockdown cells were exposed to apalutamide and paclitaxel, and cell viability, proliferation and apoptosis were assessed. The results showed that the apalutamide drug decreased cell proliferation and increased apoptosis of LNCaP -WT and LNCaP -STEAP1 knockdown cells. The results with the paclitaxel drug showed that LNCaP -WT cells showed reduced proliferation, while apoptosis increased. However, the effect of paclitaxel treatment was reversed when combined with STEAP1 silencing. Furthermore, paclitaxel can stimulate cell growth in STEAP1-silenced PCa cells. In conclusion, this study has shown that STEAP1 expression levels can influence the response of PCa cells to chemotherapeutic drugs, indicating that the use of paclitaxel may have harmful effects on PCa cells.

The second chapter relates to the curricular internship in hospital pharmacy, which took place between 22 February and 22 April 2022 at Nossa Senhora da Assunção Hospital in Seia, under the supervision of Dr Carmo Teixeira, and at Sousa Martins Hospital, under the supervision of Professor Dr Jorge Aperta. The aim of this chapter is to describe the functioning, structure and areas of action of this pharmaceutical area. This internship allowed me to join a multidisciplinary team and have direct contact with real practice.

The third chapter describes my experience during my curricular internship in community pharmacy. This internship took place from 26 April to 19 July at Farmácia Moderna (FM), located in Guarda, under the supervision of Technical Director Dr Ana Raquel Sá Morais Videira Lopes Andrade. This chapter aims to describe the different activities carried out in a community pharmacy context, based on the ethical, legal and financial framework, as well as emphasising the importance of the community pharmacist's role in real-life practice.

## **Keywords**

Prostate cancer; LNCaP; Paclitaxel; Apalutamide; STEAP1; Hospital Pharmacy; Community Pharmacy

# Índice

Índice.....	xiii
Lista de Figuras.....	xvii
Lista de Acrónimos.....	xix
Capítulo 1–Componente de Investigação.....	1
1. Introdução.....	3
1.1 Anatomia e histologia da Próstata.....	3
1.2 Função da Próstata.....	5
1.3 Função da Próstata.....	6
1.4. Cancro da Próstata.....	6
1.4.1 Epidemiologia e Fatores de Risco.....	6
1.4.2 Carcinogénese.....	8
1.5 Tratamento.....	9
1.5.1 Paclitaxel.....	9
1.5.2 Apalutamida.....	10
1.6. Six transmembrane Epithelial Antigen of the Prostate 1.....	11
2.Objetivos.....	13
3.Materiais e Métodos.....	14
3.1 Cultura celular.....	14
3.2 Silenciamento do gene <i>STEAP1</i> e tratamento apalutamida e paclitxel.....	14
3.3 Ensaio de MTT.....	14
3.4 Técnica de Imunocitoquímica de Fluorescência para o ki-67.....	14
3.5 Método de TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick End Labeling).....	15
3.6 Análise estatística.....	15
4.Resultados.....	16
4.1 Efeito do Silenciamento do gene <i>STEAP1</i> associada à apalutamida e ao paclitaxel na viabilidade das células LNCaP.....	16
4.2 Efeito do silenciamento do gene <i>STEAP1</i> associada à apalutamida e ao paclitaxel na proliferação das células LNCaP.....	17
4.3 Efeito do silenciamento do gene <i>STEAP1</i> associada à apalutamida e ao paclitaxel na apoptose das células LNCaP.....	18
5.Discussão e Conclusões.....	20
6.Referências Bibliográficas.....	23
Capítulo 2– Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar.....	31
1.Introdução.....	33
2 Gestão e logística dos Serviços Farmacêuticos.....	35

2.1 Seleção .....	35
2.2 Aquisição .....	35
2.3 Autorização de Utilização Excepcional .....	37
2.4 Receção e conferência de produtos adquiridos.....	38
2.5 Armazenamento.....	38
2.6 Controlo de <i>stocks</i> e validades.....	39
3. Distribuição .....	41
3.1 Distribuição clássica ou tradicional .....	41
3.2 Reposição por <i>stocks</i> nivelados.....	42
3.3 Distribuição individual diária em dose unitária.....	42
3.3.1 Revertências .....	43
3.4 Distribuição a doentes em ambulatório.....	44
3.5 Medicamentos sujeitos a controlo especial.....	45
3.5.1 Hemoderivados .....	45
3.5.2 Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos.....	46
3.5.3 Benzodiazepinas.....	47
4. Farmacotecnia.....	48
4.1 Preparação de nutrição parentérica .....	48
4.2 Reconstituição de fármacos citotóxicos e biológicos.....	49
4.2.1 Procedimentos em caso de derrame de citotóxicos .....	50
4.2.2 Controlo microbiológico.....	51
4.3 Preparação de formas farmacêuticas não estéreis.....	51
4.4 Reembalagem.....	52
5. Informação e atividades de farmácia clínica.....	53
6. Farmacovigilância.....	54
7. Ensaio Clínicos.....	55
8. Farmacocinética clínica .....	57
9. Acompanhamento da visita.....	58
10. Gestão do risco de medicamentos.....	59
11. Comissões técnicas.....	60
11.1 Comissão de Farmácia e Terapêutica.....	60
11.2 Comissão de Ética para a Saúde .....	61
12. Conclusões.....	63
13. Referências Bibliográficas.....	64
Capítulo 3– Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária.....	67
1. Introdução .....	69

2. Organização da farmácia.....	70
2.1 Localização e caracterização dos utentes.....	70
2.2 Espaço Exterior.....	70
2.3 Espaço Interior.....	71
2.4 Recursos Humanos.....	72
2.5 Sistemas Informáticos.....	72
2.6 Documentos Científicos e Fontes de Informação.....	73
3. Medicamentos e outros produtos de saúde.....	74
4. Aprovisionamento e Armazenamento.....	75
4.1 Seleção de fornecedores e aquisição.....	75
4.2 Encomendas.....	75
4.3 Receção de Encomendas.....	76
4.4 Gestão de <i>Stocks</i> .....	77
4.5 Reclamações e Devoluções.....	77
4.6 Marcação de Preços.....	78
4.7 Armazenamento.....	79
4.8 Gestão de Prazos de Validade.....	80
4.9 Controlo de Temperatura e Humidade.....	80
4.10 Gestão de Quebras.....	81
5. Interação Farmacêutico-Utente.....	82
5.1 Comunicação com o utente.....	82
5.2 Farmacovigilância.....	83
5.3 Medicamentos Fora de Uso.....	84
6. Interação com a Indústria Farmacêutica.....	85
6.1 Delegados de Informação Médica.....	85
6.2 Formação Científica.....	85
7. Dispensa de Medicamentos.....	86
7.1 Sistema de Classificação de Medicamentos.....	86
7.2 Medicamentos Sujeitos a Receita Médica.....	86
7.2.1 Receituário.....	88
7.2.2 Dispensa de um Medicamento Manipulado.....	90
7.2.3 Dispensa de Estupefacientes e Psicotrópicos.....	90
7.2.4 Regimes de Comparticipação.....	91
7.2.4 Interpretação, Validação e Conferência da Receita Médica.....	93
7.3 Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica.....	93
7.3.1 Automedicação.....	94

7.4 Cedência de Urgência.....	96
8. Aconselhamento e Dispensa de outros Produtos de Saúde .....	97
8.1 Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene .....	97
8.2 Produtos Dietéticos para Alimentação Especial.....	98
8.3 Produtos Dietéticos .....	98
8.4 Fitoterapia e Suplementos Nutricionais (Nutracêntricos) .....	99
8.5 Medicamentos de Uso Veterinário .....	100
8.6 Dispositivos Médicos.....	100
9. Outros Cuidados de Saúde Prestados .....	102
9.1 Preparação Individualizada da Medicação.....	102
9.2 Administração de Vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e Medicamentos Injetáveis .....	103
9.3 <i>Check</i> -Saúde .....	103
9.4 Consulta de Nutrição.....	104
9.5 Consulta de Podologia.....	104
9.6 Troca de Seringas .....	105
10. Cartão de Fidelização .....	106
11. Preparação de Medicamentos .....	107
11.1 Preparação de Medicamentos Manipulados .....	107
11.2 Preparações Extemporâneas.....	107
12 Contabilidade e Gestão .....	109
12.1 Fecho de Caixa.....	109
12.2 Gestão de Lotes por Faturar e Faturação.....	109
13 Conclusão .....	111
14 Referências Bibliográficas.....	112
Anexos .....	114
Anexo I – Folhetos realizados aquando da minha permanência no setor de distribuição a doentes em ambulatório no Hospital Nossa Senhora da Assunção .....	114

## Lista de Figuras

Figura 1. Ilustração esquemática da próstata humana;

Figura 2. Histologia da próstata;

Figura 3: Estimativa do número de novos casos de cancro em 2020, em Portugal, em ambos os sexos e todas as idades;

Figura 4. Desenvolvimento do cancro da próstata;

Figura 5: Estrutura química do paclitaxel;

Figura 6: Estrutura química da apalutamida;

Figura 7: Estrutura da STEAP 1;

Figura 8 – Efeito da apalutamida e paclitaxel na viabilidade celular das células LNCaP -WT e LNCaP -STEAP1 knockdown;

Figura 9 – Efeito da apalutamida e paclitaxel na proliferação celular das células LNCaP -WT e LNCaP-STEAP1 knockdown;

Figura 10 – Efeito da apalutamida e paclitaxel nos níveis de apoptose em células LNCaP -WT e LNCaP -STEAP1 knockdown.



## Lista de Acrónimos

CaP	Cancro da Próstata
ADT	Terapia de Privação Androgénica
AFP	Associação de Farmácias de Portugal
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ARA	Antagonista do Recetor de Androgénio
ARE	Elemento de Resposta aos Androgénios
AUE	Autorização de Utilização Excecional
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
CaP	Cancro da Próstata
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CCI	Controlo de Infecção
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CF	Ciências Farmacêuticas
CFLV	Câmara de Fluxo Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CK18	Citoqueratina 18
CK5	Citoqueratina 5
CK8	Citoqueratina 8
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DHT	Dihidrotestosterona
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DM	Dispositivo Médico
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DT	Diretora Técnica
EBRT	Radioterapia com Feixe de Eletrões
EMA	European Medicines Agency
EPI	Equipamento de Proteção Individual
FBS	Soro Fetal Bovino
FC	Farmácia Comunitária
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FEFO	First-Expired, First-out
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
FIFO	First-in, First-out
FM	Farmácia Moderna
GHAF	Gestão Hospitalar Armazém e Farmácia
HDR	Braquiterapia de Alta Taxa de Dose
HIFU	Ultrassom Focalizado de Alta Intensidade
HNSA	Hospital Nossa Senhora da Assunção
HPB	Hiperplasia Benigna da Próstata
HSM	Hospital Sousa Martins
Hsp	Proteínas de Choque Térmico
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IVC	Insuficiência Venosa Crónica

LBD	domínio de Ligação a Ligantes
LNCaP	Linha Celular do Cancro da Próstata
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MEP	Medicamentos psicotrópicos e estupefacientes
MG	Medicamentos Genéricos
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
NTD	Domínio N-terminal
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PFA	Paraformaldeído
PIM	Preparação Individualizada de Medicação
PIN	Neoplasia Intraepitelial Prostática
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PPCIRA	Programa de Prevenção e Controlo de Infecção e de Resistências aos Antimicrobianos
PR	Prostatectomia Radical
PSA	Antigénio Específico da Próstata
PTS	Programa de Troca de Seringas
PTX	Paclitaxel
PUDI	Pessoas que Utilizam Drogas Injetáveis
PV	Prazo de Validade
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RA	Recetor de Androgénio
RAM	Reação Adversa a Medicamento
RCM	Resumo da Características do Medicamento
RCM	Resumo de Características do Medicamento
RED	Receita eletrónica desmaterializada
REM	Receita eletrónica materializada
RT	Radioterapia Externa de Feixe
RT	Temperatura Ambiente
SAR	Autorização de Comercialização de Medicamentos Sem Autorização ou Registo Válido
SF	Serviços Farmacêuticos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SI	Sistema Informático
SIATS	Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde
siRNA	RNA interferente pequeno
SNC	Sistema Nervoso Central
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde
STEAP1	Six transmembrane Epithelial Antigen of the Prostate 1
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica

TUNEL	Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick End Labeling
ULSG	Unidade Local de Saúde da Guarda
UNICEF	Fundo Internacional de Emergência das Nações Unidas para a Infância
URF	Unidades Regionais de Farmacovigilância
VIL	Verbete de Identificação de Lote



# **Capítulo 1–Componente de Investigação**



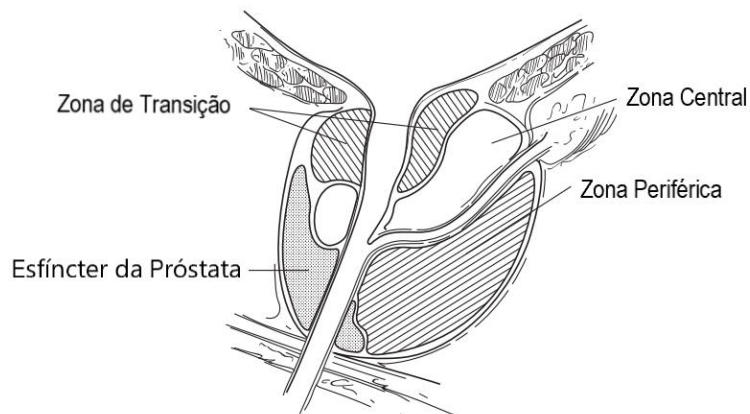
# 1. Introdução

## 1.1 Anatomia e histologia da próstata

A próstata é uma glândula exócrina pertencente ao sistema reprodutor masculino. Faz parte do trato geniturinário e desempenha um papel fundamental na produção de sêmen. Anatomicamente, a próstata encontra-se localizada abaixo da bexiga urinária e em frente ao reto, sendo que rodeia a uretra prostática, que é o canal para o fluxo de urina da bexiga (1). A próstata é dividida em diferentes zonas, com base nas diferenças anatômicas e histológicas, bem como na distribuição de doenças como a hiperplasia benigna da próstata (HPB) e o cancro da próstata (CaP) (2). As zonas glandulares da próstata incluem a zona central, a zona de transição e a zona periférica (Fig.1). Existe ainda uma zona não glandular, denominada por estroma fibromuscular anterior da próstata (2). Por fim, a próstata é envolvida por uma camada fibrosa denominada cápsula (2).

A zona periférica é a maior região da próstata, constituindo cerca de 70% do tecido da próstata normal e rodeia a maior parte da zona central (1). Estende-se caudalmente de modo a rodear parcialmente a porção distal da uretra. Esta área é o principal local de prostatite e CaP, mas não de HBP (1).

A zona central constitui a maior parte da base da próstata e envolve os ductos ejaculatórios (2). Esta zona apresenta baixa incidência de HBP, podendo ser afetada secundariamente pelo cancro (1). Por último, a zona de transição representa cerca de 5% da próstata, e envolve a uretra, entre a bexiga e o verumontanum (1). É o principal local de patogênese de HBP (3).



(Plano Sagital)

Figura 1. Ilustração esquemática da próstata humana mostrando a localização das zonas glandulares da próstata. Adaptado de Ittmann, M.et al. (2018)

Histologicamente, a próstata humana adulta normal apresenta diferentes tipos de células, incluindo células epiteliais e estromais (3), sendo que, as glândulas da próstata contêm três tipos únicos de células epiteliais: basal, luminal e neuroendócrinas (4) (Fig 2).

Na próstata saudável, as glândulas são grandes e têm uma forma irregular, revestidas por um epitélio estratificado cúbico ou colunar (4). O epitélio glandular da próstata humana é formado por agrupamentos de células que formam os ácinos e os ductos, que são revestidos pelos três tipos de células mencionados anteriormente. A estrutura dos ácinos normalmente apresenta uma aparência ondulada a papilar na maioria dos casos. Esta configuração papilar é característica na zona central da próstata (1).

As células luminiais são células colunares que revestem os ácinos e ductos da glândula prostática humana. Possuem um citoplasma pálido eosinofílico e núcleos arredondados próximos à base da célula. Estas células são responsáveis pela secreção de vários produtos para o lúmen, contribuindo para a formação do sêmen. Estas células são positivas para o antígeno específico da próstata (PSA) (1), assim como também produzem proteínas secretoras e expressam a citoqueratina 8 (CK8), citoqueratina 18 (CK18) e o recetor de androgénios (RA) (5).

As células basais localizam-se junto à membrana basal da glândula prostática (3). Estas células expressam níveis elevados de citoqueratina 5 (CK5) e proteína p63, e níveis muito baixos de recetores de androgénios (RA) (5). Análise por imunohistoquímica mostra que a proteína p63 tem uma localização nuclear e que as citoqueratinas de alto peso molecular estão no citoplasma (1).

As células neuroendócrinas são uma pequena população de células, representando apenas ~1% de toda a população de células epiteliais presentes na glândula prostática humana (3), expressam marcadores neuroendócrinos como sinaptofisina e cromogranina A, e não expressam AR (6). Não são facilmente identificáveis pela histologia convencional, mas podem ser realçadas através da imunohistoquímica para marcadores neuroendócrinos como cromogranina e sinaptofisina (3).

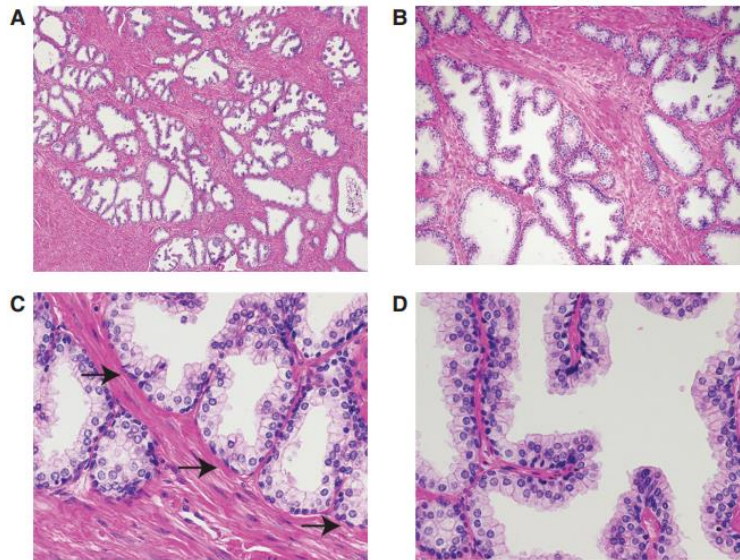


Figura 2. Histologia da próstata. (A,B). As células basais são caracterizadas por núcleos ovóides e situam-se perto da membrana basal (C, setas). Os ácinos podem apresentar pequenas papilas (D). Adaptado de Ittmann, M.et al. (2018)

Alterações da histologia normal incluem atrofia pós-inflamatória, hiperplasia de células basais, hiperplasia nodular benigna, hiperplasia adenomatosa atípica e displasia ducto-acinar, que podem ser confundidos com carcinoma, especialmente em biópsia (7).

## 1.2 Função da próstata

A glândula prostática desempenha diversos papéis no contexto da reprodução masculina e na regulação do fluxo urinário. Assim, através da sua massa e estrutura muscular, a próstata contribui significativamente para o controlo da eliminação de urina da bexiga, uma vez que, envolve a uretra na região do colo vesical (8).

Por outro lado, a próstata é a principal glândula reprodutora masculina envolvida na fertilidade masculina. A principal contribuição está ligada ao seu papel como fator de desencadeamento de cada uma das vias moleculares envolvidas na ejaculação e, subsequentemente, na ativação e capacitação dos espermatozoides. Deste modo, o líquido prostático contém uma série de fatores que controlam o processo de ejaculação e regulam as proteínas (das outras secreções das glândulas acessórias) que ativam a maturação dos espermatozoides. Estes fatores são necessários para a liquefação do sémen, o ciclo de coagulação e a motilidade dos espermatozoides (9).

Outra característica relevante da glândula prostática é a sua ação antibacteriana. O elevado nível de zinco presente no sémen humano origina-se, em grande parte, da secreção da próstata. O zinco tem propriedades antibacterianas, contribuindo para a proteção contra infeções (8).

### **1.3 O papel dos androgénios na próstata**

A próstata é dependente dos androgénios testiculares para desenvolver e manter a sua integridade estrutural e funcional. Assim, o principal androgénio é a testosterona que é convertida em dihidrotestosterona (DHT) pela enzima 5 $\alpha$ -redutase no tecido prostático. A DHT liga-se ao RA com uma afinidade duas a cinco vezes maior nas células da próstata e estimula a sinalização do RA em cerca de 10 vezes em comparação com a testosterona (10). Por conseguinte, os androgénios favorecem a diferenciação dos órgãos genitais externos durante a vida fetal e as características sexuais durante a puberdade, sendo necessários para o estabelecimento da função sexual adulta. Além das atividades clássicas no sistema reprodutor masculino, os androgénios também têm funções anabólicas em diversos tecidos, nomeadamente, os ossos, músculos e sistema nervoso central (SNC) (11). Consequentemente, a disponibilidade de androgénios, a expressão do RA e a atividade da 5 $\alpha$ -redutase desempenham papéis críticos no desenvolvimento da próstata. Importa ainda referir que o RA pertence à família de recetores nucleares, e tem um papel crucial na sinalização dos androgénios. Pelo que, em condições normais, o RA permanece no citoplasma e forma um complexo com chaperonas moleculares e co-chaperonas da família das proteínas de choque térmico (HSPs). Por outro lado, quando exposto a androgénios, ocorre uma alteração nesse complexo que leva à translocação do RA para o núcleo. No núcleo, o RA forma um dímero e liga-se a regiões específicas do ácido desoxirribonucleico (DNA) chamadas de elementos responsivos aos androgénios (ARE, do inglês *androgen response element*), que se encontram nas regiões reguladoras dos genes influenciados pelo RA. Tipicamente, os recetores nucleares, incluindo o RA, possuem várias partes, como o domínio de ligação ao DNA, o domínio de ligação a ligantes (LBD) e o domínio N-terminal (NTD). No NTD, o domínio de função de ativação transcricional 1 (AF1) promove a ativação dos genes, independentemente da presença de androgénios, fortalecendo a função do RA. O domínio AF2 no LBD interage com co-reguladores que possuem o motivo LXXLL. Mudanças específicas no LBD, identificadas como mutações pontuais, estão relacionadas à resistência ao tratamento em casos de CaP direcionado ao RA (11).

## **1.4. Cancro da Próstata**

### **1.4.1 Epidemiologia e Fatores de Risco**

O CaP é uma preocupação de saúde global proeminente, classificando-se entre os cinco principais cancros em termos de ocorrência e mortalidade. As diferenças geográficas são notáveis, com taxas de incidência mais elevadas em nações desenvolvidas e um aumento acentuado no risco após os 55 anos. Os homens afro-americanos enfrentam um risco elevado, juntamente com antecedentes familiares e fatores genéticos específicos (12). Globalmente, cerca de 1,6 milhões de casos foram diagnosticados em 2015, com uma variação significativa na incidência entre regiões (12). As taxas de incidência padronizadas por idade mais elevadas são encontradas na Austrália, na Nova Zelândia, na América do Norte e na Europa Ocidental, enquanto as taxas mais baixas são observadas nas regiões do Sul e Oeste da Ásia (13).

O rastreio do CaP com recurso ao PSA embora permita a deteção e tratamento precoces, pode introduzir vieses em estudos epidemiológicos devido a indivíduos mais saudáveis procurarem o rastreio (12).

Segundo os dados publicados pela Globocan 2020, em Portugal foram registados 6759 novos casos de CaP, correspondendo a 11,2% do número total de novos casos registados nesse ano (Fig.3) (14).

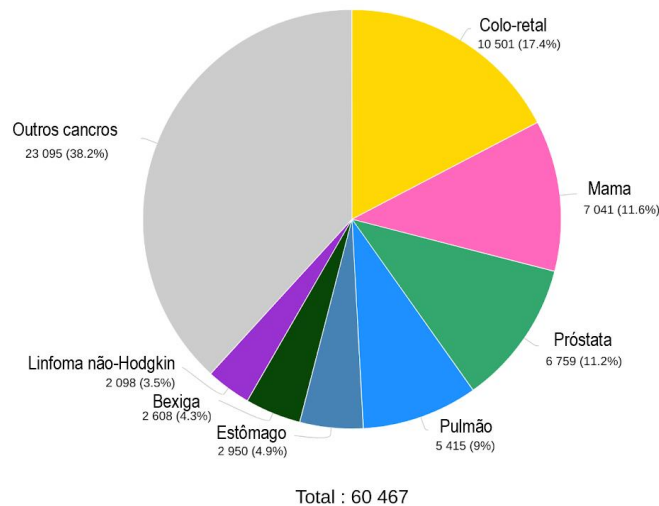


Figura 3: Estimativa do número de novos casos de cancro em 2020, em Portugal, em ambos os sexos e todas as idades. Adaptado de Union for International Cancer Control (Globalcan)

Existem vários fatores de risco estabelecidos para o CaP. Estes incluem idade avançada, pertencer à raça afro-americana e antecedentes familiares positivos para esta patologia. Adicionalmente, estudos de associação genómica identificaram mais de 180 loci de risco genético associados à doença. A altura mais elevada também é considerada um provável fator de risco para o CaP. Importa salientar que estes fatores não são passíveis de serem modificados, mas podem ser utilizados para identificar indivíduos com maior risco de desenvolver a doença (12).

Para o CaP avançado ou letal, os fatores de risco incluem altura mais elevada, níveis de lípidos, obesidade, tabagismo e possivelmente o consumo de laticínios e cálcio. A obesidade, em particular, está associada à desregulação das vias hormonais e tem sido relacionada a um maior risco de mortalidade e recorrência do CaP. O tabagismo e níveis elevados de lípidos também estão associados a um risco aumentado de CaP avançado. No entanto, a evidência para outros fatores como atividade física, café, tomate, peixe, vitamina D e estatinas é limitada (12).

## 1.4.2 Carcinogénese

As células cancerígenas apresentam diferenças em vários traços mensuráveis, como proliferação, potencial metastático e resistência terapêutica, influenciados por alterações genéticas e epigenéticas hereditárias. Estudos recentes destacaram a elevada heterogeneidade genética e fenotípica dentro de um tumor, tanto entre pacientes (heterogeneidade interpaciente), como dentro de um único tumor (heterogeneidade intratumoral). O CaP, em particular, é conhecido por ser uma doença heterogênea, com características histomorfológicas e moleculares diversas (15). A neoplasia pode evoluir a partir de condições pré-cancerosas, como a neoplasia intraepitelial prostática (PIN), para o adenocarcinoma de próstata avançado com invasão local e metástases (Fig.4). O sistema de graduação de Gleason é usado para avaliar a agressividade do CaP com base em padrões histológicos (6).

A resposta hormonal é uma característica central do CaP, sendo a terapia de privação androgénica (ADT, do inglês *androgen deprivation therapy*) o tratamento padrão (6). Deste modo, o RA desempenha um papel crucial no desenvolvimento do CaP, tratando-se de um fator de transcrição nuclear que pertence à família dos recetores das hormonas esteróides. Assim, quando a testosterona ou a DHT se ligam ao RA, o recetor forma um dímero e desloca-se para o núcleo para se ligar ao ARE. Este processo ativa a atividade transcricional dos genes envolvidos na proliferação celular e inibe a apoptose, conduzindo ao crescimento do CaP (16). No entanto, pode ocorrer resistência à ADT, levando ao CaP resistente à castração (CRPC, do inglês *castration-resistant prostate cancer*) ou ao CRPC metastático (mCRPC, do inglês *metastatic CRPC*). O mCRPC, caracterizado pela disseminação de células cancerígenas para outras partes do corpo, sendo a principal causa de mortes relacionadas com CaP. Os gânglios linfáticos adjacentes aos tumores primários são frequentemente o primeiro local de metástases, seguidos de metástases no fígado, pulmões e ossos (6).

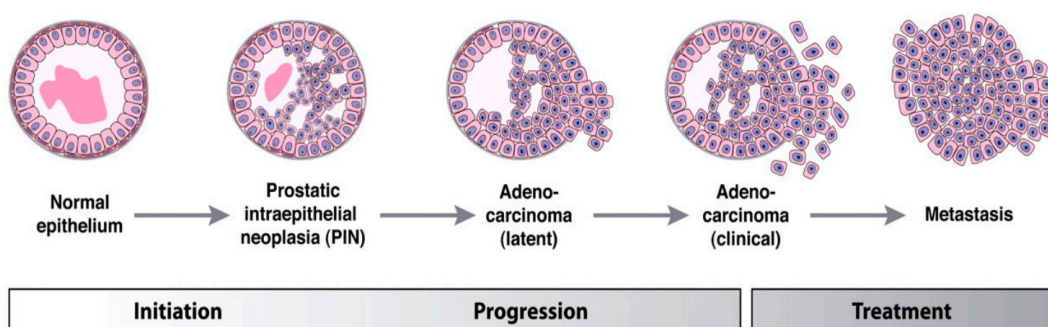


Figura 4. Desenvolvimento do cancro da próstata. Adaptado de Sekhoacha, M et al (2022)

Os biomarcadores desempenham um papel crucial no tratamento direcionado do CaP. A título de exemplo, os biomarcadores de tumor de DNA e os biomarcadores gerais podem ser usados para identificar mutações genéticas específicas e orientar as decisões de tratamento. O CaP pode ser classificado como sensível ou não sensível aos androgénios, o que determina a abordagem de tratamento. As opções de tratamento para o CaP incluem vigilância ativa, quimioterapia,

radioterapia, terapia hormonal, cirurgia e crioterapia. A escolha do tratamento depende de fatores como a natureza do tumor, nível de PSA, grau e estágio, e a possibilidade de recorrência. No entanto, as opções de tratamento atuais têm efeitos colaterais significativos e podem ser dispendiosas (17).

## 1.5 Tratamento

O tratamento do CaP é uma abordagem altamente personalizada, dependendo do estadiamento da doença e da sua agressividade. Quando a doença está localizada, as opções de tratamento incluem prostatectomia radical (PR), radioterapia externa de feixe (RT) e braquiterapia de baixa taxa de dose (18). No entanto, para pacientes com CaP localizado de risco intermédio ou elevado, bem como para aqueles com doença localmente avançada ou metastática, são necessários tratamentos mais agressivos (19). Para pacientes com CaP de alto risco localizado e localmente avançado, as opções de tratamento incluem a ADT combinada com radioterapia com feixe de elétrons (EBRT), braquiterapia de alta taxa de dose (HDR) ou ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU) (18). A ADT visa reduzir os níveis de hormonas androgénicas, que desempenham um papel fundamental no crescimento e progressão do CaP (19). Estas incluem inibidores do RA de nova geração, como a apalutamida e a enzalutamida, que demonstram eficácia ao retardar significativamente o desenvolvimento da doença (19). Esta terapia pode ser administrada através de medicamentos ou procedimentos cirúrgicos, sendo que a sua eficácia pode variar consoante os perfis de risco individuais dos doentes (20). Opções adicionais de tratamento podem incluir administração de fármacos quimioterapêuticos, como docetaxel, paclitaxel, cabazitaxel ou acetato de abiraterona, em combinação com a ADT. A escolha do tratamento depende de fatores como progressão da doença e características do paciente (18). Resultados positivos em ensaios clínicos indicam melhorias substanciais na sobrevivência e no controlo da doença (19).

### 1.5.1 Paclitaxel

O paclitaxel (PTX) é um composto diterpenóide tricíclico que se encontra naturalmente na casca e agulhas da *Taxus brevifolia*. É amplamente utilizado como um fármaco anti-tumoral devido à sua singular atividade anticancerígena. Este composto atua principalmente inibindo a montagem da tubulina em microtúbulos, o que prejudica a progressão tumoral. Também desequilibra a síntese dos microtúbulos, levando à inibição da mitose e à interrupção do ciclo celular (21). Os microtúbulos possuem uma forma cilíndrica de corpo oco na natureza, com um diâmetro que varia entre 25 e 30 nm, constituído por numerosos polímeros de tubulina que se encontram em equilíbrio dinâmico, juntamente com heterodímeros de tubulina que implicam constituintes beta e alfa das subunidades proteicas (22).

Este composto recebeu a aprovação da *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento do cancro do ovário avançado em 1992 (23). No entanto, as células tumorais podem

desenvolver resistência ao paclitaxel, o que tem motivado esforços de investigação para compreender os fatores envolvidos nessa resistência (21).

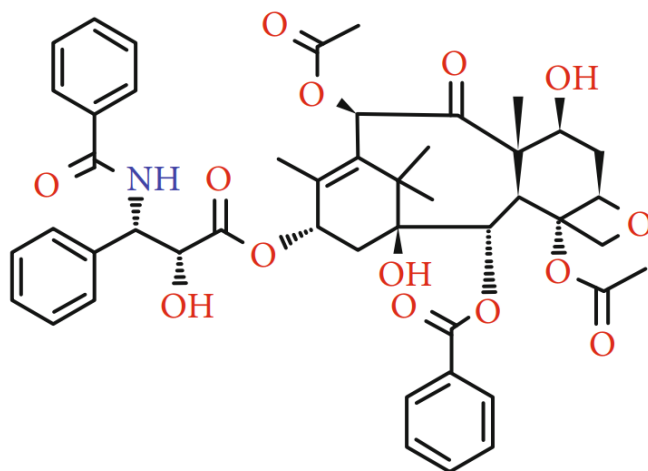


Figura 5: Estrutura química do paclitaxel. Adaptado de Sharifi-Rad et al (2021)

### 1.5.2 Apalutamida

A apalutamida (APA) é um antagonista do RA de segunda geração. O seu mecanismo de ação consiste no bloqueio do sítio de ligação de androgénio ao RA, inibindo a translocação nuclear do RA e a associação subsequente do RA com o DNA nuclear. Por consequência, isto resulta na diminuição da ativação do RA e na supressão da sinalização do RA, levando à apoptose celular e à redução do volume tumoral da próstata. A apalutamida não possui atividade agonista sobre o RA, ao contrário dos anti-androgénios de primeira geração como a bicalutamida (17). A apalutamida demonstrou eficácia na regressão tumoral e possui um índice terapêutico mais elevado em comparação com outros medicamentos semelhantes como o bicalutamida e a enzalutamida (18). Comparativamente com a enzalutamida, a apalutamida, tem um menor potencial para causar efeitos secundários no SNC. A sua estrutura química sugere uma menor capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, reduzindo o risco de eventos relacionados com o SNC, como convulsões (24). O efeito adverso mais comumente reportado foi a fadiga. Outros eventos adversos incluíram hipertensão, erupção cutânea, diarreia, náuseas, perda de peso, artralgia, quedas, fraturas, tonturas, hipotireoidismo, distúrbio de comprometimento mental e convulsões (25). Geralmente, este fármaco é bem tolerado pelos pacientes, e recentemente, recebeu aprovação da FDA e da *European Medicines Agency* (EMA) para utilização em doentes com CRPC não metastático de alto risco (26).



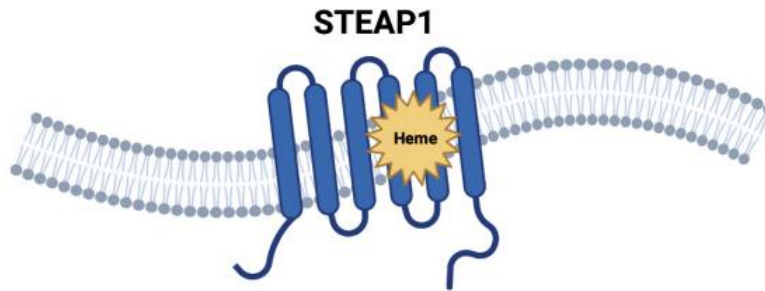


Figura 7: Estrutura da STEAP 1. Adaptado de Xu, M et al (2022)

A proteína STEAP1 é encontrada em níveis significativamente mais elevados nos tecidos tumorais da próstata em comparação com os tecidos saudáveis. Embora ainda não se conheça completamente o mecanismo exato pelo qual a STEAP1 promove o crescimento dos tumores, algumas evidências sugerem possíveis explicações. A STEAP1 parece desempenhar um papel na comunicação entre as células, atuando como um canal para moléculas pequenas (29). Quando outras proteínas (por exemplo, a conexina 43 e a conexina 32) associadas ao crescimento tumoral na próstata são inibidas, a comunicação entre as células muda para depender da STEAP1 (30). Esse tipo de comunicação celular favorece a atração e multiplicação das células estromais, o que, por sua vez, contribui para a sobrevivência e expansão do tumor (27).

A STEAP1 foi identificada como sendo sobreexpressa em casos de CaP, estando associada a desfechos clínicos desfavoráveis para os pacientes. Por outro lado, observou-se que a STEAP4 apresenta uma sobreexpressão relacionada com uma melhor sobrevivência global e um período prolongado sem progressão da doença (31).

Neste contexto, vários estudos têm apontado a STEAP1 como um potencial biomarcador e alvo terapêutico em tumores humanos (32). A expressão de STEAP1 varia significativamente de acordo com o estadió do cancro, sendo mais abundante em células que mimetizam estadios iniciais da doença do que em células que mimetizam estadios mais avançados, especialmente em linhas celulares da próstata (33).

Adicionalmente, a inibição da STEAP1 com anticorpos monoclonais específicos aumenta a morte celular em células LNCaP, indicando que a STEAP1 pode promover a proliferação das células cancerígenas ou prevenir a apoptose, sendo que os processos moleculares subjacentes ainda são desconhecidos e necessitam de estudo adicional (32).

De forma sucinta, o interesse na STEAP1 como potencial biomarcador e alvo imunoterapêutico prende-se com o facto de ser localizada maioritariamente na membrana celular e ser sobreexpressa em tecidos cancerígenos e estar ausente em órgãos vitais (32), no entanto, é crucial salientar que são necessárias investigações adicionais para validar plenamente o valor prognóstico da proteína STEAP1 e determinar a sua possível utilidade como alvos terapêuticos no tratamento do CaP (31).

## 2. Objetivos

A *STEAP1* assume relevância devido à sua sobreexpressão em CaP, comparativamente à próstata normal. Além disso, a *STEAP1*, uma proteína transmembranar, demonstrou ter ações associadas à progressão de diferentes tumores. Na prática clínica, a resistência a tratamentos farmacológicos, nomeadamente ao paclitaxel e à apalutamida, representa um desafio considerável no tratamento desta patologia. Assim, é fundamental explorar terapias combinadas que potenciem a eficácia dos tratamentos e minimizem a resistência a esses fármacos.

Assim sendo, este estudo teve como objetivo analisar se as células cancerígenas se tornam mais sensíveis aos tratamentos com paclitaxel ou apalutamida quando o gene *STEAP1* está silenciado. Para atingir esses objetivos, foram delineados os seguintes sub-objetivos:

- Avaliar a viabilidade celular de células neoplásicas da próstata silenciadas ou não para o gene *STEAP1*, sujeitas ao tratamento com apalutamida ou paclitaxel;
- Analisar a proliferação celular e a apoptose das células neoplásicas da próstata em resposta aos tratamentos com apalutamida ou paclitaxel, com ou sem o silenciamento do gene *STEAP1*.

Estes sub-objetivos estão em consonância com o objetivo geral de aprofundar o conhecimento sobre a utilidade da *STEAP1* como alvo terapêutico no CaP. Pretende-se que estes estudos contribuam para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas, bem como para a identificação de marcadores que permitam antecipar a resposta dos pacientes aos tratamentos.

## **3. Materiais e Métodos**

### **3.1 Cultura celular**

A linha celular de adenocarcinoma da próstata humana (LNCaP) foi adquirida na Coleção Europeia de Culturas de Células Autenticadas e mantida em meio de cultura Roswell Park Memorial Institute (RPMI)-1640 (Sigma), suplementado com 10% de soro fetal bovino (FBS; Biochrom AG) e 1% de solução de penicilina/estreptomicina (Gibco), num ambiente controlado, com temperatura de 37°C e uma atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub>.

### **3.2 Silenciamento do gene *STEAP1* e tratamento com apalutamida e paclitxel**

As células LNCaP com 50% de confluência em frascos de cultura ou placas multiwell foram transfetadas com 20 nM de siRNA direcionado para o *STEAP1* (n.º cat. s226093; Ambion) utilizando o reagente Lipofectamine® 3000 (Invitrogen) durante 24 horas a 37°C em Meio Essencial Mínimo Opti-MEM (Invitrogen), conforme recomendado pelo fabricante. As células nestas condições são referidas como “LNCaP-STEAP1 knockdown”. Como controlo para a supressão de *STEAP1*, foi utilizada uma sequência de siRNA aleatória (n.º cat. 4390846, Ambion) e essas células de controlo são designadas como “LNCaP-WT”. Após as 24 horas de transfeção, as células foram tratadas com 10µM de apalutamida (Alfa Aesar) e 5nM de paclitaxel (Alfa Aesar) durante 24 horas a 37°C. Os fármacos foram preparados em dimetilsulfóxido (DMSO) e as concentrações foram selecionadas de acordo com a literatura (34,35).

### **3.3 Ensaio de MTT**

Para determinar a viabilidade das células LNCaP silenciadas para o gene *STEAP1* e expostas aos fármacos, foi utilizado o ensaio de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT) (MilliporeSigma), seguindo as instruções do fabricante. Em resumo, adicionou-se 100 µl de solução de MTT a uma concentração de 0,5 mg/ml às células. Após 1 hora de incubação a 37°C, a solução de MTT foi removida e 100 µl de DMSO foram usados para solubilizar os cristais de formazano. Posteriormente, a densidade ótica foi medida a 570 nm utilizando o Espectrofotómetro de Absorvância de Microplacas xMark (Bio-Rad Laboratories, Inc.).

### **3.4 Técnica de Imunocitoquímica de Fluorescência para o ki-67**

A imunocitoquímica de fluorescência do marcador de proliferação Ki-67 foi utilizada para estimar o índice de proliferação entre as células LNCaP-STEAP1 knockdown e LNCaP-WT, ambas tratadas com os fármacos. Depois dos tratamentos, as células foram fixadas com paraformaldeído (PFA) a 4% durante 10 minutos à temperatura ambiente (RT), e permeabilizadas com Triton X-100 a 0,1% durante 5 minutos à RT. Foi realizada uma etapa de bloqueio incubando as células com 20% de FBS em solução salina tamponada com fosfato (PBS)

contendo Tween-20 a 0,1% (PBS-T) durante 1 hora à RT. De seguida, as células foram incubadas com anticorpo de coelho anti-Ki-67 (1:50; n.º cat. 16667; Abcam) durante 90 minutos à RT. O anticorpo secundário utilizado foi o Alexa Fluor 546 anti-IgG de coelho (1:1.000; Invitrogen), e esta incubação foi realizada durante 60 minutos à RT protegida da luz. A especificidade da coloração foi avaliada pela omissão do anticorpo primário. Os núcleos celulares foram corados com Hoechst 33342 (5 µg/ml; Invitrogen) durante 5 minutos à RT, também protegida da luz. As lamelas foram lavadas e montadas em lâminas de microscópio com meio de montagem Dako (Dako; Agilent Technologies, Inc.). As imagens foram adquiridas usando um microscópio óptico AxioImager Z2 (Carl Zeiss AG). A proliferação foi determinada pela percentagem de células positivas para Ki-67 em relação ao número total de núcleos corados com Hoechst em oito campos selecionados aleatoriamente por lamela de microscópio.

### **3.5 Método de TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick End Labeling)**

As células foram fixadas com PFA a 4% durante 10 minutos à RT e, em seguida, permeabilizadas com Triton X-100 a 1% em PBS durante 5 minutos, também à RT. A mistura de reação TUNEL (40 µl; Roche Applied Science) foi adicionada a cada replicado celular durante 1 hora à RT, no escuro. As células foram lavadas com PBS e incubadas durante 5 minutos à RT com Hoechst 33342 (5 µg/ml, Invitrogen). As lamelas foram posteriormente montadas utilizando o meio de montagem Dako (Dako; Agilent Technologies, Inc.) e analisadas por microscopia de fluorescência com o Microscópio Ótico AxioImager Z2 (Carl Zeiss AG). A percentagem de células em apoptose foi estimada contando o número de células positivas para TUNEL, e os núcleos corados com Hoechst em oito campos selecionados aleatoriamente, com ampliação de 40x, em cada lamela.

### **3.6 Análise estatística**

Todos os dados experimentais são apresentados como média ± erro padrão da média (S.E.M.). A significância estatística das diferenças entre os grupos experimentais foi avaliada por meio de uma análise de variância de duas vias, seguida pelo teste de comparações múltiplas de Tukey, utilizando o software GraphPad Prism v7.01 (GraphPad Software, Inc.). Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado indicativo de diferença estatisticamente significativa.

## 4. Resultados

### 4.1 Efeito do Silenciamento do gene *STEAP1* associada à apalutamida e ao paclitaxel na viabilidade das células LNCaP

Os efeitos da apalutamida e paclitaxel na viabilidade das células LNCaP -WT e LNCaP-*STEAP1* knockdown foi determinada pelo ensaio MTT. Passadas 24h após o silenciamento do *STEAP1*, as células LNCaP foram expostas aos fármacos apalutamida e paclitaxel.

A viabilidade das células LNCaP diminuiu acentuadamente após o silenciamento do gene *STEAP1* (redução de  $47.2 \pm 11.8\%$  em comparação com as células LNCaP-WT (Fig. 8)).

A apalutamida ( $10 \mu\text{M}$ ) diminuiu significativamente a viabilidade das células LNCaP-WT ( $46,1 \pm 6,7\%$  de redução; Fig. 8). E na condição LNCaP -*STEAP1* knockdown, a redução da viabilidade causada pela apalutamida mantém-se (Fig. 8). Além disso, o paclitaxel ( $5 \text{ nM}$ ), também diminuiu significativamente a viabilidade das células LNCaP-WT ( $49,33 \pm 12,8\%$ ) em comparação com o controlo sem fármaco (Fig. 8).

As células LNCaP-*STEAP1* knockdown tratadas com paclitaxel apresentaram uma viabilidade aproximadamente duas vezes maior do que as células LNCaP-WT tratadas com o mesmo fármaco (representadas com \$, Fig. 8). Para além disso, este fármaco induziu um aumento da viabilidade celular em células LNCaP -*STEAP1* Knockdown quando comparadas com o respetivo grupo de controlo (sem exposição ao fármaco) (representado com #, Fig. 8).

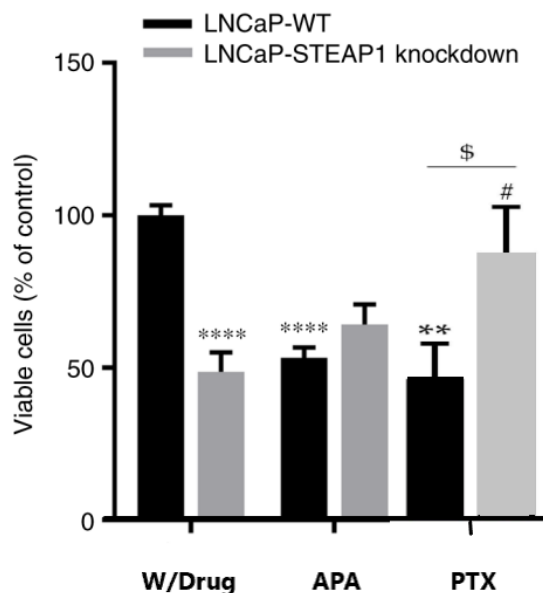


Figura 8. Efeito da apalutamida e paclitaxel na viabilidade celular das células LNCaP-WT e LNCaP -STEAP1 knockdown. Viabilidade celular de células LNCaP após transfecção com siRNA durante 24 h, e tratamento com APA (10  $\mu$ M) e 5 nM de paclitaxel (PTX) durante 24 h. A percentagem de células viáveis foi determinada pelo ensaio MTT. Os resultados são expressos como % de controlo, relativamente ao grupo de LNCaP-WT (condição de controlo). As barras de erro mostram a média  $\pm$  S.E.M (n  $\geq$  2). \*\* p < 0,01 e \*\*\*\* p < 0,0001 em comparação com a condição LNCaP-WT; # p < 0,05 quando comparado com o grupo LNCaP -STEAP1 Knockdown; e \$ p < 0,05.

## 4.2 Efeito do silenciamento do gene *STEAP1* associada à apalutamida e ao paclitaxel na proliferação das células LNCaP

Os efeitos da apalutamida e paclitaxel na proliferação de células LNCaP -WT e LNCaP-STEAP1 knockdown foi determinada pelo ensaio de imunocitoquímica de fluorescência Ki-67. Passadas 24h após o silenciamento do *STEAP1*, as células LNCaP foram expostas aos fármacos apalutamida e paclitaxel.

Os resultados da imunocitoquímica fluorescente do Ki-67 foram semelhantes aos observados no ensaio MTT, mostrando também que o número de células Ki-67-positivas em relação ao total de células (Hoechst-positivas) diminuiu significativamente nas células LNCaP-STEAP1 knockdown quando comparadas com as células LNCaP-WT ( $0,553 \pm 0,03$  em comparação com uma variação de  $1,01 \pm 0,003$  *fold variation*; Fig. 9A). A administração de apalutamida nas células LNCaP-WT diminuiu significativamente o número de células Ki-67 positivas em comparação com as células LNCaP-WT sem o fármaco ( $0,500 \pm 0,01$ -*fold variation*; Fig. 9A). No entanto, o silenciamento do gene *STEAP1* nas células LNCaP não alterou significativamente o número de células positivas para Ki-67 obtidas quando tratadas com o fármaco anti-androgénico (Fig. 9A). Imagens representativas de imunocitoquímica fluorescente de células LNCaP marcadas com Ki-67 estão representadas na Fig. 9B.

Além disso, os resultados da imunocitoquímica fluorescente mostraram que o número de células Ki-67 positivas diminuiu significativamente nas células LNCaP-WT após o tratamento com 5

nM de paclitaxel ( $50,5 \pm 0,91\%$ , Figura 9A). O efeito inibitório sobre a proliferação celular causado pelo tratamento com paclitaxel, foi invertido nas células LNCaP-STEAP1 knockdown. Este fármaco quimioterapêutico aumentou o número de células Ki-67-positivas nas células LNCaP-STEAP1 knockdown em relação às células LNCaP silenciadas para STEAP1 do grupo de controle (Figura 9B).

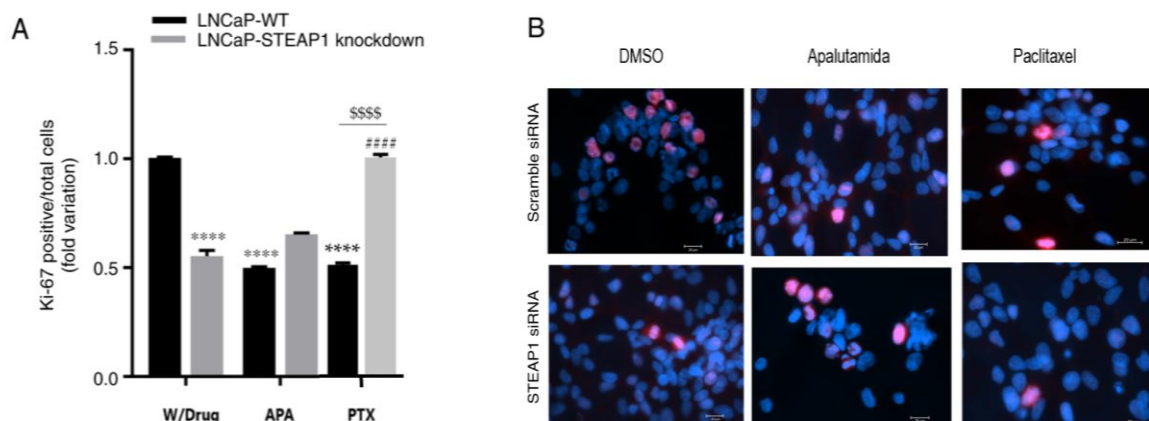


Figura 9. Efeito da apalutamida e psclitaxel na proliferação celular das células LNCaP-WT e LNCaP - STEAP1 knockdown. A proliferação de células LNCaP após transfecção com siRNA durante 24 h, após tratamento com apalutamida (APA, 10  $\mu$ M) e paclitaxel (PTX, 5 nM) durante 24 h. (A) As células Ki-67 positivas em relação ao número total de células foram obtidas pela análise de imunofluorescência do ensaio Ki-67; foram avaliados oito campos selecionados aleatoriamente. (B) Imagens representativas de imunocitoquímica fluorescente de células marcadas com Ki-67 (coloração vermelha) e núcleos corados com Hoechst 33342 (coloração azul). As imagens foram obtidas no microscópio AxioImager Z2 com uma ampliação de 400  $\times$ . Os resultados são expressos como fold variation relativamente à condição LNCaP-WT (condição de controlo). As barras de erro mostram a média  $\pm$  S.E.M ( $n \geq 2$ ). \*\*\*\*  $p < 0,0001$  vs. a condição LNCaP-WT; e \$\$\$\$  $p < 0,0001$ .

### 4.3 Efeito do silenciamento do gene *STEAP1* associada à apalutamida e ao paclitaxel na apoptose das células LNCaP

Para determinar se a diminuição da viabilidade/proliferação das células LNCaP-STEAP1 knockdown em resposta ao tratamento com os fármacos era uma consequência do aumento da apoptose, foram avaliados os níveis de fragmentação do DNA através do método de TUNEL. O número de células TUNEL-positivas em relação ao total de células aumentou significativamente nas células LNCaP-STEAP1 knockdown quando comparadas com o grupo LNCaP-WT ( $1,951 \pm 0,12$ - em comparação com  $1,002 \pm 0,004$ -fold variation; Fig. 10A). O tratamento com 10  $\mu$ M de apalutamida desencadeou um aumento do número de células em apoptose (Fig. 10). Sendo que os resultados do ensaio de imunocitoquímica fluorescente TUNEL mostraram que os números de células TUNEL-positivas de células LNCaP-WT foram significativamente aumentados com o tratamento de apalutamida (variação de  $1,809 \pm 0,22$  fold variation, Fig. 10A). Não foi observado nenhum efeito significativo em resposta a resposta à apalutamida nas

células LNCaP-STEAP1 *knockdown* em comparação com as células LNCaP-WT (Fig.10A). Foi também avaliado o estado apoptótico das células LNCaP silenciadas para o *STEAP1* e expostas ao paclitaxel. Também se verificou que, nas células LNCaP-WT, o número de células TUNEL-positivas foi significativamente aumentado após o tratamento com paclitaxel ( $1,872 \pm 0,16$ - vs.  $1,002 \pm 0,004$  *fold variation* Figura 10A). O efeito do paclitaxel foi revertido quando o *STEAP1* foi silenciado nas células LNCaP (Figura 10A).

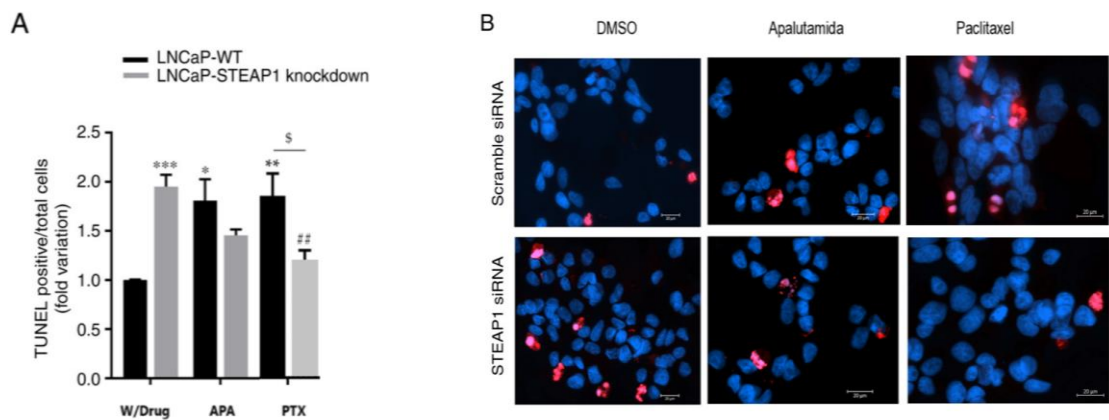


Figura 10. Efeito da apalutamida e paclitaxel nos níveis de apoptose em células LNCaP-WT e LNCaP - STEAP1 knockdown. As células LNCaP foram transfectadas com siRNA 24 h e tratadas com 10 μM de apalutamida (APA) e 5 nM de paclitaxel (PTX), durante 24 h. (A) A análise de imunofluorescência das células TUNEL-positivas foi determinada pelo ensaio TUNEL, sendo os resultados expressos como a média de células TUNEL-positivas (coloração vermelha) relativamente ao número total de células [coloração Hoechst 33342 (azul)]. (B) Imagens representativas de microscopia mostrando a coloração TUNEL e Hoechst nos diferentes grupos. As imagens foram obtidas no microscópio de fluorescência AxioImager Z2 (ampliação, x400). Os resultados são expressos como fold variation em relação ao LNCaP-WT (grupo de controlo). As barras de erro indicam a média  $\pm$  S.E.M ( $n \geq 2$ ). \* $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  vs. a condição LNCaP-WT; ##  $p < 0,01$  vs. a condição LNCaP-STEAP1 knockdown; \$  $p < 0,01$ .

## 5. Discussão e Conclusões

Nas últimas décadas, a utilização da ADT no tratamento de doentes com CaP aumentou significativamente (36,37). No entanto, em muitos casos, o tratamento com ADT é insuficiente para o tratamento do CaP, uma vez que a maioria dos doentes com esta patologia progride para a doença resistente à castração em poucos anos (36,37). Uma forma de melhorar o tratamento do CaP é avaliar a ação combinada com outros potenciais alvos terapêuticos. Existem várias proteínas que estão desreguladas no CaP, incluindo a STEAP1 (33). Esta proteína transmembranar tem sido implicada em várias formas de cancro devido à sua sobreexpressão em tecidos malignos em comparação com os seus homólogos não malignos (40,41,28). Tendo em conta o papel oncogénico da STEAP1 no CaP, associado à falta de estudos sobre o impacto do tratamento com ADT nas células de CaP que sobre-expressam STEAP1, o presente estudo visa investigar se a sensibilidade das células de CaP aos fármacos pode ser melhorada em resposta ao silenciamento do *STEAP1*.

A desregulação da proliferação celular e da apoptose é uma característica bem estabelecida do cancro e um dos primeiros mecanismos desregulados subjacentes à progressão do cancro (42). O silenciamento do *STEAP1* foi confirmado 24h após a transfecção, diminuindo a viabilidade e a proliferação de células LNCaP (Fig. 8 e 9), e acompanhado por um aumento de apoptose (Fig.10). Estes resultados estão de acordo com os anteriormente descritos pelo nosso grupo de investigação (43). O tratamento de células de CaP com um anticorpo contra a proteína STEAP1 foi associado à inibição do crescimento celular (34), apoiando os presentes resultados aqui descritos e o papel da STEAP1 como uma oncoproteína. O elevado número de células TUNEL-positivas, um marcador estabelecido de apoptose através da deteção de terminais 3'-OH livres em quebras de cadeia simples em fragmentos de DNA nuclear de elevado peso molecular (44), realçaram o aumento da apoptose das células LNCaP em resposta à supressão do gene *STEAP1*.

Está bem documentado que o tratamento do CaP com anti-androgénios, como a apalutamida, resulta no bloqueio do crescimento das células do CaP devido a efeitos antagónicos na transactivação do AR (45,46). Atualmente, está a ser avaliada a utilização de anti-androgénios em combinação com outros alvos terapêuticos. Até à data, nenhum estudo se debruçou sobre o efeito dos anti-androgénios na expressão da STEAP1 ou sobre o efeito da ação combinada entre os anti-androgénios e a inibição da STEAP1 no tratamento do CaP. Por conseguinte, o presente estudo pretendeu avaliar a hipótese de que o silenciamento do gene *STEAP1* pode melhorar a eficácia da terapia anti-androgénica. Os dados obtidos a partir de células LNCaP-WT tratadas com apalutamida mostraram uma redução da viabilidade celular, determinada pelo ensaio MTT, e da proliferação celular, conforme indicado pelo índice estimado de proliferação celular avaliado pela imunocitoquímica fluorescente Ki-67 (Fig. 9). O tratamento com apalutamida nas células LNCaP-WT também foi caracterizado pelo aumento da apoptose (Fig. 10). Estes resultados estão de acordo com outros estudos que descrevem o efeito apoptótico dos anti-androgénios nas células de CaP (47-49), e que a administração de anti-androgénios em

combinação com outros fármacos anti-cancerígenos desencadeia efeitos citotóxicos no CaP (50-52). A coadministração de enzalutamida e abiraterona (um inibidor da enzima esteroide CYP17A1) inibe a proliferação e promove a apoptose das células LNCaP (50) e a enzalutamida combinada com AS602801 (um inibidor do c-Jun N-terminal kinase) mata sinergicamente as células de CaP, diminuindo a sua capacidade de migração e invasão (51). Também, a apalutamida, em combinação com inibidores da autofagia, proporciona um efeito anti-tumoral significativamente elevado nas células LNCaP (52). No entanto, o presente estudo é o primeiro, tanto quanto é do conhecimento dos autores, a avaliar o efeito combinado da supressão do gene *STEAP1* com a terapia anti-androgénica em células de CaP. As células LNCaP-*STEAP1* knockdown tratadas com apalutamida apresentaram uma diminuição da viabilidade e proliferação celular, mas não foram observadas diferenças significativas em comparação com o efeito deste anti-androgénio nas células LNCaP-WT (Fig. 8 e 9).

Paralelamente, este estudo também explorou a hipótese de que o silenciamento do gene *STEAP1* pode melhorar a eficácia da terapia quimioterapêutica. Deste modo, e considerando que uma das principais estratégias na terapia do cancro é a utilização de fármacos quimioterapêuticos, como o paclitaxel, que emergiram como o tratamento de escolha em doentes com CaP (53,54). No entanto, a maioria dos doentes desenvolve resistência a estes fármacos devido a alterações na expressão dos oncogenes (55). Tendo em conta que não existem estudos que avaliem a relação entre o oncogene *STEAP1* e os quimioterapêuticos à base de taxano, este estudo pretendeu avaliar o papel da *STEAP1* na influência da resposta das células de CaP aos fármacos quimioterapêuticos.

Numa primeira abordagem, foi analisado se o silenciamento do *STEAP1* podia afetar a ação do fármaco quimioterapêutico no controlo da viabilidade celular. O silenciamento do gene *STEAP1* diminuiu a viabilidade das células LNCaP, conforme indicado pelo ensaio MTT (Figura 8). Estes resultados estão de acordo com estudos anteriores efetuados pelo nosso grupo de investigação (43). Como esperado, a viabilidade das células LNCaP diminuiu com o tratamento do paclitaxel (Figura 8). Estudos semelhantes mostraram que o tratamento de células CaP com paclitaxel, desencadeou efeitos citotóxicos induzindo a apoptose (56-58). É de salientar que a supressão do gene *STEAP1* aboliu o efeito do quimioterapêutico, aumentando a viabilidade das células LNCaP (Figura 8). Além disso, é de realçar que este fármaco aumentou a viabilidade celular das células de CaP silenciadas para o *STEAP1*. Estes resultados são muito interessantes e constituem o primeiro avanço que indica que a utilização de fármacos à base de taxanos combinados com a supressão da *STEAP1* pode não só ser ineficaz, mas também deletéria no CaP com níveis reduzidos da *STEAP1*. Esta foi uma descoberta inesperada, uma vez que um estudo anterior mostrou que a desregulação da *STEAP1* aumentou significativamente a quimiosensibilidade das células de cancro gástrico ao tratamento com docetaxel (59). No entanto, considerando que a proteína *STEAP1* parece atuar como um canal para pequenas moléculas (29), é plausível que este fármaco possa também entrar nas células através da proteína *STEAP1*, resultando numa melhor absorção deste fármaco. Esta hipótese é apoiada por outros estudos envolvendo

proteínas de canal com uma estrutura semelhante à STEAP1, como a proteína TRPM7 que também está sobre-expressa no CaP e actua como uma oncoproteína. O silenciamento da TRPM7 suprimiu a migração, a invasão e a proliferação de células de PCa (60-62). Por outro lado, a supressão de TRPM7 aumentou a viabilidade celular em resposta à doxorrubicina, indicando que a expressão reduzida de TRPM7 pode estar associada à resistência à resistência à doxorrubicina (63). Globalmente, os resultados aqui descritos revelaram que o paclitaxel é mais eficaz na indução da apoptose e na supressão da viabilidade e proliferação em células do CaP que sobre-expressam a STEAP1. Além disso, é importante salientar que este fármaco quimioterapêutico pode ter um efeito prejudicial nas células de CaP com uma expressão reduzida de STEAP1.

Estes resultados também sugerem que a sobreexpressão da STEAP1 pode ser utilizada como um biomarcador preditivo para a seleção de doentes para quimioterapia com este fármaco. Este estudo abre novas vias de investigação com o objetivo de explorar os mecanismos subjacentes ao papel da STEAP1 no CaP humano. No entanto, para ultrapassar as principais limitações deste estudo, devem ser realizados mais estudos para explorar o papel da STEAP1 em células de CaP tratadas com fármacos quimioterapêuticos, nomeadamente a utilização de modelos animais geneticamente modificados e xenoenxertos tumorais.

## 6.Referências Bibliográficas

1-Ittmann, M. (2018). Anatomy and histology of the human and murine prostate. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(5). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030346>

2-Singh, O., & Bolla, S. R. (2019). Anatomy, Abdomen and Pelvis, Prostate. In StatPearls.

3-Omar Franco, M.D., Ph. D. et al. (2016). Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of BPH. *Urol Clin North Am*, 43(3).

4-Butler, W., & Huang, J. (2021). Neuroendocrine cells of the prostate: Histology, biological functions, and molecular mechanisms. In *Precision Clinical Medicine* (Vol. 4, Issue 1). <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbab003>

5- Henry, G. H., Malewska, A., Joseph, D. B., Malladi, V. S., Lee, J., Torrealba, J., Mauck, R. J., Gahan, J. C., Raj, G. v., Roehrborn, C. G., Hon, G. C., MacConmara, M. P., Reese, J. C., Hutchinson, R. C., Vezina, C. M., & Strand, D. W. (2018). A Cellular Anatomy of the Normal Adult Human Prostate and Prostatic Urethra. *Cell Reports*, 25(12). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.11.086>

6-Wang, G., Zhao, D., Spring, D. J., & Depinho, R. A. (2018). Genetics and biology of prostate cancer. In *Genes and Development* (Vol. 32, Issues 17–18). <https://doi.org/10.1101/gad.315739.118>

7-McNeal J. E. (1988). *Normal histology of the prostate*.

8-Kumar, V. L., & Majumder, P. K. (1995). Prostate gland: Structure, functions and regulation. *International Urology and Nephrology*, 27(3). <https://doi.org/10.1007/BF02564756>

9-Verze, P., Cai, T., & Lorenzetti, S. (2016). The role of the prostate in male fertility, health and disease. In *Nature Reviews Urology* (Vol. 13, Issue 7). <https://doi.org/10.1038/nrur.2016.89>

10- Vickman, R. E., Franco, O. E., Moline, D. C., vander Griend, D. J., Thumbikat, P., & Hayward, S. W. (2020). The role of the androgen receptor in prostate development and benign prostatic hyperplasia: A review. In *Asian Journal of Urology* (Vol. 7, Issue 3). <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2019.10.003>

11-Takayama, K. (2018). The Biological Role of Androgen Receptor in Prostate Cancer Progression. In *Advances in Testosterone Action*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.76360>

12-Pernar, C. H., Ebot, E. M., Wilson, K. M., & Mucci, L. A. (2018). The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(12). <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A030361>

13-Merriel, S. W. D., Funston, G., & Hamilton, W. (2018). Prostate Cancer in Primary Care. In *Advances in Therapy* (Vol. 35, Issue 9). <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0766-1>

14-Union for international cancer control (Globalcan), acessido em outubro de 2023

15-Haffner, M. C., Zwart, W., Roudier, M. P., True, L. D., Nelson, W. G., Epstein, J. I., de Marzo, A. M., Nelson, P. S., & Yegnasubramanian, S. (2021). Genomic and phenotypic heterogeneity in prostate cancer. In *Nature Reviews Urology* (Vol. 18, Issue 2). <https://doi.org/10.1038/s41585-020-00400-w>

16-Desai, K., McManus, J. M., & Sharifi, N. (2021). Hormonal therapy for prostate cancer. In *Endocrine Reviews* (Vol. 42, Issue 3). <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab002>

17-Sekhoacha, M., Riet, K., Motlounge, P., Gumenku, L., Adegoke, A., & Mashele, S. (2022). Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. In *Molecules* (Vol. 27, Issue 17). <https://doi.org/10.3390/molecules27175730>

18-Parker, C., Castro, E., Fizazi, K., Heidenreich, A., Ost, P., Procopio, G., Tombal, B., & Gillessen, S. (2020). Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>†</sup>. *Annals of Oncology*, 31(9). <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>

19-Teo, M. Y., Rathkopf, D. E., & Kantoff, P. (2019). Treatment of advanced prostate cancer. In *Annual Review of Medicine* (Vol. 70). <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051517-011947>

20-Gandaglia, G., Fossati, N., Karnes, R. J., Boorjian, S. A., Colicchia, M., Bossi, A., Seisen, T., Cozzarini, C., di Muzio, N., Noris Chiorda, B., Zaffuto, E., Wiegel, T., Shariat, S. F., Goldner, G., Joniau, S., Battaglia, A., Haustermans, K., de Meerleer, G., Fonteyne, V., ... Briganti, A. (2018). Use of Concomitant Androgen Deprivation Therapy in Patients Treated with Early Salvage Radiotherapy for Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: Long-term Results from a Large, Multi-institutional Series. *European Urology*, 73(4). <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.11.020>

21-Hashemi, M., Zandieh, M. A., Talebi, Y., Rahmadian, P., Shafiee, S. S., Nejad, M. M., Babaei, R., Sadi, F. H., Rajabi, R., Abkenar, Z. O., Rezaei, S., Ren, J., Nabvavi, N., Khorrami, R., Rashidi, M., Hushmandi, K., Entezari, M., & Taheriazam, A. (2023). Paclitaxel and docetaxel resistance in prostate cancer: Molecular mechanisms and possible therapeutic strategies. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 160). <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114392>

22-Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Patra, J. K., Singh, Y. D., Panda, M. K., Das, G., Adetunji, C. O., Michael, O. S., Sytar, O., Polito, L., Živković, J., Cruz-Martins, N., Klimek-Szczykutowicz, M., Ekiert, H., Choudhary, M. I., Ayatollahi, S. A., Tynybekov, B., Kobarfard, F., Muntean, A. C., ... Calina, D. (2021). Paclitaxel: Application in Modern Oncology and Nanomedicine-Based Cancer

Therapy. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2021). <https://doi.org/10.1155/2021/3687700>

23-Zhu, L., & Chen, L. (2019). Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy. *Cellular and Molecular Biology Letters*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s11658-019-0164-y>

24-Chen, Y., Zhou, Q., Hankey, W., Fang, X., & Yuan, F. (2022). Second generation androgen receptor antagonists and challenges in prostate cancer treatment. In *Cell Death and Disease* (Vol. 13, Issue 7). <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05084-1>

25-Borno, H. T., & Small, E. J. (2019). Apalutamide and its use in the treatment of prostate cancer. *Future Oncology*, 15(6). <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0546>

26-Cattrini, C., Caffo, O., Olmos, D., Castro, E., de Giorgi, U., Mennitto, A., & Gennari, A. (2022). Apalutamide, Darolutamide and Enzalutamide for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC): A Critical Review. In *Cancers* (Vol. 14, Issue 7). <https://doi.org/10.3390/cancers14071792>

27-Xu, M., Evans, L., Bizzaro, C. L., Quaglia, F., Verrillo, C. E., Li, L., Stieglmaier, J., Schiewer, M. J., Languino, L. R., & Kelly, W. K. (2022). STEAP1–4 (Six-Transmembrane Epithelial Antigen of the Prostate 1–4) and Their Clinical Implications for Prostate Cancer. In *Cancers* (Vol. 14, Issue 16). <https://doi.org/10.3390/cancers14164034>

28-Gomes, I. M., Arinto, P., Lopes, C., Santos, C. R., & Maia, C. J. (2014). STEAP1 is overexpressed in prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia lesions, and it is positively associated with Gleason score. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 32(1). <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.08.028>

29-Challita-Eid, P. M., Morrison, K., Etesami, S., An, Z., Morrison, K. J., Perez-Villar, J. J., Raitano, A. B., Jia, X. C., Gudas, J. M., Kanner, S. B., & Jakobovits, A. (2007). Monoclonal antibodies to six-transmembrane epithelial antigen of the prostate-1 inhibit intercellular communication in vitro and growth of human tumor xenografts in vivo. *Cancer Research*, 67(12). <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3849>

30-Yamamoto, T., Tamura, Y., Kobayashi, J. ichi, Kamiguchi, K., Hirohashi, Y., Miyazaki, A., Torigoe, T., Asanuma, H., Hiratsuka, H., & Sato, N. (2013). Six-transmembrane epithelial antigen of the prostate-1 plays a role for in vivo tumor growth via intercellular communication. *Experimental Cell Research*, 319(17). <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2013.07.025>

31-Rocha, S. M., Barroca-Ferreira, J., Passarinha, L. A., Socorro, S., & Maia, C. J. (2021). The Usefulness of STEAP Proteins in Prostate Cancer Clinical Practice. In *Prostate Cancer*. <https://doi.org/10.36255/exonpublications.prostatecancer.steap.2021>

- 32- Gomes, I. M., Maia, C. J., & Santos, C. R. (2012). STEAP proteins: From structure to applications in cancer therapy. In *Molecular Cancer Research* (Vol. 10, Issue 5). <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-11-0281>
- 33-Hubert, R. S., Vivanco, I., Chen, E., Rastegar, S., Leong, K., Mitchell, S. C., Madraswala, R., Zhou, Y., Kuo, J., Raitano, A. B., Jakobovits, A., Saffran, D. C., & Afar, D. E. H. (1999). STEAP: A prostate-specific cell-surface antigen highly expressed in human prostate tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(25). <https://doi.org/10.1073/pnas.96.25.14523>
- 34-Nakayama, H., Sekine, Y., Oka, D., Miyazawa, Y., Arai, S., Koike, H., Matsui, H., Shibata, Y., & Suzuki, K. (2022). Combination therapy with novel androgen receptor antagonists and statin for castration-resistant prostate cancer. *Prostate*, 82(3). <https://doi.org/10.1002/pros.24274>
- 35-Erdogan, S., Doganlar, O., Doganlar, Z. B., & Turkecul, K. (2018). Naringin sensitizes human prostate cancer cells to paclitaxel therapy. *Prostate International*, 6(4). <https://doi.org/10.1016/j.prnil.2017.11.001>
- 36-Nguyen, P. L., Alibhai, S. M. H., Basaria, S., D'Amico, A. v., Kantoff, P. W., Keating, N. L., Penson, D. F., Rosario, D. J., Tombal, B., & Smith, M. R. (2015). Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. In *European Urology* (Vol. 67, Issue 5). <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.010>
- 37-Lanz, C., Bennamoun, M., Macek, P., Cathelineau, X., & Sanchez-Salas, R. (2019). The importance of antiandrogen in prostate cancer treatment. *Annals of Translational Medicine*, 7(S8). <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.53>
- 38-Gillessen, S., Attard, G., Beer, T. M., Beltran, H., Bossi, A., Bristow, R., Carver, B., Castellano, D., Chung, B. H., Clarke, N., Daugaard, G., Davis, I. D., de Bono, J., Borges dos Reis, R., Drake, C. G., Eeles, R., Efstathiou, E., Evans, C. P., Fanti, S., ... Omlin, A. (2018). Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017 [Figure presented]. *European Urology*, 73(2). <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.002>
- 39-Morgans, A. K., & Beltran, H. (2022). Isn't Androgen Deprivation Enough? Optimal Treatment for Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 40(8). <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02530>
- 40-Chen, W. J., Wu, H. T., Li, C. L., Lin, Y. K., Fang, Z. X., Lin, W. T., & Liu, J. (2021). Regulatory Roles of Six-Transmembrane Epithelial Antigen of the Prostate Family Members in the Occurrence and Development of Malignant Tumors. In *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (Vol. 9). <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.752426>

- 41-Rocha, S. M., Socorro, S., Passarinha, L. A., & Maia, C. J. (2022). Comprehensive Landscape of STEAP Family Members Expression in Human Cancers: Unraveling the Potential Usefulness in Clinical Practice Using Integrated Bioinformatics Analysis. *Data*, 7(5). <https://doi.org/10.3390/data7050064>
- 42-Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. Vol. 144, Cell. 2011. p. 646–74. Hallmarks of cancer: The next generation. In Cell (Vol. 144, Issue 5).
- 43-Gomes, I. M., Rocha, S. M., Gaspar, C., Alvelos, M. I., Santos, C. R., Socorro, S., & Maia, C. J. (2018). Knockdown of STEAP1 inhibits cell growth and induces apoptosis in LNCaP prostate cancer cells counteracting the effect of androgens. *Medical Oncology*, 35(3). <https://doi.org/10.1007/s12032-018-1100-0>
- 44-Kyrylkova, K., Kyryachenko, S., Leid, M., & Kioussi, C. (2012). Detection of apoptosis by TUNEL assay. *Methods in Molecular Biology*, 887. [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-860-3\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-860-3_5)
- 45-Nguyen, P. L., Alibhai, S. M. H., Basaria, S., D'Amico, A. v., Kantoff, P. W., Keating, N. L., Penson, D. F., Rosario, D. J., Tombal, B., & Smith, M. R. (2015). Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. In *European Urology* (Vol. 67, Issue 5). <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.010>
- 46-Student, S., Hejmo, T., Poterała-Hejmo, A., Leśniak, A., & Bułdak, R. (2020). Anti-androgen hormonal therapy for cancer and other diseases. *European Journal of Pharmacology*, 866. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172783>
- 47-Lee, E. C. Y., Zhan, P., Schallhom, R., Packman, K., & Tenniswood, M. (2003). Antiandrogen-induced cell death in LNCaP human prostate cancer cells. *Cell Death and Differentiation*, 10(7). <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401228>
- 48-Guerrero, J., Alfaro, I. E., Gómez, F., Protter, A. A., & Bernales, S. (2013). Enzalutamide, an androgen receptor signaling inhibitor, induces tumor regression in a mouse model of castration-resistant prostate cancer. *Prostate*, 73(12). <https://doi.org/10.1002/pros.22674>
- 49-Koukourakis, M. I., Kakouratos, C., Kalamida, D., Mitrakas, A., Pouliliou, S., Xanthopoulou, E., Papadopoulou, E., Fasoulaki, V., & Giatromanolaki, A. (2018). Comparison of the effect of the antiandrogen apalutamide (ARN-509) versus bicalutamide on the androgen receptor pathway in prostate cancer cell lines. *Anti-Cancer Drugs*, 29(4). <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000592>
- 50-Han, J., Zhang, J., Zhang, W., Zhang, D., Li, Y., Zhang, J., Zhang, Y., Diao, T., Cui, L., Li, W., Xiao, F., Liu, M., & Zou, L. (2019). Abiraterone and MDV3100 inhibits the proliferation and

promotes the apoptosis of prostate cancer cells through mitophagy. *Cancer Cell International*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12935-019-1021-9>

51-Li, Z., Sun, C., Tao, S., Osunkoya, A. O., Arnold, R. S., Petros, J. A., Zu, X., & Moreno, C. S. (2020). The JNK inhibitor AS602801 Synergizes with Enzalutamide to Kill Prostate Cancer Cells In Vitro and In Vivo and Inhibit Androgen Receptor Expression. *Translational Oncology*, 13(4). <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100751>

52-Eberli, D., Kranzbühler, B., Mortezavi, A., Sulser, T., & Salemi, S. (2020). Apalutamide in combination with autophagy inhibitors improves treatment effects in prostate cancer cells. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 38(8). <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.04.030>

53-Škubník, J., Pavlíčková, V., Ruml, T., & Rimpelová, S. (2021). Current perspectives on taxanes: Focus on their bioactivity, delivery and combination therapy. In *Plants* (Vol. 10, Issue 3). <https://doi.org/10.3390/plants10030569>

54-Cevik, O., Acidereli, H., Turut, F. A., Yildirim, S., & Acilan, C. (2020). Cabazitaxel exhibits more favorable molecular changes compared to other taxanes in androgen-independent prostate cancer cells. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 34(9). <https://doi.org/10.1002/jbt.22542>

55-Mansoori, B., Mohammadi, A., Davudian, S., Shirjang, S., & Baradaran, B. (2017). The different mechanisms of cancer drug resistance: A brief review. In *Advanced Pharmaceutical Bulletin* (Vol. 7, Issue 3). <https://doi.org/10.15171/apb.2017.041>

56-Aghajani, M., Mokhtarzadeh, A., Aghebati-Maleki, L., Mansoori, B., Mohammadi, A., Safaei, S., Asadzadeh, Z., Hajiasgharzadeh, K., Khaze Shahgoli, V., & Baradaran, B. (2020). CD133 suppression increases the sensitivity of prostate cancer cells to paclitaxel. *Molecular Biology Reports*, 47(5). <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05411-9>

57-Lu, X., Yang, F., Chen, D., Zhao, Q., Chen, D., Ping, H., & Xing, N. (2020). Quercetin reverses docetaxel resistance in prostate cancer via androgen receptor and PI3K/AKT signaling pathways. *International Journal of Biological Sciences*, 16(7). <https://doi.org/10.7150/ijbs.41686>

58-Kosaka, T., Hongo, H., Miyazaki, Y., Nishimoto, K., Miyajima, A., & Oya, M. (2017). Reactive oxygen species induction by cabazitaxel through inhibiting Sestrin-3 in castration resistant prostate cancer. *Oncotarget*, 8(50). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21147>

59-Wu, Y. Y., Jiang, J. N., Fang, X. D., & Ji, F. J. (2018). STEAP1 regulates tumorigenesis and chemoresistance during peritoneal metastasis of gastric cancer. *Frontiers in Physiology*, 9(AUG). <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01132>

60-Yang, F., Cai, J., Zhan, H., Situ, J., Li, W., Mao, Y., & Luo, Y. (2020). Suppression of TRPM7 Inhibited Hypoxia-Induced Migration and Invasion of Androgen-Independent Prostate Cancer Cells by Enhancing RACK1-Mediated Degradation of HIF-1  $\alpha$ . *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/6724810>

61-Chen, L., Cao, R., Wang, G., Yuan, L., Qian, G., Guo, Z., Wu, C. L., Wang, X., & Xiao, Y. (2017). Downregulation of TRPM7 suppressed migration and invasion by regulating epithelial–mesenchymal transition in prostate cancer cells. *Medical Oncology*, 34(7). <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0987-1>

62-Sun, Y., Selvaraj, S., Varma, A., Derry, S., Sahmoun, A. E., & Singh, B. B. (2013). Increase in serum Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup> ratio promotes proliferation of prostate cancer cells by activating TRPM7 channels. *Journal of Biological Chemistry*, 288(1). <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.393918>

63-Castiglioni, S., Cazzaniga, A., Trapani, V., Cappadone, C., Farruggia, G., Merolle, L., Wolf, F. I., Iotti, S., & Maier, J. A. M. (2015). Magnesium homeostasis in colon carcinoma LoVo cells sensitive or resistant to doxorubicin. *Scientific Reports*, 5. <https://doi.org/10.1038/srep16538>



## **Capítulo 2– Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar**



# 1.Introdução

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH), regulamentados pelo Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos (OF), constituem uma estrutura importante dos cuidados de saúde dispensados em meio hospitalar (1).

No âmbito hospitalar, o farmacêutico desempenha um papel indispensável, atuando de forma integrada com os restantes profissionais de saúde para garantir o uso seguro, eficiente e racional dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos.

Segundo o Decreto-Lei no 44 204/1962, de 2 de fevereiro, farmácia hospitalar designa-se como, o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados. Com base no 2º artigo do mesmo decreto, os SF possuem autonomia técnica e científica, estando sujeitos à orientação geral dos órgãos da administração (2).

De entre as funções dos SFH pode-se destacar o seguinte (1):

- A seleção e aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos;
- O aprovisionamento, armazenamento e distribuição dos medicamentos experimentais e os dispositivos utilizados para a sua administração, bem como os demais medicamentos já autorizados, eventualmente necessários ou complementares à realização dos ensaios clínicos;
- A produção de medicamentos;
- A análise de matérias primas e produtos acabados;
- A distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde;
- A participação em Comissões Técnicas (Farmácia e Terapêutica, Infecção Hospitalar, Higiene e outras);
- A Farmácia Clínica, Farmacocinética, Farmacovigilância e a prestação de Cuidados Farmacêuticos;
- A colaboração na elaboração de protocolos terapêuticos;
- A participação nos Ensaio Clínicos;
- A colaboração na prescrição de Nutrição Parentérica e sua preparação;
- A Informação de Medicamentos;
- O desenvolvimento de ações de formação.

A componente de estágio referente a farmácia hospitalar decorreu primeiramente nos SF do Hospital Nossa Senhora da Assunção (HNSA) pertencente à Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG) entre 22 de fevereiro a 4 de abril de 2022 , sob orientação da Dra. Carmo Teixeira, e uma posteriormente no SF do Hospital Sousa Martins pertencente à Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG) entre 22 de abril a 22 de abril de 2022 , sob orientação do Professor Dr. Jorge Aperta.

Este estágio, focou-se em quatro áreas principais dos SF hospitalares, nomeadamente, setor de distribuição individual diária em dose unitária, setor de distribuição em regime de ambulatório, setor de aprovisionamento e setor de farmacotecnia.

O presente relatório pretende relatar as atividades e o conhecimento adquirido durante o meu estágio curricular.

## **2 Gestão e logística dos Serviços Farmacêuticos**

A gestão de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos é uma área crítica na prática farmacêutica realizada pelos Serviços Farmacêuticos Hospitalares, voltada para garantir a segurança, a qualidade e a eficiência no uso destes. A gestão adequada envolve um conjunto de processos e atividades que abrangem desde a seleção e aquisição, o correto armazenamento, distribuição e administração (1).

Um bom controle das existências de medicamentos nos diferentes serviços do HNSA é de extrema importância para garantir uma gestão eficiente dos recursos farmacêuticos. Além disso, contribui para evitar custos elevados associados à terapêutica e desperdício de produtos, trazendo benefícios tanto para a instituição como para os utentes.

Este setor encontra-se informatizado através do sistema informático Gestão Hospitalar Armazém e Farmácia (GHAF), sendo que toda a informação está registada e armazenada em suporte eletrónico.

### **2.1 Seleção**

A seleção cuidadosa dos medicamentos deve ser baseada em critérios bem fundamentados, levando em consideração tanto o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) quanto as necessidades terapêuticas específicas dos utentes atendidos na instituição.

A escolha dos medicamentos que serão adicionados à adenda do FHNM é da responsabilidade da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). Essa seleção é realizada considerando critérios fundamentados nas necessidades terapêuticas dos utentes, que não foram contempladas no FHNM original. Além disso, são tidas em conta as melhorias na qualidade de vida dos pacientes e critérios que avaliam os fatores fármaco-económicos.

Para que novos medicamentos e produtos de saúde sejam incluídos ou removidos do arsenal farmacoterapêutico disponível, os médicos responsáveis devem enviar uma solicitação à CFT, usando um formulário específico para esse fim. A CFT avalia cuidadosamente cada pedido e emite uma deliberação, que pode ser uma aprovação com restrições, uma aprovação para uso geral ou uma recusa.

Nos casos em que a aprovação é concedida com restrições ou para uso geral, a deliberação é divulgada por meio de uma circular informativa. Essa circular contém informações sobre os critérios de utilização do medicamento ou produto de saúde, orientando os profissionais de saúde sobre como e quando estes podem ser prescritos ou utilizados em tratamentos.

### **2.2 Aquisição**

As atividades de aquisição englobam várias etapas importantes:

- **Elaboração de Estimativas de Consumo:** Com base no consumo médio mensal atual e no consumo do mês anterior, são calculadas as estimativas de quanto será necessário adquirir de cada medicamento e produto de saúde.
- **Avaliação e Atualização dos Indicadores de Gestão:** São verificados e ajustados os indicadores de gestão, como o ponto de encomenda (momento ideal para fazer um novo pedido), o *stock* máximo permitido e a quantidade a ser adquirida.
- **Estabelecimento de *Stocks* Teóricos de Medicamentos Emergentes:** São determinados os níveis ideais de *stock* para medicamentos emergentes, considerando as recomendações de comissões ou especialistas médicos.
- **Acompanhamento de Negociações com a Indústria Farmacêutica:** É feito o acompanhamento das negociações com as empresas farmacêuticas para obter os melhores preços e condições para a aquisição dos produtos.
- **Elaboração Diária de Pedidos de Compra:** Com base nas estimativas de consumo e nas necessidades do hospital, são elaborados pedidos de compra diários para garantir o abastecimento adequado.
- **Preenchimento de Documentos para Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP) e Benzodiazepinas:** São seguidos procedimentos especiais para o controle e aquisição desses tipos de medicamentos, que possuem regulamentações específicas.
- **Obtenção ou Concessão de Empréstimos entre Hospitais:** Em alguns casos, os hospitais podem emprestar medicamentos uns aos outros para garantir o fornecimento em situações de necessidade urgente. Isso é feito de forma regulamentada e registrada.
- **Instrução dos Processos para Obtenção de Autorização de Utilização Excepcional (AUE):** Quando necessário, são realizados procedimentos específicos para obter autorizações especiais para o uso de medicamentos em situações excepcionais.

Estes passos são fundamentais para garantir que o hospital tenha os medicamentos e produtos de saúde necessários para oferecer tratamentos adequados e de qualidade aos utentes, ao mesmo tempo que se mantém dentro dos padrões regulatórios e eficiência na gestão de *stocks*.

Para adquirir os medicamentos necessários, os Serviços Farmacêuticos (SF) têm à sua disposição quatro modalidades distintas. Deste modo, podem fazer a aquisição através do Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde (SPMS), por meio de concursos públicos realizados pela própria instituição, através de fornecedores externos, como farmácias

comunitárias, ou diretamente dos laboratórios fabricantes. Cada modalidade oferece diferentes opções e vantagens, permitindo aos SF escolherem a forma mais adequada para garantir o fornecimento dos medicamentos e produtos de saúde necessários.

Importa referir que as aquisições de medicamentos devem seguir as regras e diretrizes estabelecidas no Código da Contratação Pública. É obrigatória a utilização do Contrato Público de Aprovisionamento quando o medicamento estiver disponível online no SPMS. Este procedimento garante a transparência e a legalidade nas compras realizadas pelos SF (3, 4).

Para realizar a aquisição de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP), é necessário preencher manualmente um formulário específico, conforme estabelecido no Decreto-Lei nº 15/93 de 22 de janeiro, alterado pela vigésima terceira vez pela Lei nº 8/2019 de 1 de fevereiro (5, 6). Esse formulário deve conter informações como o código do produto, a Denominação Comum Internacional (DCI), a forma farmacêutica, a dosagem e a quantidade solicitada. O formulário deve ser devidamente assinado pelo diretor técnico ou farmacêutico responsável, com a data e o carimbo da instituição. Após o preenchimento, a requisição é enviada ao secretariado dos SF, onde recebe um número sequencial para controlo e rastreabilidade.

Após a conclusão de todo o processo, uma lista discriminando os medicamentos e respetivas quantidades a serem adquiridos é entregue aos serviços administrativos.

## **2.3 Autorização de Utilização Excecional**

A autorização de comercialização compreende três tipos distintos. A primeira é a Autorização de Utilização Excecional (AUE), que permite o uso de medicamentos em situações especiais quando não há alternativas terapêuticas adequadas disponíveis. O segundo é a Autorização de Utilização Excecional de Lotes de Medicamentos em Rutura de Fornecimento e Sem Alternativa Terapêutica (AUE por lotes), que é concedida temporariamente para assegurar o acesso ao tratamento durante a falta de abastecimento. Por fim, a Autorização de Comercialização de Medicamentos Sem Autorização ou Registo Válido em Portugal (SAR), que permite a disponibilização de medicamentos que ainda não foram devidamente aprovados ou registados no país para atender a necessidades específicas de tratamento (7).

Em situações particulares, é preparado um pedido de AUE junto à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), de acordo com o estabelecido no Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, e posterior Deliberação nº 105/CA/2007 de 1 de março (8,9). Cada pedido de AUE é feito individualmente para um medicamento específico, e o INFARMED avaliará o pedido para aprovação ou indeferimento, com base na demonstração da segurança, eficácia e qualidade do medicamento.

A AUE é solicitada para casos específicos de tratamentos que ainda estão em avaliação fármaco-económica para comparticipação e disponibilização pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS). Também pode ser requerida quando o tratamento já está comparticipado pelo SNS para certas

condições médicas, mas não abrange a patologia ou condições específicas do paciente que faz a solicitação. Nesses casos, é necessário submeter uma requisição através do portal Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde (SIATS), sob a responsabilidade do INFARMED, utilizando o formulário adequado para o pedido de AUE.

O INFARMED analisa os pedidos de AUE, considerando justificações clínicas, valor terapêutico do medicamento, histórico do paciente e alternativas de tratamento, comunicando o parecer ao requerente. O pedido é avaliado pela CFT e Conselho de Administração do INFARMED, podendo ser validado ou rejeitado. Em caso de indeferimento, é possível apresentar uma reclamação em até 10 dias úteis.

Durante o meu período de estágio não tive a oportunidade de observar um pedido de AUE.

## **2.4 Receção e conferência de produtos adquiridos**

A receção dos produtos farmacêuticos nos SF do HNSA inclui a verificação da qualidade e quantidade dos medicamentos, a conferência da guia de remessa com a nota de encomenda e o registro de entrada dos produtos no sistema informático. Em situações de dúvida, problemas de conformidade, primeira aquisição ou mudança de fornecedor, é importante informar o farmacêutico responsável. Esta tarefa é realizada por um Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT) designado, garantindo a correta gestão e controle do *stock* farmacêutico.

Os produtos que necessitam de refrigeração são armazenados em câmara frigorífica até serem conferidos. Durante a conferência, é essencial verificar o lote, o prazo de validade e as condições em que os produtos chegaram ao serviço, recusando embalagens danificadas ou artigos cujo transporte não tenha atendido as condições especiais de conservação. Além disso, alguns produtos específicos, como derivados do plasma, interferões e matérias-primas, devem ser acompanhados pelo boletim de análise e, se aplicável, pela ficha de dados de segurança.

Durante o meu estágio tive oportunidade de acompanhar diariamente a receção e conferência de diferentes produtos.

## **2.5 Armazenamento**

Para garantir o adequado armazenamento dos produtos rececionados, é essencial seguir um conjunto de normas e procedimentos, nomeadamente (1):

- Monitorar e registrar continuamente os parâmetros de temperatura e humidade.;
- Os medicamentos devem ser armazenados nas prateleiras ou gavetas, evitando o contato direto com o chão para permitir a circulação de ar entre eles;
- Todos os medicamentos devem ser devidamente rotulados e organizados de acordo com a classificação do FHNM ou por ordem alfabética;

- Além disso, é importante verificar e controlar os prazos de validade, preferencialmente através de sistemas informáticos para rastreabilidade, e seguir o princípio “*First-Expired, First-out*” (FEFO) em que o produto com menor prazo de validade é sempre o primeiro a sair e do “*First-in, First-out*” (FIFO), ou seja, o primeiro a entrar é o primeiro a sair na maioria dos casos.

No HNSA existe um armazém central, no qual os produtos são guardados tendo por base as normas anteriormente referenciadas e procedimentos internos. Deste modo, este abriga os medicamentos, em várias prateleiras, dispostos em ordem alfabética de acordo com a DCI, da esquerda para a direita. Os frigoríficos armazenam medicamentos que requerem conservação no frio, como vacinas e medicamentos biológicos / insulinas. As benzodiazepinas e MEP possuem um circuito próprio, estando segregados de outros medicamentos e guardados em sítio restrito. Além disso, a nutrição entérica, os soros e desinfetantes são guardados em local individualizado no mesmo armazém.

Importa referir que no caso de armazenar medicamentos destinados à distribuição em dose unitária, era necessário realizar a rotulagem adequada com todas as informações, tarefa esta realizada pelo TSDT.

Durante o meu estágio, pude realizar atividades como o armazenamento de produtos, a observação do procedimento para emissão de rótulos, auxílio na rotulagem, verificação de *stocks* e conferência de prazos de validade. Numa fase inicial, assumi a tarefa de reetiquetar o armazém, tarefa esta que me permitiu uma maior familiarização com os medicamentos disponíveis e as regras de sinalética e organização. Deste modo, é adotado um sistema de sinalização por cores, onde a dose mais alta é marcada a vermelho, a dose intermediária a laranja e a dose mais baixa a verde. Adicionalmente, medicamentos de alto risco são identificados com um sinal de perigo, (triângulo vermelho invertido) e aqueles com embalagens semelhantes recebem um sinal de "STOP". Além disso, medicamentos com nomes semelhantes, conhecidos como medicamentos LASA "*Look alike, sound alike*", são rotulados com letras em maiúsculas usando o método "*Tall man lettering*" seguindo regras específicas. Todas estas precauções servem para evitar confusões entre medicamentos com a mesma DCI (10,11).

## **2.6 Controlo de *stocks* e validades**

Na farmácia hospitalar, é fundamental verificar e controlar adequadamente os prazos de validade dos medicamentos. A preferência é pelo uso de sistemas informáticos para garantir a rastreabilidade dos medicamentos, permitindo a monitorização eficiente e o cumprimento dos prazos de validade para garantir a segurança e eficácia dos tratamentos.

Embora a regra FEFO seja seguida, alguns medicamentos ocasionalmente expiram e precisam ser descartados. Para evitar o desperdício, o farmacêutico responsável recebe regularmente uma lista dos medicamentos cuja validade terminará nos próximos três meses, sendo verificada a

conformidade com a regra FEFO e sinalizado os medicamentos com validade reduzida usando etiquetas próprias. Se algum medicamento realmente expirar, o farmacêutico entra em contato com os laboratórios para solicitar crédito.

Durante o estágio, pude participar em várias dessas etapas e compreendi sua importância para o funcionamento adequado de uma farmácia hospitalar.

## 3. Distribuição

Nos SF do HNSA, após a receção dos medicamentos, uma das principais responsabilidades é garantir a correta distribuição de medicamentos a doentes hospitalizados e a doentes de ambulatório. Durante esse processo, os farmacêuticos têm múltiplos objetivos, tais como (1):

- Garantir o cumprimento rigoroso das prescrições médicas;
- Racionalizar a distribuição dos medicamentos para otimizar o fluxo de trabalho;
- Assegurar a administração correta de cada medicamento;
- Minimizar erros relacionados com a medicação, como a administração de medicamentos não prescritos, troca de via de administração ou erros de doses;
- Monitorar continuamente a terapêutica medicamentosa para assegurar a eficácia e segurança dos tratamentos;
- Reduzir o tempo gasto com tarefas administrativas e manipulação de medicamentos na enfermaria;
- Otimizar os custos associados à terapêutica, procurando opções mais económicas sem comprometer a qualidade do cuidado.

No HNSA, a distribuição de medicamentos ocorre através de cinco sistemas distintos: reposição de stocks nivelados, distribuição tradicional, distribuição em dose unitária, distribuição em ambulatório e distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial. Cada um destes sistemas é adaptado às necessidades específicas de cada SF, tendo como principal objetivo disponibilizar ao doente o medicamento certo, na quantidade certa, na dosagem e na dose correta, de acordo com a prescrição médica.

### 3.1 Distribuição clássica ou tradicional

Neste sistema de distribuição, o objetivo é atender às necessidades de diferentes serviços hospitalares. Os níveis de *stock* são determinados em conjunto pelo farmacêutico responsável e enfermeiro-chefe de cada serviço, evitando assim o excesso ou escassez de medicamentos. A colaboração entre médicos, enfermeiros e farmacêuticos é essencial para elaborar uma lista pré-definida de medicamentos e produtos no serviço. O pedido semanal é preparado pelo enfermeiro-chefe, validado pelo farmacêutico e conferido pelo TSDT antes de ser enviado aos serviços pelo AO. Apesar das vantagens, como fácil acesso aos medicamentos, há desafios, como dificuldade de controlo adequado, possibilidade de medicamentos fora do prazo e devolução de itens não identificados.

No HNSA, a distribuição tradicional é aplicada nos serviços de Convalescência, Medicina, Paliativos e Urgência. De modo a exemplificar, produtos farmacêuticos como soluções volumosas, antissépticos, desinfetantes e materiais de penso são fornecidos através deste sistema a todos os serviços.

Cada serviço tem um dia específico na semana para fazer o seu pedido regular, no entanto, em situações excepcionais, podem surgir pedidos urgentes (extras) caso falte algum medicamento no *stock* do serviço. Nesses casos, o AO ou um enfermeiro do serviço em questão dirige-se à farmácia hospitalar para recolher os medicamentos necessários.

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de auxiliar na verificação dos pedidos semanais de diferentes serviços. Além disso, tratando-se de um número reduzido de serviços, tive a oportunidade de observar detalhadamente e analisar um pedido de distribuição tradicional, permitindo-me compreender quais os medicamentos eram destinados a cada serviço e assim distinguir os diferentes perfis farmacoterapêuticos das diversas áreas do hospital.

### **3.2 Reposição por *stocks* nivelados**

À semelhança do sistema anteriormente descrito, no sistema de reposição por *stocks* nivelados, é criado um perfil detalhado do consumo qualitativo e quantitativo de medicamentos num serviço específico. O reabastecimento de medicamentos e produtos de saúde tem por base níveis pré-determinados, acordados entre a farmácia hospitalar e os serviços clínicos. Estes níveis garantem um funcionamento contínuo e imediato dos serviços, uma vez que os artigos são armazenados nos próprios serviços através da utilização de carros de armazenamento, e a reposição é realizada em intervalos de tempo definidos previamente (12).

Inicialmente, o farmacêutico valida o pedido e os medicamentos são preparados pelo TSDT com base em uma listagem que indica as quantidades a serem repostas. Cada medicamento possui uma gaveta específica num módulo apropriado no carro. Durante o processo de reposição, é feita a contagem de cada medicamento na gaveta e conferidos os prazos de validade (PV), sendo aplicado um autocolante de alerta em casos de PV muito curtos. Por fim, a quantidade necessária é colocada para completar o nível. Após a distribuição, a medicação é registada no sistema. Embora este sistema permita uma monitorização do PV, a desvantagem é a menor supervisão na prescrição individual de medicamentos.

Durante o período do meu estágio, pude acompanhar a validação de diversos pedidos de medicação e também contribuí para a realização das respetivas conferências.

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

A Distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU) tem como propósito atender a vários objetivos, como o cumprimento preciso da prescrição médica, o aumento da segurança na gestão dos medicamentos, o acompanhamento farmacoterapêutico do doente, a racionalização da distribuição e dispensa de medicamentos, a administração adequada das doses e a redução dos custos com a medicação. Este processo envolve a participação dos profissionais de farmácia, que selecionam a medicação e a distribuem em doses unitárias identificadas/etiquetadas em gavetas ou caixas específicas para cada doente, seguindo rigorosamente a prescrição médica e o intervalo de administração determinado (12).

No sistema de distribuição utilizado, a prescrição de medicamentos é realizada *online* e validada pelo farmacêutico antes de preparar os medicamentos para distribuição. Normalmente, a medicação é preparada para ser utilizada durante um período de 24 horas, seguindo esse padrão diariamente. No entanto, à sexta-feira, há uma exceção em que a medicação é preparada de forma individualizada para um período de 72 horas, sendo acondicionada em gavetas específicas para cada dia. Essa prática permite uma gestão mais eficiente da medicação, garantindo a disponibilidade adequada durante o fim de semana, quando a preparação diária não é realizada.

Diariamente, são validadas as prescrições, e selecionado o serviço desejado para a distribuição, sendo impressos os nomes dos doentes e os perfis farmacoterapêuticos para cada cama no serviço. Cada serviço possui maletas com gavetas individualizadas para cada cama, identificadas com o nome do serviço, número da cama e nome do doente. A medicação é colocada nas gavetas seguindo o método de distribuição DDDU, onde cada gaveta é dividida em compartimentos para manhã, meio-dia/tarde e noite. Importa referir que os medicamentos termolábeis são etiquetados e armazenados no frigorífico. Caso surjam alterações na prescrição médica, estas são sinalizadas no sistema, e os medicamentos são ajustados conforme necessário.

Este sistema permite um maior controlo da prescrição individualizada, uma vez que, existe um plano semanal de dupla conferência por um farmacêutico redução de erros e controlo adequado dos PV, mas requer um esforço diário e pode sofrer alterações ao longo do dia.

No HNSA, é impresso um perfil farmacoterapêutico individualizado para cada doente, contemplando a medicação a ser administrada no dia seguinte. Os TSDT preparam as gavetas com a medicação, devidamente identificadas com os nomes dos pacientes. Antes de serem enviadas para os serviços, as gavetas passam por uma conferência realizada por um farmacêutico e um TSDT.

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade observar por diversas vezes a preparação da dose unitária dos diversos serviços, tendo inclusive participado na conferência da mesma, sempre em colaboração com os técnicos que efetuavam a preparação.

### **3.3.1 Revertências**

Diariamente, as gavetas utilizadas no dia anterior são recolhidas e examinadas nos SFH. Nessa etapa, são identificados os medicamentos não utilizados pelos pacientes, devido a alta, transferência para outro serviço ou alteração na medicação. Para proceder à revertência, seleciona-se o serviço correspondente no sistema informático e realiza-se a devolução dos medicamentos. Durante esse processo, é essencial verificar a integridade das embalagens e dos rótulos dos medicamentos, descartando adequadamente aqueles que não estão aptos para administração, colocando-os no contentor de resíduos biológicos sem revertê-los.

No decorrer do meu estágio, acompanhei a verificação diária das revertências em conjunto com o TSDT.

### **3.4 Distribuição a doentes em ambulatório**

Os SFH e outros estabelecimentos e serviços de saúde, sejam públicos ou privados, têm a possibilidade, de acordo com a legislação vigente, de disponibilizar medicamentos para garantir o acesso adequado dos pacientes aos mesmos. Em situações de atendimento em serviços de urgência, também é possível realizar a dispensa de medicamentos. O principal objetivo é assegurar o acesso e fornecer cuidados farmacêuticos aos doentes em regime de ambulatório, de acordo com o plano farmacoterapêutico estabelecido (12).

Os doentes que possuem patologias específicas têm a possibilidade de receber medicação em regime ambulatorial através do SFH. Essa medicação é cedida de acordo com a legislação vigente e é 100% compartilhada pelo SNS, estando geralmente indisponível em farmácias comunitárias. Antes da dispensa de medicamentos a cada doente, é necessário obter a aprovação da Comissão de Farmácia e Terapêutica. As receitas são prescritas por médicos do HNSA de acordo com as diretrizes estabelecidas na Portaria 210/2018, que regulamenta a prescrição eletrônica de medicamentos para utentes em regime ambulatorial hospitalar (13).

Ao abrigo da Portaria nº 48/2016, de 22 de março, é permitida a cedência de medicamentos biológicos a doentes provenientes de outras instituições. Esta Portaria estabelece regras específicas para os medicamentos destinados ao tratamento de diversas condições, tais como artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas. Estes medicamentos beneficiam de um regime excecional de participação, o que implica que apenas podem ser prescritos em consultas especializadas no diagnóstico e tratamento dessas doenças. O médico responsável pela prescrição deve mencionar expressamente o regime excecional previsto nesta Portaria. Além disso, é requisito para o médico prescriptor possuir consulta certificada pela Direção-Geral da Saúde para que a cedência dos medicamentos biológicos seja efetuada de acordo com as normas estabelecidas (14).

A maioria dos utentes visita o hospital mensalmente para levantar a medicação. Para este processo, os doentes comparecem ao Serviço de Consulta para serem avaliados e obterem a prescrição eletrônica do médico. Importa referir que todas as prescrições médicas passam por uma validação obrigatória por parte de um farmacêutico. Estas devem conter informações essenciais, como a identificação do HNSA, os dados do doente, incluindo o número de beneficiário, a identificação do médico prescriptor e a sua especialidade médica, a data de emissão da prescrição, a denominação comum internacional (DCI) dos medicamentos prescritos, a dose, a posologia, a forma farmacêutica e a quantidade total de unidades a serem dispensadas ou a duração estimada da terapêutica. Em alternativa, a prescrição pode conter a data da próxima consulta do paciente. O farmacêutico é responsável pela dispensa do medicamento, assegurando que a prescrição está em conformidade com todas as informações necessárias para garantir a correta administração e o tratamento adequado do doente. A medicação é dispensada após este processo, e os dados são registados no SI. O uso do cartão de utente traz vantagens, como um atendimento mais ágil e eficiente, maior controlo e vigilância, o

que reduz os efeitos secundários e garante a adesão dos doentes à terapêutica, pois através do número do processo é possível verificar as receitas e a medicação previamente levantada.

No HNSA estão afetos 2 farmacêuticos ao setor do ambulatório e o horário de funcionamento é segunda-feira a sexta-feira das 8h30 às 17h30.

Durante o período do meu estágio neste setor, participei em várias atividades essenciais. Uma delas foi realizar a contagem dos medicamentos no armazém do ambulatório, onde também verifiquei os prazos de validade para garantir a qualidade dos produtos disponíveis. Além disso, acompanhei o processo de validação de prescrições, garantindo que todas estavam em conformidade com as normas e regulamentos estabelecidos.

Outra tarefa importante foi estar envolvido na farmacovigilância de doentes que requeriam uma monitorização mais rigorosa. Isso incluiu o registo cuidadoso do seguimento farmacoterapêutico de cada doente, utilizando um documento de Excel para manter um histórico detalhado do tratamento e dos efeitos observados.

Tive ainda a oportunidade de realizar folhetos informativos (Anexo I) direcionados para os doentes, o que me permitiu compreender a importância da comunicação clara e eficaz para garantir o uso adequado dos medicamentos e fornecer informações essenciais sobre os tratamentos prescritos.

### **3.5 Medicamentos sujeitos a controlo especial**

Devido às particularidades e aos cuidados específicos exigidos, os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, hemoderivados e benzodiazepinas seguem um circuito próprio. Essa abordagem é adotada de forma a garantir o uso adequado e a segurança no armazenamento, distribuição e administração destes fármacos.

Além disso, o registo e monitorização destes medicamentos são realizados de forma minuciosa para garantir que a sua prescrição e administração sigam as diretrizes e normas estabelecidas pelas autoridades reguladoras de saúde.

#### **3.5.1 Hemoderivados**

Os medicamentos hemoderivados são produtos derivados do sangue ou plasma humano, e devido à sua complexidade biológica, requerem um cuidado especial no que diz respeito à sua administração. Por essa razão, esses medicamentos possuem um circuito especial dentro da farmácia hospitalar. Conforme determinado no Despacho 1051/2000, todos os atos de requisição clínica, distribuição para os serviços e administração aos pacientes de medicamentos derivados do plasma humano utilizados no hospital devem ser devidamente registados. Este Despacho tem como finalidade estabelecer um sistema de identificação e registo dos medicamentos hemoderivados, com o propósito de viabilizar a investigação de possíveis relações de causalidade entre a administração desses medicamentos e a deteção de doenças

infeciosas transmitidas pelo sangue. Através desse sistema de registo, é possível monitorizar e acompanhar de forma mais rigorosa o uso destes medicamentos, garantindo uma maior segurança para os doentes e permitindo a identificação precoce de eventuais problemas relacionados à sua administração (15).

Ao longo de todo o processo (requisição, distribuição e administração), cada etapa é cuidadosamente documentada nas fichas próprias para a dispensa de hemoderivados. Essas fichas possuem duas vias: uma é mantida na farmácia e a outra é enviada para o serviço onde ocorrerá a administração dos hemoderivados. Dentre os quadros existentes nas fichas, dois são preenchidos pelo médico e um é preenchido pelo farmacêutico responsável pela dispensa do medicamento. É importante destacar que, durante a dispensa, os hemoderivados são etiquetados com os dados do paciente para evitar qualquer confusão durante a administração da medicação.

A cópia denominada "Via Farmácia" é arquivada nos Serviços Farmacêuticos, enquanto a "Via Serviço" é enviada juntamente com os hemoderivados e arquivada no processo clínico do paciente. Caso o hemoderivado não seja administrado, é devolvido aos Serviços Farmacêuticos, acompanhado da "Via Serviço" contendo a informação sobre o número de unidades devolvidas. Ambos os registos são mantidos obrigatoriamente por um período mínimo de 50 anos.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de colaborar com os farmacêuticos no fornecimento de hemoderivados, especialmente na rotulagem desses medicamentos. Além disso, pude observar o processo de preenchimento dos impressos relativos aos hemoderivados, contribuindo para uma melhor compreensão e aprendizado sobre o circuito especial que envolve esses fármacos de elevada importância clínica.

### **3.5.2 Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos**

Os Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP) são fármacos que atuam diretamente no SNC, podendo causar alterações comportamentais e criar dependência física e psicológica, de acordo com a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS) (16). No contexto hospitalar, esses medicamentos são submetidos a um circuito específico, com um rigoroso controlo e precauções. O aprovisionamento é regulado pela Portaria 981/98, que estabelece regras específicas para o armazenamento e dispensa dessas substâncias (17). Os MEP são regulados por legislação específica, nomeadamente o Decreto-Lei n.º 15/93, datado de 22 de janeiro, o qual foi alterado pela trigésima primeira vez pela Lei n.º 9/2023, de 3 de março. A legislação estabelece o "Regime Jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos", e tem como objetivo regular a comercialização, distribuição, posse e uso de medicamentos que contêm substâncias estupefacientes e psicotrópicas, de modo a prevenir o seu uso indevido e ilícito, bem como proteger a saúde pública (18).

No HNSA, estes medicamentos são armazenados num cofre metálico localizado no gabinete da farmacêutica sendo o seu acesso controlado apenas por farmacêuticos autorizados.

A requisição de MEP é realizada através de um formulário específico denominado Anexo X, emitido pela Imprensa Nacional-Casa da Moeda. Após preenchido, o documento original é arquivado nos SF, enquanto o duplicado é mantido no livro de requisições do serviço que fez o pedido. O formulário possui campos obrigatórios a serem preenchidos, incluindo a identificação do serviço requisitante, o nome do doente, o número do processo, a quantidade prescrita, a quantidade fornecida, a data e a rubrica do enfermeiro responsável pela administração, bem como as assinaturas do diretor de serviço, do farmacêutico que realiza a dispensa e de quem retira a prescrição. O Anexo X refere-se a um único medicamento, identificado por DCI, forma farmacêutica e dosagem.

Antes da dispensa de qualquer estupefaciente ou psicotrópico, é obrigatório o preenchimento de fichas de requisição contendo todas as informações relevantes sobre o medicamento a ser dispensado, como nome, quantidade, dosagem e forma farmacêutica. Cada Anexo X permite a dispensa de, no máximo, 20 formas farmacêuticas (como comprimidos, cápsulas ou ampolas).

Após a administração dos medicamentos, o comprovativo é devolvido aos SF, onde ambos os comprovativos são assinados novamente pelo farmacêutico e, em seguida, arquivados por um período mínimo de 5 anos.

Durante o meu estágio, participei neste circuito, preenchendo diversas fichas de estupefacientes e psicotrópicos, além de preparar várias formas farmacêuticas para serem dispensadas aos serviços, sempre com supervisão do farmacêutico responsável. Estas atividades permitiram-me adquirir experiência e conhecimento na gestão e controlo de medicamentos sujeitos a um rigoroso sistema de dispensa hospitalar.

### **3.5.3 Benzodiazepinas**

Importa mencionar que a dispensa de benzodiazepinas é regulada pelo Decreto-Lei nº 15/93, que estabelece o "Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos", e pela Portaria nº 981/98, que define a "Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos" (17,18).

No HNSA, o processo de dispensa segue um procedimento semelhante ao mencionado anteriormente, sendo a principal diferença nas fichas de requisição utilizadas.

As benzodiazepinas são armazenadas em um armário de metal localizado no gabinete dabb farmacêutica o qual só pode ser aberto na presença de um farmacêutico.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de preencher várias requisições de benzodiazepinas destinadas a diferentes serviços, bem como de preparar a medicação correspondente.

## 4. Farmacotecnia

Atualmente, a produção de medicamentos nos hospitais é bastante reduzida em comparação com o que acontecia há cerca de uma década. As preparações realizadas atualmente têm principalmente os seguintes propósitos:

- Atender a necessidades específicas de doentes individuais (como fórmulas pediátricas, por exemplo).
- Reembalar doses unitárias sólidas.
- Preparar soluções e diluições de desinfetantes em condições assépticas.
- Produzir preparações estéreis ou citotóxicas individualizadas.

Apesar das mudanças no processo de preparação de medicamentos, a exigência de produzir formulações farmacêuticas seguras e eficazes continua inalterada. Para alcançar esse objetivo, é necessário contar com uma estrutura adequada e um sistema de procedimentos que garanta um "Sistema de Qualidade na Preparação de Formulações Farmacêuticas".

Portanto, a área destinada a esse processo de produção e controle deve levar em consideração o tipo e o nível de exigência das preparações farmacêuticas, bem como o local onde a preparação será realizada (por exemplo, no caso de preparações citotóxicas, deve-se considerar se serão feitas na farmácia ou no hospital de dia) (1).

### 4.1 Preparação de nutrição parentérica

O estado de saúde do paciente pode ser influenciado pelo seu estado nutricional, o que pode impactar a evolução da doença e o sucesso do tratamento. Por essa razão, a nutrição artificial pode ser uma terapêutica segura e eficaz (19).

A nutrição artificial consiste em fornecer ao doente macronutrientes, como proteínas, hidratos de carbono e lipídios, bem como micronutrientes, como eletrólitos, oligoelementos e vitaminas, de forma adequada para manter ou corrigir o estado nutricional do doente (19).

No caso da nutrição parentérica, os nutrientes são administrados diretamente na corrente sanguínea. Essa forma de nutrição inclui uma fonte proteica com aminoácidos essenciais para a síntese proteica no organismo, hidratos de carbono como principal fonte de calorías e lípidos, que podem ser emulsões contendo diferentes tipos de triglicérides (19).

A nutrição parentérica de médio a longo prazo pode levar à deficiência de eletrólitos, oligoelementos e vitaminas devido ao aumento da síntese proteica. Portanto, é necessário administrar diariamente eletrólitos em doses de manutenção ou terapêuticas, além de incluir oligoelementos essenciais como ferro, zinco, manganês e cobre, e também suplementos multivitamínicos durante a preparação das soluções utilizadas na nutrição parentérica (19).

Apesar de o meu local de estágio não incluir esta área específica de intervenção, a informação mencionada anteriormente foi explicada de forma clara e detalhada, garantindo uma compreensão adequada desse setor. Dessa forma, mesmo sem vivenciar diretamente esta prática, pude adquirir conhecimentos importantes sobre a nutrição parentérica e a sua relevância na terapêutica dos doentes, o que enriqueceu a minha experiência no estágio.

## **4.2 Reconstituição de fármacos citotóxicos e biológicos**

No meu local de estágio primário não existia o setor de preparação de citotóxicos, pelo que me desloquei ao Hospital Sousa Martins (HSM) pertencente à Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG) para observar esta componente, no qual permaneci uma semana.

Deste modo, tive oportunidade de constatar que o acesso ao sistema modular de salas limpas é restrito ao farmacêutico responsável pela manipulação de citotóxicos injetáveis. Além disso, ao final de cada dia de trabalho, o AO encarregado da limpeza também tem autorização para aceder ao sistema. A limpeza e desinfeção são registadas em modelo informatizado pelo AO e validadas pelo farmacêutico. Para garantir a assepsia e minimizar as deslocações de ar, as portas desse sistema modular de salas limpas permanecem fechadas.

Na área externa do sistema modular, encontra-se um armazém com *stock* de citotóxicos injetáveis, soros, outros medicamentos utilizados como pré-medicação em quimioterapia, além de material clínico e arquivo em suporte papel e informático. A Câmara de Fluxo Laminar Vertical (CFLV) é responsável por proteger os preparadores, medicamentos e o ambiente. Esta é de classe II, com fluxo de ar laminar vertical descendente, filtrado por filtro HEPA, proporcionando uma proteção eficaz ao operador e ao medicamento. O ar é expulso para o exterior do edifício após a filtração por filtro HEPA, protegendo assim o ambiente.

Para iniciar o trabalho de preparação dos citotóxicos injetáveis, é necessário anotar os valores de pressão e temperatura na pré-sala e na sala de trabalho. As pressões recomendadas são superiores a 1 mmH<sub>2</sub>O na pré-sala e inferiores a 0 mmH<sub>2</sub>O na sala de trabalho, enquanto a temperatura deve ser inferior a 25°C. Após 30 minutos o acionamento do sistema e da câmara, inicia-se a preparação dos citotóxicos injetáveis (20).

Devido à elevada toxicidade das substâncias, é fundamental registrar o tempo de exposição do pessoal envolvido na manipulação, a fim de evitar exposições prolongadas. Os operadores devem seguir uma sequência específica na colocação do equipamento de proteção individual (EPI), incluindo luvas, bata, máscara e touca, para garantir a segurança durante o procedimento. A preparação de cada citotóxico é precedida por uma prescrição médica, geralmente realizada por via informática com base em protocolos estabelecidos previamente. Após a validação da prescrição pelo farmacêutico responsável, a preparação do citotóxico é iniciada.

Cada preparação é acompanhada por um mapa e um rótulo, que contêm informações detalhadas sobre a identificação do serviço, doente, medicamento, dosagem, via de administração, data e hora de preparação, entre outros. Durante a preparação, é feita a verificação de medicamentos e materiais selecionados e registrados para cada citotóxico, garantindo a correta manipulação e dosagem. O controlo de qualidade é realizado, incluindo a inspeção da integridade física das embalagens, prazo de validade e outras características importantes.

Após a preparação, o citotóxico é acondicionado em sacos adequados e enviado para o local de administração em malas herméticas e devidamente identificadas. A câmara de fluxo laminar e o sistema modular de salas limpas permanecem em funcionamento por pelo menos 20 minutos após a conclusão do trabalho. O lixo citotóxico é tratado como resíduo perigoso, sendo adequadamente identificado e descartado. Os indicadores de qualidade são monitorizados, incluindo o tempo de preparação e entrega de citotóxicos, que não deve exceder 2 horas, bem como o aproveitamento das alíquotas sobrantes dos tratamentos preparados.

Durante o período em que estive nesta área, tive a oportunidade de entrar na câmara e observar pessoalmente a preparação de diversos citotóxicos. Além disso, acompanhei várias vezes a realização do perfil farmacoterapêutico dos pacientes, a validação e a dispensa desses mesmos medicamentos. Adicionalmente, tive oportunidade de conferir rótulos, preparar a pré-medicação, realizar a rotulagem com sinalética de segurança e acondicionar os citotóxicos

Também participei ativamente no levantamento dos protocolos dos pacientes previstos para a semana seguinte, a fim de realizar estimativas de consumo de medicamentos e evitar a rutura de *stocks*. Estas atividades me permitiram adquirir conhecimento sobre a preparação e manipulação de citotóxicos, bem como a importância do controlo de *stock* para garantir um tratamento adequado aos pacientes.

#### **4.2.1 Procedimentos em caso de derrame de citotóxicos**

Nas instalações dos SF, estão disponíveis *kits* especiais para contenção de derrames de citotóxicos. Os *kits* estão em conformidade com o Manual de Preparação de Citotóxicos da OF, sendo compostos por EPI, como batas impermeáveis com frente fechada, mangas compridas e punhos elásticos, máscaras de proteção respiratória (P3), luvas apropriadas para manuseio de citotóxicos, óculos de segurança, toucas e protetores de sapatos.

Além disso, o *kit* inclui ainda materiais para a recolha do produto derramado, tais como materiais de demarcação do local, um contentor rígido amarelo para objetos cortantes, pá e pinça, compressas e resguardos absorventes, saco de plástico espesso vermelho, solução de irrigação de cloreto de sódio a 0,9% e um detergente alcalino para a neutralização dos resíduos citotóxicos. Nas proximidades das áreas de armazenamento dos *kits*, também estão disponíveis irrigadores de olhos de emergência.

Todo o material corto-perfurante utilizado na manipulação destes fármacos deve ser descartado em uma "biobox", que é um contentor rígido e estanque desenvolvido para esse fim, e posteriormente colocado em um saco de plástico vermelho identificado como "Lixo Citotóxico". Já o material não cortante também deve ser descartado nos mesmos sacos apropriados para resíduos citotóxicos. As medidas visam garantir a segurança e a correta manipulação de medicamentos de elevada toxicidade, protegendo tanto os profissionais envolvidos quanto o ambiente circundante.

#### **4.2.2 Controlo microbiológico**

Para assegurar a qualidade microbiológica das preparações e do ambiente circundante, são realizados regularmente controlos microbiológicos, visando garantir a segurança tanto das preparações como dos pacientes. Estes controlos são um indicador fundamental de qualidade para o Setor de Farmacotecnia.

Existem quatro tipos de ensaios de controlo: o controlo do produto, o controlo de superfície, o controlo de "dedadas de luvas" e o controlo de ar passivo nas câmaras de fluxo de ar laminar e salas limpas (19).

O ensaio de superfície é realizado utilizando uma zaragatoa embebida em meio de cultura, recolhendo amostras em duas zonas da câmara de fluxo: uma zona fixa central e uma zona variável que é alterada periodicamente. Além disso, são recolhidas amostras de diferentes locais por rotação, incluindo uma parede de cada sala de preparação.

Para avaliar a presença de contaminação nas luvas, o operador pressiona os dedos, com luvas em ambas as mãos, numa placa de gelose de sangue que é posteriormente enviada para análise.

Por fim, o controlo de ar passivo envolve a colocação de quatro placas contendo meio de cultura durante quatro horas no interior da câmara de fluxo e na sala limpa, sendo que para cada amostra são utilizadas duas placas: uma fica aberta para capturar partículas e a outra permanece fechada funcionando como controlo negativo.

Após a recolha das amostras, elas são devidamente identificadas e enviadas para o laboratório para análise e avaliação dos resultados, assegurando-se assim a segurança e a qualidade do ambiente e das preparações no Setor de Farmacotecnia.

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

A preparação de Formas Farmacêuticas Não Estéreis (manipulados) nos SF do HNSA segue as regulamentações do Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, e da Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Estes documentos descrevem as "Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar" (21,22).

A necessidade destas preparações surge quando há doentes (sejam eles pediátricos ou não) para os quais os medicamentos disponíveis no mercado não atendem às especificações necessárias para sua administração, ou quando esses pacientes estão impossibilitados de ingerir a forma farmacêutica convencional.

No HNSA, a preparação de manipulados é conduzida por um TSDT, com a supervisão e validação de um farmacêutico. Essa atividade ocorre no Laboratório de Farmacotecnia próprio e exclusivo para essa finalidade, assegurando a qualidade e segurança dos medicamentos manipulados. A preparação de manipulados segue as instruções da Farmacopeia Portuguesa ou do Formulário Galénico Português, sendo que o DSDT regista toda a informação referente às matérias-primas utilizadas, como lote, laboratório, quantidade e data de validade, em uma ficha de preparação. Essa ficha é posteriormente verificada pelo farmacêutico responsável de forma adequada. Além disso, o rótulo do medicamento manipulado contém informações cruciais, como o nome do paciente, o nome do fármaco, o prazo de validade, o número do lote e as condições de conservação.

#### **4.4 Reembalagem**

Com o objetivo de personalizar as terapias, frequentemente os medicamentos são divididos em frações e posteriormente reembalados, resultando em uma redução do desperdício de medicação, pois apenas as doses adequadas para os pacientes são enviadas aos serviços. Nos SF do HNSA, o processo de reembalagem e rotulagem de medicamentos orais sólidos é realizado para garantir a segurança e qualidade desses medicamentos quando estão em embalagens multidose ou quando não são comercializados pela indústria em doses adequadas, estando destinados ao sistema de distribuição em dose unitária, bem como aos doentes em ambulatório.

No HNSA, o processo de reembalamento é conduzido por um TSDT utilizando um dispositivo semiautomático. O TSDT insere as informações essenciais, como o número do lote, a validade, o nome e a dosagem do medicamento no aparelho e, em seguida, fraciona os comprimidos de acordo com as especificações, colocando-os em compartimentos adequados. Os medicamentos fracionados são, posteriormente, embalados em blisters identificados com as informações mencionadas anteriormente.

Após esse procedimento, a função do farmacêutico é inspecionar os blisters e as especificações para garantir que todos os passos foram executados corretamente. Se os procedimentos estiverem corretos, o farmacêutico valida o processo e os medicamentos podem ser distribuídos aos serviços. No caso de algum erro ser identificado, tanto o farmacêutico quanto o TDT devem reembalar outro comprimido, e o erro é registrado em uma folha específica localizada na sala de reembalamento.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de observar várias vezes o processo de reembalamento, bem como sua validação pelo farmacêutico.

## **5. Informação e atividades de farmácia clínica**

A área farmacêutica exige uma atualização constante e procura por informações sobre novas patologias, medicamentos e terapêuticas. É responsabilidade do farmacêutico fornecer aos pacientes informações relevantes e sucintas sobre os tratamentos disponíveis. Além disso, a equipa farmacêutica também pode fornecer informações a outros profissionais de saúde em resposta a perguntas específicas, caracterizando uma abordagem passiva de divulgação de conhecimento. Durante o meu estágio, testemunhei essa troca de conhecimentos em relação a interações medicamentosas, posologias e indicações terapêuticas (1).

Por outro lado, a informação ativa é aquela elaborada e fornecida pelos SF por iniciativa própria, quando é identificada a necessidade de esclarecimento mais aprofundado sobre um medicamento ou patologia. Exemplos dessa abordagem incluem todos os folhetos informativos entregues aos pacientes no momento da dispensa de medicamentos em regime ambulatorial.

Durante o meu estágio no Setor Ambulatório, tive a oportunidade de elaborar novos folhetos informativos para serem distribuídos aos utentes do ambulatório.

## **6. Farmacovigilância**

A Farmacovigilância é uma ciência que envolve a detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos indesejáveis ou reações adversas, bem como outros problemas de segurança relacionados com medicamentos. Seu objetivo principal é aprimorar a segurança dos medicamentos, promovendo a saúde dos pacientes e, em última instância, a saúde pública (23).

No âmbito do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), são monitorizados os medicamentos com autorização para serem comercializados no mercado nacional, avaliando possíveis problemas relacionados a reações adversas a medicamentos e implementando medidas de segurança quando necessário. A notificação de uma reação adversa deve ser feita o mais rápido possível assim que houver suspeita de ocorrência da reação, podendo ser realizada por qualquer profissional de saúde ou cidadão através do Portal RAM – Notificação de Reações Adversas a Medicamentos do INFARMED (23).

Uma forma específica de farmacovigilância é a ativa, que consiste na intervenção proativa dos farmacêuticos para monitorizar determinados medicamentos em pacientes, realizando entrevistas e acompanhamentos terapêuticos personalizados. Esta prática é aplicada a Medicamentos Sujeitos a Monitorização Adicional, que estão no mercado, mas ainda não possuem dados de segurança robustos, bem como a fármacos recém-introduzidos no guia farmacoterapêutico do hospital. Durante esse processo, são registrados os efeitos secundários sentidos pelos utentes, parâmetros analíticos, alterações no esquema posológico e outras terapêuticas. Em caso de reações adversas, essas informações são reportadas ao INFARMED no Portal RAM (24).

## 7. Ensaio Clínicos

Segundo a Lei no 21/2014 de 16 de abril, alterada pela Lei no 73/2015 de 27 de julho, um ensaio clínico pode ser definido como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia” (25, 26).

Para que os ensaios clínicos possam ser conduzidos, é necessário obter a aprovação do INFARMED e o parecer positivo tanto da Comissão de Ética para a Investigação Clínica quanto da Comissão Nacional de Proteção de Dados (25, 26).

No meu local de estágio primário não existia a área de ensaios clínicos, pelo que me desloquei ao HSM pertencente à ULSG para observar esta componente, no qual permaneci uma semana.

No HSM, são realizados ensaios clínicos e os medicamentos experimentais são armazenados e distribuídos pelos SF de forma segregada dos restantes circuitos de distribuição de medicamentos, garantindo a separação dos produtos destinados aos ensaios clínicos.

Este setor é composto por dois farmacêuticos, responsáveis por gerir, receber, armazenar, dispensar e proceder à devolução ou destruição dos medicamentos utilizados nos ensaios. Além disso, participam nas reuniões relacionadas aos ensaios clínicos e estabelecem procedimentos internos em colaboração com a equipa do ensaio.

O setor conta com um gabinete próprio, equipado com um armário metálico com sistema de fecho para armazenar medicamentos não termolábeis, uma câmara frigorífica para acondicionar os medicamentos termolábeis e um armário para arquivo de documentos relacionados.

Os farmacêuticos responsáveis pelo setor ficam encarregues pela receção e registo da medicação utilizada em ensaios clínicos. Quando a medicação é acompanhada por um dispositivo de monitorização contínua de temperatura, conhecido como *data logger*, este é parado imediatamente ao chegar ao serviço e as informações são transferidas para o sistema informático. Isto permite verificar se houve algum desvio de temperatura durante o transporte. Cada promotor do ensaio fornece instruções específicas sobre como comunicar as informações relevantes da receção.

Para garantir todas as condições de conservação, cada ensaio clínico possui um local de armazenamento claramente identificado, pré-estabelecido de acordo com as especificações de fabrico. A temperatura é monitorizada, e se houver qualquer desvio, é comunicado ao promotor

do ensaio. Nesse caso, os medicamentos são colocados em quarentena até que o promotor indique como proceder.

A medicação utilizada em ensaios clínicos é prescrita num formulário específico pelo investigador responsável pelo ensaio. O farmacêutico dispensa a medicação de acordo com a prescrição e regista a dispensa em formulário próprio, mantendo um arquivo dos registos. Dependendo do tipo de medicação, poderá ser dispensada diretamente ao doente, a um enfermeiro ou ao investigador.

O farmacêutico também fornece esclarecimentos e entrega informações escritas relevantes para facilitar a compreensão e promover o uso adequado e uniforme do medicamento, cumprindo assim o protocolo estabelecido pelo ensaio clínico. É de extrema importância que o doente seja informado sobre a importância de aderir à terapêutica prescrita e de que é necessário devolver todas as embalagens vazias e medicamentos não utilizados na próxima consulta ou acompanhamento.

Durante o período do meu estágio, não estava em curso nenhum ensaio clínico no HSM. Como resultado, a explicação que me foi fornecida foi apenas de natureza teórica, destacando que ensaios clínicos já tinham sido realizados.

## 8 Farmacocinética clínica

A farmacocinética clínica é um campo da farmácia hospitalar que se concentra na administração adequada de medicamentos através do controle terapêutico individualizado. Esse processo envolve a monitorização das concentrações do fármaco no organismo e das funções dos órgãos envolvidos na sua eliminação (1) O objetivo é administrar doses personalizadas ao paciente, reduzindo assim os efeitos adversos decorrentes de uma dose excessiva ou a ineficácia terapêutica relacionada a uma dose insuficiente (1).

No meu local de estágio primário não se trabalhava a área de farmacocinética clínica, pelo que me desloquei ao HSM pertencente à ULSG para observar esta componente.

O processo de farmacocinética clínica é iniciado com o pedido de monitorização do fármaco pelo médico, que preenche um formulário específico. O farmacêutico também pode sugerir a monitorização, caso julgue necessário. Após o pedido de monitorização, o médico solicita ao laboratório de patologia clínica o doseamento sérico do fármaco em questão, juntamente com outros parâmetros analíticos relevantes. A colheita das amostras para análise varia de acordo com o fármaco em estudo, sendo realizada em momentos apropriados para obter informações sobre a concentração em pico, vale, intermediário ou estado de equilíbrio estacionário do medicamento.

No HSM, já é possível realizar a monitorização de alguns antibióticos, como a vancomicina e a gentamicina, que são fármacos de margem terapêutica estreita. Para isso, utiliza-se o programa Abbottbase PK System®. O farmacêutico insere os dados do utente, como género, idade, clearance de creatinina, concentrações séricas do fármaco e posologia atual. Com base nesses dados, o programa sugere uma posologia que permita manter o fármaco dentro dos níveis terapêuticos adequados.

É importante ressaltar que o farmacêutico tem a flexibilidade de ajustar as variáveis relacionadas ao fármaco, como a quantidade a administrar e o intervalo entre cada administração, para obter picos e vales do fármaco mais adequados ao paciente. A posologia final recomendada pelos SF é, então, transmitida ao clínico responsável pelo tratamento.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de observar como é realizada a monitorização terapêutica dos fármacos, sendo que pude acompanhar especificamente a monitorização terapêutica da vancomicina.

## **9. Acompanhamento da visita**

Nos últimos anos, o papel do farmacêutico dentro dos hospitais tem passado por uma significativa evolução. Atualmente, os farmacêuticos têm sido cada vez mais integrados em equipas multidisciplinares de profissionais de saúde, o que proporciona uma melhoria nos cuidados oferecidos pelos diferentes serviços do hospital.

No contexto de doentes crónicos e polimedicados, a atuação farmacêutica torna-se indispensável para a otimização terapêutica. O acompanhamento próximo desses doentes permite uma avaliação detalhada da farmacoterapia utilizada, identificando potenciais interações medicamentosas, ajustando posologias e garantindo uma terapêutica segura e eficaz.

Dentro dessa perspectiva, a presença do farmacêutico nas visitas clínicas, como ocorre no HNSA, desempenha um papel crucial. Além de contribuir com o seu conhecimento especializado sobre medicamentos, o farmacêutico pode colaborar na identificação de soluções terapêuticas mais adequadas para cada paciente, promovendo uma abordagem integral e personalizada no tratamento.

Durante o meu estágio, pude vivenciar esse novo cenário em que os farmacêuticos desempenham um papel ativo nas equipas de saúde, proporcionando um cuidado mais completo e atento às necessidades individuais dos pacientes. A integração nas equipas multidisciplinares foi uma experiência enriquecedora, que ressalta a importância crescente da atuação farmacêutica na otimização da terapêutica hospitalar.

## 10. Gestão do risco de medicamentos

O objetivo da gestão do risco de medicamentos é aprimorar a segurança dos fármacos que exigem maior cuidado, assegurando uma gestão adequada para evitar erros de administração.

No que diz respeito a medicamentos fotossensíveis, medidas específicas são implementadas para protegê-los da luz. Cada medicamento é individualmente revestido para evitar a exposição à luz, e também são aplicados rótulos de cor ou revestimentos nas áreas de armazenamento para indicar sua sensibilidade à luz.

Quando um mesmo fármaco está disponível em diferentes dosagens, é essencial utilizar cores identificativas para cada uma delas, a fim de evitar confusões. Tradicionalmente, as dosagens mais elevadas são representadas pela cor vermelha, as dosagens intermédias pela cor amarela e as dosagens mais baixas pela cor verde.

Além disso, os medicamentos de alto risco para o paciente são sinalizados com o "sinal de perigo". Isso é aplicado a fármacos como eletrólitos e soluções concentradas, que devem ser armazenados em armários fechados e separados dos demais medicamentos para evitar erros na administração.

Outra medida importante é a sinalização dos medicamentos com embalagens idênticas. Nesses casos, é utilizado o símbolo "STOP" para alertar sobre a necessidade de atenção extra quando esses medicamentos estão próximos uns dos outros.

No que se refere aos medicamentos com denominações semelhantes (*look-alike, sound alike* - LASA), são adotadas alterações gráficas na escrita para diferenciá-los. A utilização de letras maiúsculas e sublinhado na denominação ajuda a evitar confusões e erros na identificação dos medicamentos.

Essas estratégias e precauções são parte fundamental da gestão do risco de medicamentos, garantindo que sejam tomadas medidas preventivas para proteger a segurança do paciente e minimizar erros de administração

## **11. Comissões técnicas**

As comissões técnicas são grupos de especialistas com conhecimentos e experiência relevantes nas suas respectivas áreas, que prestam apoio e aconselhamento ao Conselho de Administração do hospital. Essas comissões desempenham um papel crucial na garantia da qualidade dos serviços prestados nos diferentes setores hospitalares.

Dentre as várias comissões existentes, três delas são obrigadas a contar com a presença de um farmacêutico nas suas equipas, nomeadamente: a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), a Comissão de Ética para a Saúde (CES) e a Comissão de Controlo de Infecção (CCI).

A Comissão de Farmácia e Terapêutica é responsável por analisar questões relacionadas ao uso adequado de medicamentos e terapias, garantindo a segurança e a eficácia dos tratamentos médicos.

A Comissão de Ética para a Saúde da Unidade Local de Saúde-Guarda, E.P.E. (CES da ULSG), é orientada pelo Decreto Lei n.º 80/2018, de 15 de Outubro, que define as características e competências das Comissões de Ética para a Saúde. A principal missão desta é contribuir para a observância dos princípios da Ética e Bioética em toda a atividade da unidade de saúde, quer na prestação de cuidados de saúde, quer na realização de investigação clínica (28).

O Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecção e de Resistências aos Antimicrobianos (PPCIRA) Os objetivos gerais deste programa são: redução da taxa de infeção associada aos cuidados de saúde, a promoção do uso correto de antimicrobianos e a diminuição da taxa de microrganismos com resistência a antimicrobianos.

Embora existam várias outras comissões no Hospital com diferentes responsabilidades e objetivos específicos, neste relatório focaremos nas duas primeiras mencionadas acima, devido à sua importância e à obrigatoriedade da participação de um farmacêutico nas suas equipas.

### **11.1 Comissão de Farmácia e Terapêutica**

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) foi criada no ambiente hospitalar com o propósito de elevar a precisão e a segurança na distribuição de medicamentos, além de procurar maior sustentabilidade nas despesas relacionadas às terapêuticas. Os seus objetivos centrais são a otimização dos custos por meio do uso racional de medicamentos, a padronização dos critérios de seleção dos fármacos utilizados no hospital e a garantia da eficácia dos tratamentos disponibilizados.

Conforme estabelecido pelo Despacho nº 2325/2017 de março de 2017, a CFT deve ser constituída por três médicos e três farmacêuticos, além de um elemento administrativo, um representante da logística hospitalar e um gestor da área da saúde. Eventualmente, outros membros consultivos ou executivos também podem ser incluídos. A CFT é presidida pelo

Diretor Clínico e sua composição é nomeada por esse diretor, sujeita à aprovação do Conselho de Administração (27).

A atuação da CFT visa a ser a ponte entre os Serviços Clínicos e os SF, através da elaboração de protocolos terapêuticos e divulgação de diretrizes clínicas. A comissão emite pareceres sobre a terapêutica de pacientes e propõe eventuais correções. A CFT também contribui para a implementação de procedimentos de informação e formação contínua dos profissionais de saúde do hospital (27).

Um dos papéis cruciais da CFT é elaborar e manter atualizado o guia fármaco-terapêutico de medicamentos aprovados no hospital, além de garantir a adesão ao mesmo. A comissão também emite pareceres e relatórios sobre quaisquer medicamentos a serem incluídos ou excluídos do guia. Caso haja pareceres relacionados a medicamentos fora do Formulário Nacional de Medicamentos (FNM), esses são enviados trimestralmente ao INFARMED (27).

A CFT revisa periodicamente os custos da terapêutica, associados a cada serviço hospitalar, e desenvolve listas de medicamentos essenciais que devem estar disponíveis obrigatoriamente em diversos SC (27).

Além disso, a CFT desempenha um papel crucial no estímulo à realização de estudos clínicos, na implementação de sistemas de farmacovigilância ativa para detecção de possíveis reações adversas e erros de medicação, bem como na monitorização de novos tratamentos em andamento. Qualquer problema relacionado à prescrição de medicamentos é comunicado à Direção do Hospital (27).

## **11.2 Comissão de Ética para a Saúde**

A Comissão de Ética para a Saúde (CES) é regulamentada pelo Decreto-Lei n.º 80/2018 de 15 de outubro, além de seguir códigos deontológicos, *guidelines* de boas práticas clínicas e epidemiológicas, legislação e regulamentação. O propósito é atuar como órgão de apoio técnico do Conselho de Administração em serviços de saúde pública e unidades privadas de saúde, garantindo a observação dos padrões éticos na prática das ciências médicas e protegendo a dignidade e integridade dos utentes (28).

A composição da CES é multidisciplinar, compreendendo um número ímpar de membros, tais como um médico, um enfermeiro, um farmacêutico, um assistente social, um jurista, um psicólogo e um teólogo (28).

As funções da CES abrangem a monitorização dos aspetos de segurança, notificação de qualquer acontecimento adverso grave e inesperado e a compilação trimestral desses eventos. A comissão também é responsável por garantir a revisão anual do regulamento interno e regulamento geral da investigação no hospital, bem como realizar auditorias em ensaios e estudos clínicos (28).

A Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), é um órgão independente que garante a proteção dos direitos e a segurança dos participantes em ensaios clínicos, podendo solicitar à Comissão de Ética para a Saúde que emita pareceres sobre ensaios clínicos, estudos clínicos com dispositivos médicos, ensaios de diagnóstico e terapêutica, e técnicas experimentais envolvendo seres humanos ou produtos biológicos humanos. A CES também realiza auditorias em ensaios e estudos clínicos, comunicando todas as não conformidades encontradas aos responsáveis pelo estudo (28).

## 12 Conclusões

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de abordar várias áreas dos serviços farmacêuticos, o que me permitiu conhecer as diversas funções de um farmacêutico hospitalar.

A cooperação entre os diferentes profissionais de saúde, dentro de uma equipa multidisciplinar, tornou-se uma realidade cada vez mais presente no papel do Farmacêutico Hospitalar. A maior interação entre os membros da equipa é um dos pontos fortes deste serviço. No entanto, o ponto menos positivo da minha experiência foi a duração reduzida do estágio, que foi apenas observacional.

Após os dois meses de formação, pude constatar que os Serviços Farmacêuticos têm duas funções principais. A primeira abrange todo o circuito do medicamento, desde a aquisição, receção, armazenamento, distribuição e dispensa. O foco da atividade farmacêutica é garantir que o medicamento chegue ao utente com qualidade, eficácia e segurança.

A segunda função envolve a participação do farmacêutico na equipa de profissionais de saúde, contribuindo significativamente para a qualidade dos serviços prestados ao utente. Isso é evidente na validação farmacêutica, na procura ativa de informações para a equipa médica e de enfermagem e na resposta a questões levantadas por esses profissionais no contexto dos cuidados ao utente, o que chamamos de informação passiva. Além disso, as intervenções farmacêuticas ocorrem quando um farmacêutico sugere uma alteração a uma prescrição médica. Durante o meu estágio, percebi que é de extrema importância para o bom funcionamento do hospital ter farmacêuticos competentes na área da informação, garantindo, assim, uma terapêutica segura e eficaz ao paciente.

Sinto que a experiência me forneceu uma base sólida para enfrentar o futuro, independentemente de seguir ou não a área da Farmácia Hospitalar. Considero muito relevante a passagem pelo estágio, pois, embora seja uma escolha opcional, permite-nos conhecer uma realidade completamente diferente da farmácia comunitária.

Por fim, gostaria de agradecer a hospitalidade e amabilidade de todos os profissionais do SF do HNSA e do HSM. Especialmente, quero expressar o meu agradecimento à Dra. Carmo Teixeira que me transmitiu conhecimentos, apresentou a Farmácia Hospitalar e me permitiu colaborar nas suas atividades, tornando o estágio uma experiência muito enriquecedora e agradável.

## 13 Referências Bibliográficas

- 1-Manual de farmácia hospitalar, 2005
- 2-Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962
- 3-Decreto-Lei n.º 111-B/2017, de 31 de agosto de 2017
- 4-Catálogo eletrónico compras na saúde, serviços partilhados do ministério da saúde acedido a 20 de julho
- 5-Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro de 1993.
- 6-Decreto-Lei n.º 8/2019 de 1 de fevereiro de 2019
- 7-[https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/autorizacao\\_de\\_utilizacao\\_especial](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/autorizacao_de_utilizacao_especial) acedido a 20 de julho de 2023
- 8-Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto de 2006.
- 9-Deliberação n.º 105/CA/2007 de 1 de março de 2007
- 10-Norma 020/2014 de 30 dezembro de 2014
- 11-Norma 014/2015 de 6 de agosto de 2015
- 12-Manual de boas práticas de farmácia hospitalar, conselho do colégio de especialidade de farmácia hospitalar
- 13-Portaria n.º 210/2018, de 27 de março de 2018
- 14- Portaria n.º 48/2016, de 22 de março de 2016
- 15-Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro de 2000
- 16-Neurociência do uso e da dependência de substâncias psicoativas, organização mundial de saúde 2004
- 17-Decreto lei n.º 9/2023 de 1 de fevereiro de 2023
- 18-Portaria n.º 981/98, de 8 de junho de 1998
- 19-Manual de nutrição artificial, ordem dos farmacêuticos, conselho do colégio de especialidade em farmácia hospitalar

- 20-Manual de preparação de citotóxicos, ordem dos farmacêuticos, novembro de 2013
- 21-Decreto-lei n.º 95/2004, de 22 de abril de 2004 .
- 22-Portaria nº594/2004, de 2 de junho de 2004 ,
- 23-<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia> acedido a 31 de julho de 2023
- 24-<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> acedido a 31 de julho de 2023
- 25-Decreto-lei n.º 95/2004, de 22 de abril de 2004 .repetido, igual ao 21
- 26-Portaria nº594/2004, de 2 de junho de 2004, repetido igual ao 22
- 27-Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março de 2017
- 28-Decreto-Lei n.º 80/2018 de 15 de outubro de 2018



## **Capítulo 3– Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária**



# 1.Introdução

De entre as diversas áreas abrangidas pelas Ciências Farmacêuticas (CF), a Farmácia Comunitária (FC) continua a ser a mais visível para a população e a que absorve uma maior percentagem dos farmacêuticos (1).

Sendo um espaço de saúde, onde há contacto próximo e familiar com a população, a FC assume um papel determinante nos cuidados de saúde de primeira linha, destacando-se as dinâmicas no âmbito da promoção de saúde e do uso responsável do medicamento.

Nesta linha de pensamento, o Farmacêutico Comunitário assume responsabilidades e apresenta um leque de competências que o diferenciam e capacitam, nomeadamente, a cedência e indicação de medicamentos e outros produtos de saúde, a revisão da terapêutica e o seguimento farmacoterapêutico, a farmacovigilância (2).

Os objetivos deste estágio passam por, em primeira instância, desenvolver a definição do exercício da profissão farmacêutica e de todos os atos que constituem o ato farmacêutico, desenvolver competências de comunicação com o utente, construir uma entidade profissional que respeite a conduta ética da profissão, desenvolver *soft-skills* e dinâmicas de trabalho, mas sobretudo efetivar todo o conhecimento adquirido ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) em contexto profissional e prático.

O meu estágio realizou-se de 26 de abril a 19 de julho, na Farmácia Moderna (FM), situada no concelho da Guarda, sob a orientação da Diretora Técnica Dr<sup>a</sup>. Ana Raquel Sá Morais Videira Lopes Andrade.

O presente relatório perspetiva descrever a minha experiência profissionalizante na área de FC, assim como, evidenciar as competências adquiridas neste estágio e nesta farmácia.

## **2. Organização da farmácia**

### **2.1 Localização e caracterização dos utentes**

A FM situa-se na Avenida de São Miguel, localizada na cidade da Guarda. Esta usufrui de uma excelente localização, perto de serviços e das principais artérias de saída e entrada na cidade.

O horário de funcionamento é de segunda a sábado das 8:30h às 22h, sendo que o dia de serviço e o domingo de serviço é distribuído de forma alternada entre as 10 farmácias da cidade da Guarda (incluindo a FM). Deste modo, é respeitado o período mínimo de funcionamento semanal de 44 horas estabelecido pelo ponto 1 do artigo 2º da Portaria nº 277/2012, de 12 de setembro (3).

No que concerne a caracterização dos utentes da farmácia esta é heterogénea quanto à faixa etária, patologias apresentadas, condições económicas e nível de formação. Esta diversidade deve-se à localização e ao horário da FM, contudo apesar de ter muitos utentes de passagem, a maioria dos utentes tinha ficha na farmácia.

Apesar da diversidade mencionada é possível detetar padrões. Ao longo do dia a distribuição por faixa etária vai-se alterando, sendo que no final da manhã e início de tarde a população é geralmente idosa e polimedicada, e ao final da tarde a população constitui-se por adultos e jovens adultos. Durante o dia uma grande parte dos atendimentos prendem-se com condições crónicas, contrariamente, ao período da noite que se verifica episódios de urgência.

Durante o decorrer do estágio tive a oportunidade de realizar diferentes horários, e inclusive estagiar pontualmente aos sábados e domingos. O que me permitiu ter uma visão mais real do mercado de trabalho e adotar estratégias de gestão pessoal. Paralelamente, devido ao facto de ser uma farmácia com bastante afluência, consegui contactar com populações-alvo distintas e adaptar o discurso consoante as necessidades.

### **2.2 Espaço Exterior**

No exterior da FM podemos encontrar, de forma visível, o nome da diretora técnica (DT), o horário de funcionamento e as escalas de turnos das farmácias do município. A farmácia está sinalizada com uma cruz verde luminosa, assim como um *banner* com a identificação de “Farmácia” e o respetivo nome. Importa ainda referir que o acesso à farmácia é facilitado, não existindo escadas ou outro obstáculo que obstrua a entrada (4).

A FM tem duas fachadas, sendo que uma dá acesso à porta de serviço do pessoal e a outra corresponde à entrada principal da farmácia. Em ambas as fachadas encontramos montras, onde se encontra informação para os utentes e produtos existentes na farmácia, que são selecionados mediante a campanha promocional que esteja a decorrer.

Existe ainda um postigo para dispensa de medicamentos quando a FM está de serviço, no período noturno.

## 2.3 Espaço Interior

O espaço interior da FM é um espaço amplo, organizado e funcional que permite realizar um atendimento apropriado aos seus utentes. As instalações interiores são ventiladas e iluminadas, estando protegidas da luz solar direta com controle da temperatura e humidade (2).

A FM é uma farmácia de grande dimensão que se divide em dois pisos que compreendem diversas áreas e gabinetes idealizados para suprir diversas necessidades da população, cumprindo os requisitos obrigatórios por lei relativamente às áreas mínimas de uma farmácia (5). Deste modo, podemos encontrar no primeiro piso as seguintes áreas:

- Área de atendimento ao público: é a maior área da FM, sendo constituída por 10 balcões de atendimento. Atrás destes, encontram-se os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) agrupados pelas afeções mais comuns a cada sistema, os medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF) e produtos de venda livre, os produtos de higiene oral, os produtos de dermocosmética, os produtos de puericultura, os produtos veterinários, os produtos capilares e os suplementos alimentares. Durante o período do meu estágio curricular, foi dado destaque à apresentação de produtos solares, repelentes de insetos e produtos para o tratamento de picadas de insetos devido à estação sazonal.
- Armazém de medicamentos: a fim de facilitar a utilização diária, este espaço está dividido em duas zonas, uma zona onde estão armazenados os medicamentos genéricos (MG) e uma outra onde se encontram os MSRM de marca comercial e os termolabéis.
- Gabinete de apoio ao utente: este espaço é dedicado aos utentes que necessitem expor uma situação num ambiente mais privado e à prestação de serviços farmacêuticos conforme previsto na Portaria n.01429/2007, de 2 de novembro de 2007 - “Serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias”. Entre estes serviços destacar a determinação e avaliação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (colesterol total, glicémia arterial e pressão arterial), administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e medicamentos injetáveis, tratamento de feridas e consultas de podologia ministradas por profissional externo à farmácia (6).
- Área de *backoffice* destinada ao tratamento de receituário: local de conferência do receituário e de encomendas diárias.
- Área dos excedentes: local de armazenamento dividido por categorias de produtos

- Área de receção de encomendas: local onde se efetua a receção de encomendas, devoluções e outros procedimentos.
- Copa: área reservada aos funcionários.
- Wc para utentes.

No segundo piso do edifício, podemos encontrar as seguintes áreas:

- Armazém
- Escritório da Diretora Técnica: local destinados a reuniões e ao armazenamento dos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes.
- Gabinetes
- Laboratório: local destinado à preparação de medicamentos manipulados, ao armazenamento de matérias-primas e material necessário à sua preparação.

## **2.4 Recursos Humanos**

A equipa da FM apresenta um perfil dinâmico e proativo, sendo constituída por seis farmacêuticos, sete técnicos de farmácia, uma administrativa e uma auxiliar de limpeza, cumprindo o disposto no Decreto-Lei no 307/2007, alterado pelo Decreto-Lei n.o 171/2012, de 1 de agosto (4)(7). Como a FM pertence ao grupo Videira Lopes-Saúde, SGPS,SA, do qual ainda fazem parte mais três farmácias, tive a oportunidade de contactar com as restantes equipas por via telefónica sempre que foi necessário.

No que diz respeito à atribuição de tarefas e obrigações, cada membro da equipa é encarregado de uma função específica ou de uma categoria de produtos, a fim de manter uma atualização constante e uma distribuição equitativa das responsabilidades. É importante destacar que, de acordo com o Decreto mencionado anteriormente, a diretora técnica assume não apenas as responsabilidades típicas de um farmacêutico, mas também a responsabilidade por todas as atos farmacêuticos realizados na farmácia. Além disso, garante as condições de higiene e segurança tanto da farmácia quanto dos seus funcionários, bem como assegura a conformidade com os princípios éticos da profissão farmacêutica.

## **2.5 Sistemas Informáticos**

Os recursos informáticos assumem particular importância na eficiência e qualidade de cada atendimento, permitindo a otimização de recursos e tempo.

O sistema informático utilizado na FM é o *4 Digital Care*®. Este *software* é bastante interativo e intuitivo, o que permite uma rápida aprendizagem das funcionalidades essenciais ao quotidiano na farmácia.

Das oitos secções disponíveis no menu principal, deixo de seguida as que mais explorei e utilizei no decorrer do estágio:

- POS- esta secção abrange todas as funcionalidades relacionadas com o atendimento ao público, reservas de clientes e pagamentos. Adicionalmente, o *interface* disponibiliza informação útil como o *stock*, o prazo de validade, o histórico e evolução de vendas, e um atalho para o resumo das características do medicamento do INFARMED e folheto informativo.
- *Stocks*- esta secção permite a gestão de produtos, desde a impressão de etiquetas, controlo de validades, encomendas, devoluções, movimentos de *stock* e inventários;
- Clientes- nesta secção é possível criar e consultar as fichas de cliente, bem como, gerir as reservas e regularizações. Esta é uma das funcionalidades mais convenientes do sistema, uma vez que, com a criação da ficha de cliente, fica registada no histórico toda a informação sobre a dispensa de medicamentos e produtos a cada cliente. Este histórico é uma ferramenta de apoio ao acompanhamento farmacoterapêutico de utentes, possibilitando a consulta dos laboratórios da medicação habitual, o acompanhamento de um tratamento prolongado ou observações pertinentes.
- Fornecedores- esta secção é dedicada à consulta das contas correntes, integração de faturas e regularizações;

## **2.6 Documentos Científicos e Fontes de Informação**

Na prática da sua atividade, o farmacêutico deverá aceder de forma rápida a fontes de informação fidedignas sobre o seu objeto de estudo, pelo que se torna necessária a existência de uma biblioteca atualizada e organizada na farmácia.

Segundo o Manual de Boas Práticas Farmacêuticas, o farmacêutico deve ter ao seu dispor, em moldes físicos ou eletrónicos, informações sobre a utilização de medicamentos, desde indicações, interações, contraindicações, precauções e posologias, sendo obrigatórias a Farmacopeia Portuguesa e o Prontuário Terapêutico (3).

Para além das fontes supramencionadas, na FM acedia-se a circulares informativas disponibilizadas pela Associação de Farmácias de Portugal (AFP), pelo Infarmed, pela Ordem dos Farmacêuticos (OF) e pelo boletim do Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos.

No decorrer do estágio, recorri ao Resumo das Características do Medicamento (RCM), através da opção "informação científica" disponível no sistema informático em contexto de atendimento.

Por fim, importa referir que as visitas dos delegados de informação médica permitiam uma atualização mais pormenorizada sobre um produto específico, o que se traduzia num aconselhamento mais completo.

### **3. Medicamentos e outros produtos de saúde**

Segundo o terceiro artigo do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, medicamento é definido como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (8).

De forma complementar, as farmácias estão autorizadas a dispensar outros produtos de saúde, nomeadamente, substâncias medicamentosas, medicamentos e produtos veterinários, medicamentos e produtos homeopáticos, produtos naturais, dispositivos médicos, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial, produtos fitofarmacêuticos, produtos cosméticos e de higiene corporal, artigos de puericultura, e produtos de conforto (4)(7)(9).

Existem ainda medicamentos sujeitos a legislação específica e controlo especial, os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes (MEP), que são legislados pelo Decreto-Lei n.º 15/93, 22 de janeiro (10).

Durante o meu estágio na FM pude constatar a grande variedade de medicamentos e outros produtos de saúde existentes na farmácia. Por este motivo, tive o cuidado de estar familiarizada com os diversos produtos e definições, de modo a compreender o enquadramento legal destas substâncias e transmitir toda a informação correta e necessária aos utentes.

## **4. Aprovisionamento e Armazenamento**

A gestão e aprovisionamento dos produtos assume um papel de elevada importância quer na sustentabilidade e rentabilidade da farmácia e no fornecimento de produtos de saúde aos utentes.

No início do meu estágio, dediquei mais tempo à área das encomendas, a fim de me familiarizar com a rotina da farmácia, os produtos, os nomes comerciais, os locais de armazenamento e os princípios básicos de gestão da FM.

### **4.1 Seleção de fornecedores e aquisição**

Tendo por base o artigo 340 do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, as farmácias podem adquirir medicamentos a fabricantes e distribuidores grossistas autorizados pelo INFARMED (4).

A escolha dos fornecedores é regulada por um conjunto de critérios, nomeadamente, o preço de venda à farmácia (PVF), a disponibilidade dos medicamentos na quantidade solicitada, os descontos e condições de pagamento, a pontualidade e a frequência de entrega das encomendas, a política de devolução de produtos, entre outros.

No caso da FM, os principais fornecedores são a Cooprofar e a Alliance Healthcare, sendo realizadas duas encomendas diárias com horários definidos de encomenda e entrega. A principal vantagem de trabalhar com mais de um fornecedor é assegurar a entrega de determinado produto caso este se encontre esgotado num fornecedor.

### **4.2 Encomendas**

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de contactar com 4 tipos de encomendas, nomeadamente, encomendas diárias, encomendas diretas, encomendas instantâneas e encomendas pelo projeto “Via Verde do Medicamento”.

As encomendas diárias realizam-se 2 vezes por dia (no final da manhã e da tarde) através do *4 Digital Care*®. O sistema gera automaticamente uma proposta de encomenda com base na parametrização da ficha de cada produto, como por exemplo, o *stock* máximo e mínimo definido. Posteriormente, esta proposta de encomenda é analisada e aprovada pelo farmacêutico destacado para esta função, que tem em consideração o perfil de venda do artigo nos últimos meses, o preço de venda ao público (PVP), os descontos aplicados e a quantidade requerida.

A FM realiza também encomendas diretas a laboratórios através do contacto com os delegados, o que permite usufruir de promoções, descontos e políticas de devolução mais flexíveis. A maior contrapartida deste tipo de encomenda é o tempo de espera e o maior investimento efetuado. Os produtos de puericultura, de uso veterinário, de ortopedia e de cosmética são habitualmente encomendados por esta via.

As encomendas instantâneas são tipicamente realizadas quando o utente necessita de um produto que a farmácia não tem no seu *stock*. Nestas situações, a encomenda pode ser efetuada por um atalho existente no menu de atendimento do software ou contactando o fornecedor por via telefónica ou pela internet. Adicionalmente, era criada uma reserva para o produto associada à ficha do utente em questão.

A “Via Verde do Medicamento” é um projeto excepcional que visa melhorar o acesso a determinados medicamentos. A farmácia pode utilizar esta via quando não possui *stock* do medicamento solicitado, sendo ativada mediante receita médica válida. De referir que, os medicamentos integrados neste protocolo devem ser entregues às farmácias no tempo máximo de 12 horas após encomenda por esta via. Exemplos desses medicamentos, são: Symbicort®, Atrovent Unidose®, Lovenox®, entre outros. (11) (12).

No decorrer do meu estágio, deparei-me com situações em que o produto estava esgotado no fornecedor, pelo que contactava as farmácias pertencentes ao grupo Videira Lopes-Saúde, de modo a tentar solucionar o problema e satisfazer as necessidades do utente.

Por último, reforçar a importância que a gestão de *stocks* representa na sustentabilidade da farmácia e na supressão das necessidades da comunidade. A procura de produtos é influenciada pelos meios de comunicação, sazonalidade e hábitos de consumo e prescrição.

### **4.3 Receção de Encomendas**

Como referi anteriormente, as primeiras semanas de estágio incidiram nesta tarefa, de forma a me familiarizar com as formas farmacêuticas, os nomes comerciais e a rotina da farmácia. A receção de encomendas é um processo que requer concentração e organização, além de ser crucial para evitar diferenças de *stock* real e informático.

A FM recebe as encomendas em contentores de plásticos devidamente selados e identificados pelos diferentes fornecedores, sendo que para cada encomenda é anexada uma fatura ou guia de remessa, nas quais se encontram discriminados os produtos pedidos e enviados, quantidade, bonificações, PVP (exceto para produtos ou MNSRM), Preço de Venda à Farmácia (PVF), Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) e total da fatura.

O primeiro passo da conferência é identificar os contentores que transportam medicamentos termolábeis, como por exemplo as insulinas, sendo conferidos através do sistema informático (SI) e posteriormente armazenados no frigorífico (entre 2-8°C).

O processo de receção inicia-se por abrir o menu “Receção de Encomendas” no SI, e de seguida, seleccionar o fornecedor, verificando se o número de encomenda consta na lista do SI, caso exista essa encomenda é importada. Independentemente de se importar ou não a lista, é dada a entrada dos produtos/medicamentos através da leitura ótica do código de barras de cada um, sendo conferida a quantidade faturada e recebida, o PVP e PVF. Adicionalmente, é atualizado o prazo de validade de cada produto caso este seja inferior à data do produto em *stock* ou se o

*stock* estiver a zero. Durante o registo é ainda verificado o estado de conservação das embalagens.

Antes de finalizar a receção, verificam-se os valores do IVA a 6%, 13% ou 23%, e é confirmado se o preço total corresponde ao assinalado na fatura. Por fim coloca-se o número de fatura e a data da encomenda. Caso um dos produtos/medicamentos rececionados corresponda a uma reserva, aparece uma janela indicativa da reserva com o nome do utente, o contacto e a quantidade reserva. No final, os talões de reserva são impressos e colocados juntamente com a medicação.

Importa ainda referir que no caso dos psicotrópicos e estupefacientes há procedimentos normalizados que auxiliam o seu controlo legal, assim no momento da receção é tirada fotocópia à fatura original e sublinhado estes medicamentos no documento, sendo posteriormente guardados no escritório da DT (como exemplo, metilfenidato 27 mg comprimidos de libertação prolongada, Concerta ®; Tapentadol 50 mg, comprimidos de libertação prolongada Palexia ®).

#### **4.4 Gestão de Stocks**

Uma eficaz gestão de *stocks* contribui para a sustentabilidade da farmácia, e otimização do ato de dispensa, poupando tempo e recursos. Pelo que, uma análise cuidada dos produtos a adquirir torna-se essencial.

Existem inúmeros fatores a considerar na seleção e aquisição de produtos, desde o histórico de vendas do produto, o espaço de armazenamento disponível, a oferta e condições do produto, a ocorrência de campanhas promocionais e *marketing* farmacêutico, a sazonalidade entre outros. Adicionalmente, o sistema informático torna-se uma ferramenta útil na gestão de *stocks*, pois permite definir o *stock* mínimo e máximo na ficha de produto, sinalizando um determinado produto nas faltas quando este atinge o *stock* mínimo, por exemplo. O objetivo passa por evitar potenciais ruturas e desperdício de capital em *stock* estagnado e sem saída na farmácia.

Durante o meu estágio pude acompanhar este processo e perceber o racional base desta gestão. A seleção e aquisição contínua de *stocks* varia consoante o perfil e particularidades de cada farmácia, sendo crucial analisar estas variantes e ir ajustando consoante a necessidade. A título de exemplo, recorde um atendimento em que um utente ostomizado trocou o modelo de sacos que utilizava para uma referência que habitualmente não constava do *stock* da farmácia, ao alterar o *stock* mínimo e máximo na ficha do produto garanti que teríamos pelo menos uma embalagem na farmácia (salvo rutura de *stock*), e assim suprir as necessidades do nosso utente.

#### **4.5 Reclamações e Devoluções**

Existem uma série de razões para que ocorra devolução de um produto rececionado, nomeadamente:

- Não conformidade com o produto;
- Produto com embalagem danificada;

- Não conformidade com a encomenda;
- Produto encomendado por engano;
- Produto com preço de faturação superior ao esperado;
- Quantidade rececionada diferente da quantidade faturada;
- Produtos com prazo de validade próximos do término;
- Pedido de recolha por parte das Autoridades.

O procedimento passa por criar uma nota de devolução através do SI, na qual é identificado o fornecedor, a designação do produto, a data, o preço de custo, o IVA e o motivo de devolução. Seguidamente, é emitida a nota de devolução em triplicado, que deverá ser datada, assinada pelo responsável da devolução e carimbada. As folhas originais e duplicada seguem com o produto em contentores e o triplicado é guardado numa capa destinada a este efeito.

Após envio da nota de devolução, esta poderá ser deferida ou indeferida. Caso seja deferida, a regularização pode ser efetuada através de nota de crédito ou envio de um novo produto. Pelo contrário, caso seja indeferida o produto passa a ser denominado “quebra”. No final do ano é compilada uma listagem do valor de quebra e enviada para a contabilidade para ser dedutível em IVA.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de realizar devoluções de alguns produtos. Geralmente, os motivos das devoluções foram embalagens danificadas e produtos com prazos de validade próximos do seu término.

## **4.6 Marcação de Preços**

A definição dos preços e das margens legais para medicamentos é uma prática regulamentada. O Preço de Venda ao Público (PVP) é estabelecido como o preço máximo pelo qual os medicamentos podem ser vendidos ao público. Este preço é calculado considerando o Preço de Venda ao Armazenista (PVA), as margens de lucro do distribuidor grossista e retalhista, a taxa de comercialização de medicamentos e o Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) (13).

O INFARMED I.P. tem a competência de regular e autorizar os preços dos medicamentos que são comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) de acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 20/2013 de 14 de fevereiro. Por isso, o PVP desses produtos é impresso nas embalagens (13) (14).

A Portaria n.º 195-C/2015 de 30 de junho, com alterações posteriores, estabelece o procedimento para determinar os preços de medicamentos que não requerem receita médica (MNSRM) e medicamentos que requerem receita médica (MSRM), bem como as margens máximas de lucro que podem ser aplicadas a eles.[42]Quando não há produtos farmacêuticos idênticos ou substancialmente semelhantes, pode-se recorrer aos preços praticados em países de referência, de acordo com a Portaria n.º 405-A/2019, de 20 de dezembro (15).

Os preços dos produtos de venda livre são determinados pelas farmácias, considerando fatores como o IVA, a margem de lucro esperada e a concorrência de mercado possível.

## 4.7 Armazenamento

Após receção das encomendas, os produtos são armazenados nos locais destinados, de modo a garantir a correta conservação destes. Tendo em consideração, que nem todos os produtos apresentam a mesma estabilidade físico-química, é prioritário respeitar as condições de armazenamento específicas. A título de exemplo, os produtos termolábeis (como insulinas, vacinas, alguns colírios e pomadas oftálmicas entre outros) são armazenados no frigorífico por ordem alfabética, garantindo a monitorização da temperatura do frigorífico através da utilização de um termohigrómetro.

Importa referir que o processo de armazenamento é baseado em dois princípios: pelo princípio de “*First-In, First-Out*” (FIFO), que determina que deve ser dispensado em primeiro lugar o produto já existente na farmácia quando as validades são as mesmas e pelo princípio de “*First-Expire, First-Out*” (FEFO), ou seja, os produtos com validade mais curta são dispensados em primeiro lugar.

Deste modo, aquando do armazenamento dos produtos, quer seja no compacto quer seja no local de excedentes, os produtos são armazenados por ordem alfabética do nome comercial ou da Denominação Comum Internacional (DCI), sendo arrumados por ordem crescente da dosagem, tamanho da embalagem e prazo de validade. Adicionalmente, os medicamentos de marca encontram-se separados por forma farmacêutica: comprimidos, xaropes, óvulos, supositórios, gotas, colírios, inaladores, injetáveis, pomadas/cremes,saquetas e ampolas. Os medicamentos de uso veterinário (MUV) são armazenados numa gaveta específica no compacto e são arrumados pelos mesmos princípios. Os medicamentos genéricos estão arrumados numa prateleira à parte.

Como referido anteriormente, os MEP são armazenados no gabinete da DT por questões de segurança.

Por outro lado, os MNSRM são arrumados nos lineares existentes atrás dos balcões de atendimento, sendo arrumados por categorias que variam consoante a época sazonal e as patologias mais comuns. Também para estes produtos os princípios enunciados são aplicados.

Por fim, as reservas pagas e não pagas são arrumadas na gaveta correspondente. Após criação da reserva, o SI gera um automaticamente um “número de reserva”, sendo considerado o último dígito deste número para arrumar a reserva numa das gavetas numeradas de 0 a 9 do compacto.

Durante o meu estágio, percebi o impacto do armazenamento de produtos no funcionamento da farmácia, isto porque, a otimização dos processos de *backoffice* traduz-se no ganho de tempo disponível para o atendimento ao utente.

## **4.8 Gestão de Prazos de Validade**

O controlo sistemático do prazo de validade do *stock* existente na farmácia é um processo fundamental para garantir a qualidade, eficácia e segurança dos produtos, evitando assim a dispensa de medicamentos cuja validade termine antes ou durante a utilização dos mesmos.

A receção diária de encomendas obriga a uma atualização constante dos prazos de validade dos produtos rececionados através da confirmação da data impressa nas cartonagens dos produtos e o registado no SI. Adicionalmente, é emitida uma listagem trimestral que discrimina todos os produtos com validade inferior a 3 meses à data de emissão da mesma. De seguida, é verificado cada produto e confirmado o prazo de validade do *stock* físico, e caso haja alguma discrepância a informação é corrigida na ficha do produto no SI. Posto isto, os produtos que efetivamente apresentem validade coincidente com o intervalo definido são retirados das prateleiras e enviados aos fornecedores, de modo que estes últimos substituam o produto por um com maior prazo de validade ou realizam uma nota de crédito. Geralmente, os produtos que são comprados diretamente ao laboratório são recolhidos pelos delegados aquando da sua visita à farmácia.

No caso dos MNSRM que tenham validade superior a 3 meses, mas inferior a 6 meses são sinalizados, de modo a que a equipa tome conhecimento da prioridade de dispensa ou se crie campanhas pontuais que facilitem o escoamento do produto.

No decorrer do meu estágio pude participar neste processo, percebendo assim a importância real deste controlo, não obstante, tinha o cuidado de no ato de dispensa durante o atendimento verificar uma última vez as validades dos produtos cedidos.

## **4.9 Controlo de Temperatura e Humidade**

Segundo o Manual de Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) para Farmácia Comunitária, as farmácias devem respeitar as condições de conservação dos produtos farmacêuticos, nomeadamente no que respeita às exigências de iluminação, temperatura e humidade das zonas de armazenamento (2).

Neste sentido, e segundo as normas legais, a temperatura ambiente da farmácia deverá estar compreendida entre os 15°C e os 25°C e a humidade ser inferior a 55±5% e nos locais de armazenamento de produtos não deverá incidir luz solar direta. No que respeita, a temperatura dos frigoríficos esta deverá situar-se entre os 2°C e os 8°C, podendo ocorrer oscilações resultantes da abertura para armazenamento ou retirada de produtos. (16).

De modo a monitorizar estas constantes, a farmácia dispõe de 5 termohigrómetros, colocados em locais estratégicos, nomeadamente, um no laboratório, um na zona de armazenamento dos MSRM, um no frigorífico, um na zona de atendimento ao público e um último no armazém. Este aparelho possibilita o registo diário da temperatura e humidade sobre a forma de gráficos específicos. Os dados são descarregados para o computador e analisados pelo farmacêutico

responsável, sendo que na ocorrência de uma discrepância dos intervalos pré-estabelecidos esta terá de ser justificada. Por fim, os gráficos são impressos e arquivados num dossiê.

Considero que a monitorização destes parâmetros é fundamental para garantir a segurança de todos os produtos, pois salvaguardando a correta conservação destes últimos asseguramos a eficácia terapêutica.

#### **4.10 Gestão de Quebras**

No executar de serviços da farmácia, como a realização de testes antigénio Covid-19 ou avaliação de parâmetros bioquímicos pode ocorrer uso interno de determinados produtos, como máscaras, álcool-gel, algodão, luvas, álcool etílico ou pensos rápidos.

Por outro lado, podem ocorrer acidentes que levem ao dano de um produto, quer na sua receção e quer no armazenamento.

Por estes motivos, há necessidade de retirar os produtos do stock da farmácia, de modo a garantir a manutenção de stocks e uma correta gestão de recursos.

## 5. Interação Farmacêutico-Utente

### 5.1 Comunicação com o utente

O farmacêutico assume um papel de destaque no circuito dos cuidados de saúde prestados à população, isto porque, poderá ser o primeiro profissional ao qual as pessoas recorrem antes de se dirigirem a locais de saúde primários ou secundários e o último antes de iniciarem a terapêutica. Desta forma, o farmacêutico sendo profissional de saúde e o especialista do medicamento é regido por um código deontológico, zelando pelo bem-estar do utente e pela profissão farmacêutica.

Nesta linha de pensamento, e segundo o artigo 10º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos “a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança” (17).

Sendo uma profissão centrada do utente, a comunicação e personalização durante o atendimento são os pilares do atendimento ao balcão, bem como o cumprimento dos deveres éticos e técnicos abrangidos pela profissão. Deste modo, é dever do farmacêutico transmitir informação necessária para garantir o uso eficaz, seguro e racional da medicação, adaptando a linguagem e discurso ao nível socioeconómico e idade do utente.

No início do meu estágio observei os atendimentos dos diversos elementos da equipa da FM, verificando que um bom atendimento se baseia na proximidade estabelecida com o utente. Uma relação de confiança permite ao profissional incentivar o utente a expor as suas questões, a aderir à terapêutica aconselhada e a retomar à farmácia sempre que necessitar. Para além disso, constatei que há pontos-chave na comunicação verbal com o utente, nomeadamente, tratar o utente pelo próprio nome, realizar questões abertas que ajudam a estabelecer proximidade e por fim, colocar questões fechadas a fim de direcionar o rumo da conversa e obtermos respostas que auxiliem a validação e dispensa de medicamentos ou outros produtos. Por outro lado, é também importante apresentar uma postura não verbal confiante e profissional.

À medida que fui realizando mais atendimentos, a minha confiança e autonomia foram aumentando progressivamente, assim como a qualidade do aconselhamento prestado. Depois de familiarizada com o SI, recorri a muitas das suas funcionalidades, particularmente o histórico da ficha de cada utente pois consigo reunir informação que me ajudava a avaliar a avaliar se a dispensa de medicação ia de encontro às necessidades do utente ou se poderia existir alguma interação, o que se torna muito relevante em utentes polimedicados.

Confesso que ansiava por este contacto mais próximo com a população, e percebi na prática o quão desafiante é o papel do farmacêutico comunitário. Em cada atendimento esforcei-me por transmitir a informação mais relevante para o correto uso de medicamentos por via oral e por

escrito, ajustando o meu discurso às características de cada utente. No fim do atendimento, fazia um breve resumo para me certificar que a informação tinha sido clara e compreendida.

## **5.2 Farmacovigilância**

A farmacovigilância é um processo clínico envolvido no conceito global do uso racional do medicamento e define-se como “a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos” (2).

Em Portugal, o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) foi criado em 1992, sendo coordenado pelo INFARMED e almeja monitorizar a segurança dos medicamentos com autorização de introdução no mercado (AIM) através da recolha e avaliação das notificações de reações adversas a medicamentos (RAM). Em 2000, o sistema foi descentralizado em Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF), que visam aproximar os profissionais de saúde, bem como potenciar as capacidades técnico-científicas de todo o sistema através da notificação e avaliação de RAM na sua zona geográfica. Deste modo, pretende-se identificar potenciais riscos e implementar medidas de minimização destes, ao mesmo tempo que se cria um canal de comunicação com os profissionais de saúde e utentes (18).

Importa destacar o papel da farmácia comunitária neste processo clínico devido à maior proximidade com os utentes. Assim, o farmacêutico comunitário deverá notificar RAM que tenha conhecimento o mais rápido possível, através do portal de notificação disponível no site do INFARMED (19). Na notificação deverá ficar registada a seguinte informação:

- Sinais e sintomas da RAM;
- Duração da RAM;
- Gravidade e evolução;
- Relação dos sinais e sintomas com o medicamento;
- Medicamento suspeito;
- Data de início e de suspensão do medicamento;
- Lote e via de administração;
- Outros medicamentos concomitantes, incluindo os MNSRM

Nesta linha de pensamento, são passíveis de notificação todas as RAM e RAM graves, quer estejam ou não descritas pelo fabricante no resumo de características de medicamento (RCM).

No decorrer do meu estágio não presenciei nenhuma situação passível de notificação. Porém, a equipa da FM tem por prática habitual fazer acompanhamento e estar atenta para possíveis RAM, procedendo ao aconselhamento ou encaminhamento para o médico sempre que se justifique.

### 5.3 Medicamentos Fora de Uso

Nos últimos anos, as questões ambientais têm vindo a ganhar destaque e, conseqüentemente, há uma maior consciencialização de que o medicamento é também um resíduo com um local de descarte específico. Para dar resposta a esta necessidade, surge a VALORMED®, uma sociedade sem fins lucrativos que tem como responsabilidade a correta gestão dos resíduos de medicamentos de uso doméstico através do SIGREM (Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens de Medicamentos). A sua missão passa por desenvolver campanhas de sensibilização junto da população, implementar soluções para a gestão correta dos resíduos e introduzir processos que permitam uma gestão logística (20).

Um dos elementos-chave do sistema acima referido é a farmácia comunitária pois devido à sua proximidade com a população poderá sensibilizar a mesma para a problemática. Neste sentido, a FM é uma farmácia aderente ao programa e dispõe de dois contentores de recolha de resíduos de medicamentos de uso doméstico no piso o da farmácia, um junto aos balcões de atendimento e um na entrada da farmácia. Deste modo, os utentes poderão colocar nestes contentores medicamentos cujo prazo de validade tenha expirado ou que já não utilizam, cartonagens vazias, folhetos informativos, frascos, bisnagas, blisters, ampolas e acessórios utilizados na administração, como colheres, copos, seringas doseadoras, conta gotas. Uma vez cheios, os contentores são selados e registados no sistema informático através do número de série de cada contentor. Posteriormente, é emitido um talão pelo *software*, que identifica a farmácia e armazenista, o número do contentor e a data do registo, sendo necessário carimbar e assinar este documento. Por fim, os contentores são recolhidos na farmácia pelos distribuidores e encaminhados para um Centro de Triagem, onde são separados, reciclados ou incinerados (21).

Para além disso, toda a equipa é responsável por sensibilizar e esclarecer dúvidas dos utentes sobre o programa e sobre boas práticas de sustentabilidade ambiental.

Durante o meu estágio, verifiquei que muitos utentes já conheciam o programa e traziam regularmente os seus resíduos, contudo, tive oportunidade de informar alguns utentes sobre o programa. Por outro lado, constatei que existiam algumas dúvidas sobre o que não colocar nos contentores, nomeadamente, radiografias e seringas, visto que muitos utentes não tinham conhecimento desta informação.

Por várias vezes, tive a oportunidade de proceder à selagem dos contentores e registá-los no sistema informático.

Acho importante referir que considero esta ação de extrema importância, pois permite sensibilizar os utentes para a sustentabilidade ambiental e para a minimização da pegada ecológica.

## **6. Interação com a Indústria Farmacêutica**

### **6.1 Delegados de Informação Médica**

A relação entre as farmácias e a indústria farmacêutica torna-se vital para o bom funcionamento das primeiras. No decorrer do meu estágio, assisti a algumas visitas de delegados de informação médica, e observei a comunicação e interação estabelecida, quer na realização de encomendas diretas aos laboratórios e a discussão de condições que se tornam vantajosas a nível logístico e económico. Para além disso, os delegados de informação médica procuram ativamente junto dos farmacêuticos o *feedback* sobre os produtos e encontram-se disponíveis para esclarecer questões sobre os mesmos.

Gostaria de realçar que esta relação é necessária e o seu *outcome* vai influenciar em grande medida a sustentabilidade da farmácia.

### **6.2 Formação Científica**

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de participar numa sessão informativa presencial da Bioderma® e outra da Curaprox® relativamente aos novos lançamentos da gama da água micelar e da baby breathe easy chupeta, respetivamente.

Durante as sessões, foram abordados aspetos técnico-científicos, indicações e população alvo, bem como estratégias de *marketing* e *sell-out*.

Considero que estas sessões são oportunas, na medida em que, permitem a consolidação de conceitos e esclarecimento de dúvidas. Além de que, na prática diária possibilita a construção de um aconselhamento mais robusto e direcionado.

A minha experiência passou por estas 2 sessões, contudo sei que pontualmente a equipa da farmácia realiza formações dadas por diferentes laboratórios e sobre diferentes produtos.

## 7. Dispensa de Medicamentos

Segundo as BPP, a dispensa define-se como “o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos” (2).

O ato de dispensa é um dos mais importantes da atividade farmacêutica, isto porque, qualquer erro nesta fase poderá comprometer a segurança e eficácia da terapêutica dispensada. Assim, é da responsabilidade do farmacêutico garantir que o medicamento dispensado vai de encontro às necessidades do utente, nomeadamente, assegurar que o regime posológico, a forma farmacêutica e a dosagem estão corretos. Para tal, o especialista do medicamento poderá recorrer ao histórico do utente ou colocar questões, a fim de confirmar e evitar potenciais interações medicamentosas. Além disso, o farmacêutico deve garantir que transmite toda a informação indispensável para o uso racional dos medicamentos e otimização da terapêutica.

Gostava de sublinhar que durante o meu estágio pude consciencializar-me da importância do pensamento crítico aquando da dispensa e a responsabilidade que advém com este ato.

### 7.1 Sistema de Classificação de Medicamentos

No âmbito da Farmácia Comunitária, os medicamentos estão inseridos em sistemas de classificação, destacando-se:

- Classificação Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC): neste sistema, as substâncias ativas são divididas em diferentes grupos, de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e de acordo, com as suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas. Este é o sistema de classificação adotado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (22).
- Classificação Farmacoterapêutica Nacional: este sistema foi aprovado pelo Despacho nº 4742/2014 de 21 de março, e classifica os fármacos de acordo com as suas finalidades terapêuticas.

Os medicamentos também podem ser classificados, quanto à sua dispensa ao público, em Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).

### 7.2 Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

Segundo o ponto 1 do artigo 114º do Decreto-Lei no 176/2006, de 30 de agosto, estão sujeitos a prescrição médica os medicamentos que cumpram alguma das seguintes condições:

- Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;

- Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- Conttenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja, atividade ou reações adversas seja, indispensável aprofundar;
- Destinem-se a ser administrados por via parentérica.

Os MSRM podem ainda ser classificados em medicamentos de receita médica renovável, medicamentos de receita médica especial ou medicamentos de receita médica restrita.

Relativamente aos medicamentos de receita médica renovável, estes caracterizam-se por MSRM que se destinem a determinadas doenças ou a tratamentos prolongados e possam, no respeito pela segurança da sua utilização, ser adquiridos mais de uma vez, sem necessidade de nova prescrição médica.

Já o que concerne os medicamentos de receita médica especial, estão contemplados nesta categoria os medicamentos que cumprem alguma das seguintes condições:

- Conttenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável;
- Possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais;
- Conttenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, deve ser incluída nas situações previstas na alínea anterior.

Aquando da dispensa destes medicamentos, o SI abre um quadro que exige o preenchimento dos dados do utente ou do adquirente (quando não é o próprio utente a levantar a prescrição), isto porque, devido à natureza destes medicamentos há necessidade de um maior controlo quer por parte da farmácia, quer por parte das entidades reguladoras. De seguida, é emitido um talão com os dados mencionados, o qual deverá ser anexado à cópia da prescrição (no caso das receitas manuais ou eletrónicas desmaterializadas).

Mensalmente, com recurso a meios informáticos, é enviado ao INFARMED o registo do controlo do receituário aviado de substâncias presentes na Tabela I, II-B e II-C, constantes no Decreto-Lei no 15/93, de 22 de janeiro, sendo que a farmácia deverá manter os registos por um período não superior a cinco anos (10).

Por sua vez, os medicamentos sujeitos a receita médica restrita são utilizados em certos meios especializados por preencherem, designadamente, uma das seguintes condições:

- Destinarem-se a uso exclusivo hospitalar, devido às suas características farmacológicas, à sua novidade, ou por razões de saúde pública;

- Destinarem-se a patologias cujo diagnóstico seja efetuado apenas em meio hospitalar ou estabelecimentos diferenciados com meios de diagnóstico adequados, ainda que a sua administração e o acompanhamento dos pacientes possam realizar-se fora desses meios;
- Destinarem-se a pacientes em tratamento ambulatorio, mas a sua utilização ser suscetível de causar efeitos adversos muito graves, requerendo a prescrição de uma receita médica, se necessário emitida por especialista, e uma vigilância especial durante o período de tratamento (8).

Independentemente do tipo de prescrição, esta deverá contemplar obrigatoriamente a respetiva DCI da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação, a quantidade e a posologia (23).

No caso de existir grupo homogêneo, o farmacêutico deverá dispensar o medicamento que cumpra a prescrição médica e, se possível, o mais barato dos 3 medicamentos exceto nos casos em que o utente exerça o seu direito de opção (24).

Apesar disto, existem situações contempladas na lei que permitem que a prescrição possa ser feita pela denominação comercial do medicamento, por marca ou indicação do nome do titular de AIM. O anteriormente descrito só é válido quando não existe medicamento genérico do medicamento, quando o genérico não é compartilhado ou quando o médico prescriptor apresenta uma justificação técnica. São apenas admissíveis como justificações, os seguintes casos:

- Medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo INFARMED;
- Suspeita, previamente reportada ao INFARMED, de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial;
- Medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração superior a 28 dias (24).

No caso da exceção a) e b), o farmacêutico apenas pode dispensar o medicamento que consta na receita. Perante a exceção c), o utente pode optar por medicamentos equivalentes ao prescrito, desde que o preço seja inferior (24).

### **7.2.1 Receituário**

Durante o meu estágio pude verificar que o receituário inerente ao Serviço Nacional de Saúde (SNS) compreende diferentes modelos. Assim, importa referenciar três modelos de receita, nomeadamente:

- Receita manual: a prescrição de medicamentos é efetuada em documento pré-impresso;
- Receita eletrónica materializada (REM): quando a prescrição é efetuada por meios eletrónicos e impressa;
- Receita eletrónica desmaterializada (RED): a prescrição é efetuada por via eletrónica e sem papel, sendo acessível e interpretável por meio de equipamento eletrónico (23).

Segundo a Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho, a prescrição de medicamentos deve ser realizada por via eletrónica desmaterializada. A prescrição manual está contemplada como exceção nas seguintes condições previstas no artigo 8º da portaria mencionada:

- Falência do sistema informático;
- Inadaptação do prescriptor confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional;
- Prescrição ao domicílio;
- Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês (23).

Neste tipo de receita podem ser prescritos até 4 medicamentos diferentes, perfazendo um total de 4 embalagens por receita. Além disso, só poderão ser prescritas 2 embalagens por medicamento, ou caso o medicamento se apresente sob a forma de embalagem unitária poderão ser prescritas até 4 embalagens desse mesmo medicamento. Este modelo de receita tem validade de 30 dias após data de emissão e não é renovável (24). Perante uma receita manual, o farmacêutico deverá certificar-se que a receita respeita as regras enunciadas anteriormente, e que esteja não esteja rasurada, com caligrafias distintas ou com um formulário distinto do legalmente utilizado.

Relativamente às REM, esta pode ser renovável até 6 meses, para tal, contém até 3 vias, devendo ser impressa a indicação da respetiva via. Em cada receita podem ser prescritos até 4 medicamentos diferentes, num total de 4 embalagens por receita. No máximo, podem ser prescritas 2 embalagens por medicamento. No caso dos medicamentos prescritos que se apresentam sob a forma de embalagem unitária podem ser prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento, ou até 12 embalagens no caso de medicamentos de longa duração (divididas por três vias).

Tanto no ato de dispensa de receitas manuais como de REM, é necessário colocar o número da receita no SI e colocar o verso da receita na impressora para ficar registada a informação relativa aos medicamentos dispensados. Seguidamente, o utente deverá assinar a receita no campo destinado para esse efeito. Por fim, a receita é carimbada e assinada pelo farmacêutico responsável pela dispensa (25).

Por sua vez, uma RED apresenta várias linhas de prescrição. Cada linha de prescrição apenas contém um medicamento até ao máximo de 2 embalagens, no caso de medicamentos destinados a tratamentos de curta ou média duração ou de 6 embalagens, no caso de medicamentos destinados a tratamentos de longa. No caso dos medicamentos prescritos que se apresentarem sob a forma de embalagem unitária podem ser prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento, ou até 12 embalagens no caso de medicamentos de longa duração. Excecionalmente, o prescriptor poderá efetuar prescrições com número de embalagens superior aos limites previstos nos pontos anteriores, com validade até 12 meses, mediante fundamentação médica inscrita no processo clínico do utente (24).

Este tipo de prescrição possibilita a dispensa de medicamentos ou outros produtos em momentos e/ou farmácias diferentes. Para tal, o utente deverá apresentar na farmácia uma guia de tratamento ou um dispositivo eletrónico (normalmente, o telemóvel) onde consta o número da receita, o código de acesso e dispensa e o código de direito de opção, dados estes essenciais para que o farmacêutico possa aceder à receita no SI e proceder à dispensa (25).

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de acompanhar o farmacêutico responsável pelo receituário na validação mensal das receitas, a fim de confirmar se todas as normas foram cumpridas.

### **7.2.2 Dispensa de um Medicamento Manipulado**

Os medicamentos manipulados devem ser prescritos através da lista que consta no Anexo do Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro (26). O prescriptor deverá mencionar na receita o manipulado pretendido, a sua dosagem e quantidade.

A linha de prescrição é do tipo LMM (linha de prescrição de medicamentos manipulados) e cada linha apenas pode conter um medicamento manipulado. A prescrição tem uma validade de 30 dias, a contar da data da sua emissão (24) (25).

### **7.2.3 Dispensa de Estupefacientes e Psicotrópicos**

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos são sujeitos a um controlo apertado. Apesar das suas propriedades benéficas estas substâncias apresentam alguns riscos, podendo induzir habituação, e até dependência, quer física quer psíquica. Por esta razão, é fundamental que sejam utilizadas no âmbito clínico e de acordo com indicações médicas (27).

Em Portugal, as substâncias ativas classificadas como estupefacientes ou psicotrópicos (contidas nas tabelas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e n.º 1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro) apenas podem dispensadas mediante apresentação de uma receita médica, ou seja, não é possível realizar uma “venda suspensa” destes medicamentos.

No ato de dispensa destes medicamentos, e independentemente do tipo de receita (manual, materializada ou sem papel) o farmacêutico tem de registar informaticamente os seguintes elementos (25):

- Identificação do utente ou do seu representante (nome, data de nascimento, número
- Data de validade do bilhete de identidade ou do cartão de cidadão, morada);
- Número da prescrição;
- Identificação da farmácia (nome e número de conferência de faturas);
- Identificação do medicamento (número de registo e a quantidade dispensada);
- Data de dispensa.

Assim, para que o medicamento seja dispensado, o utente ou o seu representante terá de mostrar o seu documento de identificação.

Caso se trate de receitas manuais ou materializadas, o utente ou o seu representante deve assinar o verso da receita de forma legível e se este não puder ou não souber fazê-lo, o farmacêutico deve mencionar isso no verso da receita (24).

No fim da dispensa é emitido um talão que deverá ser guardado e anexado à receita manual ou materializada, caso seja esse o caso (25).

Importa ainda referir que o controlo destes medicamentos é realizado informaticamente, através da consulta dos registos na BDNP (Base de Dados Nacional de Prescrições) (25).

#### **7.2.4 Regimes de Participação**

O Estado Português pode participar medicamentos através de um regime geral e de um regime especial, sendo que a atual legislação prevê situações específicas nas quais são contempladas participações que abrangem determinadas patologias ou grupos de doentes. Deste modo, com o regime de participação o utente pagará uma parte do PVP, sendo o restante suportado pela entidade responsável pela participação. No final de cada mês, é reembolsado à farmácia o valor das participações (25).

A Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho estabelece quais os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos passíveis de participação e os respetivos escalões de participação. Assim, existem quatro escalões definidos pelo Estado: Escalão A – 90%, Escalão B – 69%, Escalão C – 37%, Escalão D – 15%, consoante a sua classificação farmacoterapêutica (27).

Existe ainda um regime de complementaridade no qual é possível coexistir a participação de dois organismos, a do Estado e a de organismos particulares (SAMS; SAVIDA; CTT; CGD, SBSI, etc) que podem participar uma percentagem adicional. Nestes casos, o farmacêutico seleciona o código correspondente ao organismo particulares e seleciona a complementaridade correta, de seguida o utente deverá apresentar o seu cartão de beneficiário para que este seja lido e validado pelo SI. No final do atendimento, é emitido um talão que deverá ser assinado

pelo utente e posteriormente guardado. Aquando da verificação do receituário, o farmacêutico responsável confere também os estes talões e envia ao organismo correspondente.

No que concerne ao regime especial, a comparticipação pode ser efetuada em função dos beneficiários, de patologias ou de grupos especiais de utentes. Relativamente aos beneficiários, a comparticipação do Estado no preço de medicamentos integrados no escalão A é acrescida de 5% (95%) e é acrescida de 15% nos escalões B (84%), C (52%) e D (30%) para os pensionistas do regime especial. A comparticipação para estes pensionistas é ainda de 95% para o conjunto de escalões e para os medicamentos cujos PVP sejam iguais ou inferiores ao quinto preço mais baixo do grupo homogéneo (25).

No que diz respeito a comparticipação do Estado no preço de medicamentos utilizados no tratamento de determinadas patologias ou por grupos especiais de utentes é definida por despacho do membro do Governo responsável pela área da Saúde, sendo que o prescritor deverá mencionar na receita o diploma correspondente (25).

A título de exemplo, os produtos destinados ao autocontrolo da diabetes *mellitus*, em utentes do SNS e subsistemas públicos, encontram-se abrangidos por um regime de comparticipação do Estado. Assim, as tiras-teste para determinação de glicemia, cetonemia e cetonúria são comparticipadas em 85% do seu PVP e agulhas, seringas e lancetas são comparticipadas a 100% (25).

Referir ainda que os medicamentos manipulados também são comparticipados pelo Estado em 30% do seu preço e estão listados no anexo do Despacho no 18694/2010 de 18 de novembro (26).

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de contactar com diferentes regimes de comparticipação e complementaridade. Confesso que foi uma das maiores dificuldades sentidas nos primeiros atendimentos devido à grande variedade de planos, contudo com a ajuda da equipa da FM e do sistema de procura do SI fui gradualmente superando essa adversidade. Na minha experiência os planos com os quais mais frequentemente contactei foram os seguintes:

- Plano 01 (regime geral de comparticipação pelo SNS);
- Plano 45 (regime geral de comparticipação do SNS, perante a existência de Portaria e/ou Despacho associado);
- Plano 48 (regime especial de comparticipação do SNS, associado a utentes reformados/ pensionistas);
- Plano 49 (conversão do plano 48, perante a existência de Despacho e/ou Portaria associada);
- Complementaridade do SAMS;
- Complementaridade da Câmara Municipal da Guarda.

#### **7.2.4 Interpretação, Validação e Conferência da Receita Médica**

A correta interpretação da prescrição é vital para evitar erros de dispensa, sendo que a validação e conferência de certos elementos é mandatório.

Nesta linha de pensamento, no ato de dispensa o farmacêutico deverá certificar que todos os parâmetros legais para que a receita possa ser válida estão presentes e corretos. Assim, a receita deve apresentar a seguintes elementos (24):

- Número da receita;
- Local de prescrição ou respectivo código;
- Identificação do médico prescritor, incluindo o número de cédula profissional e, se for o caso, a especialidade;
- Nome e número de utente;
- Entidade financeira responsável e número de beneficiário, acordo internacional e sigla do país, quando aplicável;
- Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos
- Vinheta identificativa do local de prescrição e vinheta identificativa do médico prescritor;

Como referido anteriormente, o farmacêutico responsável pelo receituário confere novamente todas as receitas dispensadas, garantido assim a segurança e o compromisso de excelência da equipa.

### **7.3 Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica**

Como o próprio nome indica, os MNSRM não necessitam de prescrição médica para serem dispensados, não obstante, estes devem ser utilizados de acordo com a terapêutica indicada.

A automedicação é definida como a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde (28).

Deste modo, a utilização de MNSRM traz vantagens, na medida em que, permite resolver mais rapidamente problemas de saúde menos graves a um menor custo, libertando o SNS e otimizando recursos. Não obstante, o papel do farmacêutico comunitário é de extrema importância, uma vez que este é responsável pela escolha do princípio ativo, dose, frequência de administração, duração do tratamento e forma farmacêutica, seguindo da transmissão de todas as informações necessárias. O farmacêutico deverá estar também atento à situação fisiológica do utente, alergias medicamentosas e a existência de outras doenças (crónicas ou não) e medicação

habitual. Por fim, deverá informar o utente sobre medidas não farmacológicas a adotar em combinação com os MNSRM dispensados (2).

Importa ainda referir, que as situações passíveis de automedicação, encontram-se listadas no Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho.[26] E em relação à comparticipação, os MNSRM não são comparticipáveis, à exceção dos casos previstos na legislação que define o regime de comparticipação do Estado no preço dos medicamentos (8).

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de dispensa MNSRM, sendo que uma grande parte desses atendimentos foram relativos a situações de tosse seca e/ou produtiva, de dores de garganta, de complicações gastrointestinais como diarreia e obstipação, e ainda alguns casos de dores músculo-esqueléticas, de ansiedade e insónia, de herpes labial e de hemorróidas. Tive o cuidado de colocar determinadas questões, nomeadamente, quais os sintomas, o tempo de duração e grau de intensidade, se já tomou alguma medida terapêutica, se tem alguma doença para a qual realiza tratamento ou se faz habitualmente alguma medicação. Além disso, questionava as mulheres em idade fértil se estavam grávidas ou a amamentar, pois há muitos medicamentos que não são compatíveis com estas situações. Após análise, seguia o aconselhamento farmacológico e não farmacológico, salvaguardando que caso a situação piorasse deveria procurar aconselhamento médico.

### **7.3.1 Automedicação**

Como referido anteriormente, a automedicação caracteriza-se como a utilização responsável de MNSRM em situações passageiras e sem gravidade, podendo o utente recorrer ao aconselhamento de um profissional de saúde.

Nestes casos, o farmacêutico é responsável pela seleção do MNSRM e aconselhamento das medidas farmacológicas e não farmacológicas a adotar. Obviamente, deverá ocorrer sempre uma avaliação técnico-científica da situação descrita pelo utente, desde sintomas, duração, intensidade e toma concomitante de outros medicamentos de uso crónico ou não. O farmacêutico deverá ter especial atenção aos grupos mais vulneráveis, nomeadamente, crianças, grávidas e idosos.

De forma ilustrativa irei descrever alguns episódios de automedicação nos quais os utentes recorreram ao meu aconselhamento farmacêutico para a resolução de situações passíveis de automedicação, listadas no Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho (28).

Durante o meu período de estágio, tive o apoio de toda a equipa da FM na resolução e ou esclarecimento de alguma questão que surgisse no aconselhamento de algum MNSRM. Uma vez que o meu período de estágio decorreu na primavera/verão, a maioria das situações com as quais contactei consistiram em picadas de insetos, pernas cansadas, alergias e rinite alérgica, dores musculares.

Num primeiro caso, uma utente com 45 anos recorreu à farmácia apresentando queixas de pernas cansadas e com ardor. Comecei por perguntar todos os sintomas que tinha, se era a primeira vez que lhe acontecia esta situação, se já tinha sentido um formigueiro nas pernas, se tomava contraceptivos orais e se já tinha tomado alguma medida terapêutica. Após análise das respostas, constatei que se tratava de uma situação de insuficiência venosa crónica (IVC), retratada pelas pernas cansadas, inchadas e pesadas, na qual existe má circulação sanguínea nas perdas e perda de capacidade das veias em transportar o sangue de volta ao coração. Outros sintomas comuns, que a utente apresentava, eram o edema junto ao tornozelo, prurido na pele e dificuldade em caminhar. Questionei a utente sobre a prática de exercício físico, isto porque um estilo de vida sedentário promove a acumulação de sangue, o que dificulta um fluxo sanguíneo eficaz. Após observar as pernas da utente, verifiquei a existência de “derrames” e varizes. A fim de despistar uma situação que justificasse referência ao médico, questionei se a utente era diabética ou apresentava lesões ulcerativas e/ou purulentas (que não se verificavam). Posto isto, a nível farmacológico recomendei um venotrópico oral natural extraído de plantas, chamados de flavonóides, uma vez que são bem tolerados e praticamente sem efeitos secundários. Por outro lado, a nível não farmacológico, aconselhei a prática de atividade física regular, períodos de elevação dos membros inferiores sobretudo ao fim do dia e jatos de água fria para tonificar as pernas e ativar a circulação venosa. Por fim, após dar todas as indicações pedi à utente que me desse *feedback* do uso do MNSRM passado umas semanas e alertei para que se não houvesse resposta positiva à terapêutica instituída ou ocorresse alguma alteração do quadro de sintomas que contactasse um médico ou farmacêutico.

Num segundo exemplo, um utente com 26 anos queixava-se que tinha sido picado por uma abelha apresentando um edema no braço direito. Comecei por perguntar quando tinha ocorrido a picada, qual a extensão da mesma, se tinha outros sintomas para além do prurido e se tinha histórico de reações alérgicas. Após resposta do utente, considerei que se tratava de uma picada de abelha que provocou uma reação cutânea característica, com inflamação, vermelhidão, prurido e dor. Sabendo que as picadas de insetos podem causar reações alérgicas locais (utente apresentava edema no local de picada) ou estender-se a outras partes do corpo, podendo surgir pressão no peito, náuseas, vômitos e dores abdominais (não se aplicava), aconselhei a nível farmacológico um anti-histamínico tópico para reduzir o prurido e um antisséptico para prevenção de infeções secundárias. A nível não farmacológico recomendei a aplicação de gelo ou compressas de água fria para ajudar a reduzir a inflamação, o edema e o prurido, bem como evitar roupas ásperas e irritantes na área afetada. Por fim, pedi que quando voltasse à farmácia me desse *feedback* da terapêutica aconselhada, ou se fosse necessário passar na farmácia ou no médico caso surgisse agravamento dos sintomas ou não eficácia da terapêutica instituída.

De referir que o aconselhamento farmacêutico se revelou a atividade mais desafiadora, mas também a mais apreciada no decorrer do meu estágio, isto porque, possibilitou a aproximação utente e farmacêutico bem como a promoção do uso racional do medicamento.

## **7.4 Cedência de Urgência**

A cedência de urgência consiste na dispensa de MSRM sem receita, ou seja, em venda suspensa, comprometendo-se os utentes a entregar a respetiva receita na farmácia logo que a obtenham. Este tipo de dispensa obriga ao conhecimento do perfil farmacoterapêutico do utente que deverá constar no histórico de vendas.

As vendas suspensas são situações pontuais, que se baseiam na confiança construída entre o utente e o farmacêutico e permitem a dispensa de medicação crónica evitando assim a falha da toma.

Durante o meu estágio, realizei algumas vendas suspensas com o auxílio do SI e com base no histórico de cada utente, nomeadamente, de medicação para controlo da hipertensão arterial e diabetes. Findo o atendimento, entregava o talão emitido da venda suspensa no qual escrevia “trazer receita”, a fim de lembrar o utente para o compromisso estabelecido. Na minha experiência, os utentes traziam a receita assim que possível para regularizar a situação.

## **8. Aconselhamento e Dispensa de outros Produtos de Saúde**

A farmácia comunitária é um espaço onde se dispensa para além de MSRM e MNSRM uma grande variedade de produtos de saúde. Assim, torna-se imperativo uma atualização constante por parte do farmacêutico, com vista a aconselhar corretamente este tipo de produtos.

### **8.1 Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene**

Segundo o Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro, um produto cosmético é definido como qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais. O Decreto enunciado lista ainda as substâncias que não podem entrar na composição dos produtos cosméticos (29).

A FM dispõe de uma grande variedade de produtos cosméticos, estando estes organizados nos lineares por marcas e subdivididos pelas diferentes gamas de cada uma, com a finalidade de facilitar a identificação para o utente. Dentro das diferentes gamas podemos referenciar a de pele normal, pele oleosa, pele com tendência acneica, pele seca, pele atópica, pele rosácea e pele hiperpigmentada. Para além destes produtos, a FM possui uma grande oferta de produtos de higiene íntima, desde gel de higiene íntima diária e hidratantes íntimos, produtos de higiene oral, como pastas para fixação de próteses, elixires, pastas dentárias, escovilhões e escovas de limpeza, produtos capilares de anti-queda, para a caspa, para cabelos quebradiços, para cabelos oleosos, perfumes e maquilhagem.

Devido à grande variedade de produtos, o farmacêutico deverá manter-se informado e atualizado sobre estes, com vista a melhor aconselhar e direcionar o utente na seleção do produto que vá de encontro não só às suas preferências, mas também necessidades. Além disso, compete ao farmacêutico realizar uma avaliação crítica de cada situação e identificar alguma situação que justifique referência ao médico.

Ao longo do meu estágio fui contactando com este tipo de produtos, quer no momento de receção, etiquetagem e armazenamento. E tendo em consideração que o meu estágio decorreu na altura da primavera/verão, os produtos mais procurados consistiam nas gamas de proteção solar e hidratantes. Contudo, tive a oportunidade de realizar diversos atendimentos sobre estes produtos.

Durante o meu estágio na FM tive a oportunidade de assistir a uma formação dada por uma conselheira da marca Caudalie®, na qual me foram explicados os benefícios de cada produto da gama, conselhos de utilização e estratégias de *selling out*. Gostaria de comentar que considero a

dermofarmácia uma importante área de intervenção do farmacêutico, com potencial crescimento técnico-científico e de resolução de problemas do quotidiano dos utentes.

## **8.2 Produtos Dietéticos para Alimentação Especial**

Tendo por base o Decreto-lei n.º 216/2008 de 11 de novembro, os produtos dietéticos são definidos como sendo géneros alimentícios destinados “à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos” (30)

Esta categoria de produtos tem como objetivo colmatar deficiências nutricionais associadas a determinadas patologias ou desnutrição nos idosos mais debilitados, bem como, recuperar o peso corporal e aumentar a massa e força muscular. Dentro destes podemos considerar produtos hipercalóricos e/ou hiperproteicos destinados a indivíduos desnutridos ou em risco de desnutrição, nomeadamente diabéticos, idosos frágeis, doentes oncológicos e doentes com disfagia.

A título de exemplo, durante o meu estágio aconselhei produtos espessantes, que permitem aos doentes com disfagia modificar a consistência dos líquidos e alimentos semi sólidos, de modo a garantirem uma deglutição segura. Numa outra situação, aconselhei um produto hiperproteico de baixo índice glicémico com fibra solúvel a um utente diabético que necessitava de satisfazer as necessidades nutricionais associadas a um estado de desnutrição.

## **8.3 Produtos Dietéticos**

Segundo o Comité Português para o Fundo Internacional de Emergência das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), recomenda-se que os bebés sejam, sempre que possível, exclusivamente amamentados até aos 6 meses de vida e continuamente até aos 2 anos, com introdução de alimentos complementares (31).

Contudo, existem situações em que há necessidade de recorrer a um suplemento, como por exemplo, quando o recém-nascido apresenta alguma disfunção alimentar (por exemplo, intolerância à lactose) ou não haja produção de leite suficiente. Para suprimir estas dificuldades há fórmulas para lactentes, para os primeiros meses de vida e de transição, para crianças com idade superior a 6 meses. Neste sentido, a FM dispõe de uma vasta seleção de fórmulas de leites, papas lácteas e não lácteas. Existem ainda leites para situações mais específicas como, leites hipoalergénicos, leites destinados a intolerantes à lactose, leites anti-regurgitantes, entre outros.

Durante o meu estágio, era frequente a procura deste tipo de produtos, sendo que tive a oportunidade de aconselhar diversos tipos de fórmulas.

## **8.4 Fitoterapia e Suplementos Nutricionais (Nutracêntricos)**

Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, um medicamento à base de plantas pode ser definido como qualquer medicamento que contenha exclusivamente substâncias ativas derivadas de plantas ou preparações à base de plantas (8).

No aconselhamento e dispensa destes produtos, o farmacêutico deverá ter em atenção a medicação habitual do utente, isto porque poderá ocorrer interações medicamentosas por indução ou inibição das enzimas hepáticas, inibição da ação de fármacos, entre outros mecanismos. Adicionalmente, é importante referir aos utentes contra-indicações e possíveis efeitos secundários que possam surgir.

Durante o meu estágio, constatei que há uma grande procura destes produtos, sendo frequentemente solicitado produtos contendo valeriana, devido à ação sedativa e hipnótica, para pessoas com dificuldade em adormecer.

Segundo o Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, os suplementos alimentares são géneros alimentícios constituídos por fontes concentradas de nutrientes, ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal, não devendo ser utilizados como substitutos de uma dieta variada (11). Importa ainda referir que os suplementos alimentares são regidos pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) e não pelo INFARMED, I.P. como acontece com os medicamentos.

Durante o meu estágio, os suplementos alimentares mais solicitados eram sobretudo relacionados à capacidade cognitiva e desempenho intelectual, bem como suplementos vitamínicos e minerais diversos. Aquando o aconselhamento, o farmacêutico deverá explicar que os efeitos não serão sentidos de imediato e que estes produtos não substituem uma dieta equilibrada.

Por fim, gostaria de comentar que nos produtos em epígrafe o papel do farmacêutico reveste-se de especial importância, pois poderá identificar possíveis interações entre os suplementos e a medicação habitual do utente.

## 8.5 Medicamentos de Uso Veterinário

De acordo com o Decreto-Lei no 148/2008, de 29 de julho, um medicamento de uso veterinário (MUV) consiste em “substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (32).

À semelhança dos suplementos alimentares, os MUV também são regidos pela DGAV.

Na FM, os MUV eram armazenados numa gaveta própria no compacto, sendo que alguns destes necessitavam de uma receita do veterinário para se proceder à sua dispensa apesar de não serem comparticipados.

No período correspondente ao meu estágio, dispensei por várias vezes MUV principalmente para animais de companhia de pequeno porte, tais como cães e gatos. Os mais solicitados tratavam-se de antiparasitários externos, antiparasitários internos e pílulas contraceptivas, uma vez que se tratava da altura da primavera/verão. Nestes atendimentos, tinha o cuidado de questionar o peso e idade do animal, a fim de explicar corretamente o modo de administração do produto. No caso de se tratar de desparasitantes internos de animais que coabitam com os donos, aconselhava a utilização de desparasitantes internos de uso humano para todo o agregado familiar como medida profilática.

## 8.6 Dispositivos Médicos

Segundo o Decreto-Lei no 145/2009, de 17 de junho, um dispositivo médico (DM) define-se por qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de (33):

- Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- Controlo da conceção;

Os dispositivos são divididos em classes, tendo como critério o tempo de contacto com o organismo, nível de invasividade, anatomia afetada pela utilização e potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico, seguindo-se as diferentes classes (34):

- Classe I (baixo risco);

- Classe IIa (médio risco);
- Classe IIb (médio risco) ;
- Classe III (alto risco).

Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de contactar diariamente com uma grande diversidade de DMs, desde termómetros, luvas, material ortopédico, seringas, compressas, ligaduras de compressão, dispositivos de correção de marcha, recipientes de colheita de amostras biológicas, testes de gravidez entre outros. Destacar a importância de um correto aconselhamento, garantido que o DM é adequado à situação, a título de exemplo, no aconselhamento de produtos ortopédicos e de compressão é importante garantir que o DM apresenta o tamanho e compressão adequada para que não se comprometa a circulação ou movimento.

## 9. Outros Cuidados de Saúde Prestados

Atualmente, a farmácia comunitária oferece a prestação de um conjunto de serviços que visam a promoção da saúde e bem-estar do utente, para além da dispensa de medicamentos.

Os serviços que podem ser prestados pelas farmácias comunitárias são determinados e regulamentados pela Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro e pela Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril (35) (36).

Deste modo, em âmbito da farmácia comunitária poderá ser prestado apoio domiciliário, administração de primeiros socorros, administração de medicamentos, utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica, administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, programas de cuidados farmacêuticos, campanhas de informação bem como colaboração em programas de educação para a saúde.

Neste capítulo será descrito alguns dos serviços prestados na FM.

### 9.1 Preparação Individualizada da Medicação

A Preparação Individualizada de Medicação (PIM) possibilita ao farmacêutico a organização da medicação do utente, otimizando a gestão da mesma e minimizando possíveis erros ou falhas na toma de medicamentos. Este serviço pode preparar a medicação do utente para tomas semanais, quinzenais ou mensais, consoante a necessidade e vontade do doente ou respetivo cuidador. Esta tem validade máxima de 1 mês e o seu público-alvo são principalmente utentes idosos, polimedicados e com patologias que limitem a sua autonomia, promovendo assim o aumento da *compliance* e evicção de erros de medicação.

Na prática, a PIM consiste na distribuição dos medicamentos numa *Pillbox* estilo colmeia que se encontra dividida por diferentes compartimentos, correspondendo aos dias da semana e horário de toma, nomeadamente, jejum, pequeno-almoço, almoço, jantar e deitar. A medicação é distribuída nos compartimentos consoante o esquema de medicação, sendo posteriormente selada a frio e validada por um farmacêutico. Importa referir que cada *Pillbox* se encontra devidamente identificada com o nome do utente e existe um registo de preparação que deve ser datado e rubricado pelo farmacêutico, existindo sempre uma dupla verificação.

Na FM este serviço destina-se, maioritariamente, à preparação de medicação para lares. Cada utente tem um registo da sua medicação e uma caixa individual onde se guarda toda a sua medicação, bem como um registo informático de todos os princípios ativos, lotes e validades das embalagens utilizadas. Após preparação de cada *Pillbox*, esta é conferida e validada por um farmacêutico através da contabilização do número de comprimidos ou cápsulas existentes em cada compartimento.

Durante o meu estágio procedi à realização deste serviço para períodos quinzenais sob supervisão e validação farmacêutica.

## **9.2 Administração de Vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e Medicamentos Injetáveis**

Na FM, o serviço de administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV) e medicamentos injetáveis fica ao encargo de um farmacêutico habilitado pela Ordem dos Farmacêuticos com o curso de Vacinas e Administração de Medicamentos Injetáveis e o curso de Suporte Básico de Vida.

Em cada administração de um injetável, o procedimento deve ser registado no SI, o nome do utente, data de nascimento, medicamentos ou outras vacinas administradas, o lote e validade do injetável, via de administração e identificação do administrador.

Depois deste passo o utente é encaminhado para o gabinete, que contém todos os meios necessários para responder em caso de reação anafilática, como por exemplo caneta de adrenalina e oxigénio.

Como realizei o meu estágio na farmácia no período de primavera/verão assisti a algumas administrações intramusculares, nomeadamente, de vitaminas do complexo B (Neurobion).

## **9.3 Check-Saúde**

A FM oferece aos seus utentes um serviço de medição de parâmetros bioquímicos como o colesterol total e HDL, triglicéridos, glicémia capilar e ácido úrico e parâmetros fisiológicos como a pressão arterial e medidas antropométricas. Estas são realizadas no gabinete de atendimento personalizado que garante privacidade e segurança ao utente, permitindo inquirir o utente sobre as suas patologias e medicação habitual e aconselhar medidas não farmacológicas relevantes à situação.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de prestar este serviço inúmeras vezes, tendo verificado uma maior adesão por parte da população mais idosa. Este serviço permite além da medição dos parâmetros bioquímicos, a monitorização e efetividade da terapêutica, bem como a deteção de patologias não diagnosticadas como posterior referenciação ao médico. De entre as diferentes medições, as mais usuais são a medição da pressão arterial, glicémia, colesterol total e determinação dos parâmetros antropométricos (peso, altura e índice de massa corporal).

Antes de prestar este serviço de forma autónoma, a equipa da FM explicou-me o procedimento, a importância da calibração dos aparelhos e o correto descarte dos resíduos gerados. Deste modo, na medição da pressão arterial, um dos serviços mais solicitados, importa questionar se o utente praticou exercício físico, fumou, ingeriu café, bebidas energéticas ou bebidas alcoólicas nos últimos 30 minutos. Seguidamente, importa garantir que o utente repouse 5 minutos antes da medição. Caso se justifique, o farmacêutico deve promover medidas não farmacológicas

como a prática de exercício físico regular e uma dieta equilibrada. Por outro lado, caso se trate de um doente hipertenso, importa rever a medicação e adesão à terapêutica.

Tratando-se da determinação da glicémia e colesterol total, importa avaliar o estilo de vida, medicação do utente e possíveis patologias concomitantes. Estas medições deverão ser realizadas em jejum, de modo a garantir resultados mais viáveis, e após analisar o resultado obtido realizar o aconselhamento adequado.

Por norma, os valores obtidos são registados num cartão, o que possibilita uma monitorização contínua das medições efetuadas, transformando-se num registo que o utente poderá apresentar ao seu médico.

Considero que o *check* saúde é um serviço de extrema importância, visto que estas medições traduzem-se em indicadores do estado geral de saúde do utente, possibilitando ao farmacêutico tornar-se um agente de saúde atento e proativo.

## **9.4 Consulta de Nutrição**

A consulta de nutrição é realizada por uma nutricionista que se desloca à farmácia uma vez por semana. As necessidades nutricionais do utente são avaliadas, e posteriormente é delineado um plano alimentar com objetivos a atingir.

Consoante o plano e disponibilidade do utente, são agendadas consultas semanais ou mensais. Este serviço destina-se aos utentes que queiram adotar um estilo de vida mais saudável e/ou queiram perder peso.

O serviço permite avaliar o estado nutricional, sendo determinado as necessidades energéticas e nutricionais, bem como a prescrição do plano alimentar e implementação de estratégias alimentares e dietéticas individualizadas.

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de divulgar este serviço a utentes que mencionaram ter dificuldade em manter uma dieta equilibrada ou que apresentassem valores alterados nas medições bioquímicas.

## **9.5 Consulta de Podologia**

Este serviço é prestado por uma podologista que se desloca à farmácia semanalmente, e é focado na prevenção, diagnóstico e tratamento das alterações que afetam o pé. Este serviço é direcionado para utentes que tenham dores nos pés ou problemas nos pés.

Dentre as alterações mais usuais podemos destacar, unhas encravadas ou com micose, calosidades, verrugas, pele seca e descamativa, alterações da sudorese e alterações ósseas/musculares como pé cavo.

Em cada consulta é avaliado a estática e dinâmica do pé do utente, sendo delineado um tratamento adequado à situação e referenciado para tratamento médico caso se justifique.

## **9.6 Troca de Seringas**

O Programa de Troca de Seringas (PTS), lançado em 1993, visa prevenir infeções pelo VIH e pelos vírus das Hepatites B e C, por via sexual, endovenosa e parentérica, em pessoas que Pessoas que Utilizam Drogas Injetáveis (PUDI), através da distribuição de material esterilizado e posterior recolha desse material utilizado (37).

No âmbito do programa, é distribuído um *kit* que contém 2 seringas e agulhas estéreis, 2 recipientes para a preparação da substância, 2 filtros, 2 carteiras de água destilada e ácido cítrico ou ascórbico, 2 toalhetes desinfetantes para a limpeza da zona de injeção e 1 preservativo. O slogan do PTS, "Diz Não a uma Seringa em Segunda Mão", vai de encontro ao objetivo deste e evita o uso de seringas contaminadas bem como o tempo de retenção das seringas pelos consumidores (38).

Na farmácia comunitária decorre a troca das seringas usadas, que são descartadas num contentor apropriado, por um *kit* do programa. Esta transação fica devidamente registada no SI.

## **10. Cartão de Fidelização**

A FM disponibiliza aos utentes com ficha a possibilidade de criar um cartão de fidelização gratuito. Este cartão permite a acumulação de um valor monetário na compra, excetuando vendas suspensas ou a crédito.

Através do SI, é possível ler o código de barras do cartão ou procurar pelo nome ou número do contribuinte do utente. Caso se pretenda criar um novo cartão é necessário registar os dados pessoais do utente no SI, ou, caso já exista um registo, importar esses dados. Após este passo, o utente deverá assinar um documento de proteção de dados, que posteriormente é assinado, carimbado e arquivado na farmácia.

No final do atendimento, seleciona-se a opção “desconto do cartão”, de modo a descontar os valores acumulados em produtos valores acumulados em todos os produtos adquiridos na farmácia exceto MSRM e Nutrição Infantil.

Durante o meu estágio, os elementos da equipa da FM explicaram-me o processo de registo do cartão e a importância da fidelização dos utentes, e tive a oportunidade de criar novos cartões durante este período.

# 11. Preparação de Medicamentos

## 11.1 Preparação de Medicamentos Manipulados

Tendo por base a Portaria no 594/2004, de 2 de junho, um medicamento manipulado pode definir-se com “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (39)

Atualmente, o número de preparações de medicamentos manipulados preparados em farmácia comunitária é cada vez menor. Devido a este facto, e para reduzir os custos associados à manutenção do laboratório e matérias-primas, na FM a grande maioria dos pedidos de manipulados é realizada a uma farmácia especializada neste serviço.

No decorrer do meu estágio não tive a oportunidade de assistir à preparação destes. Apesar disto, recorri a registos anteriores para melhor compreender o processo de preparação de um manipulado. Num primeiro momento são reunidas todas as informações das matérias-primas e material necessárias para o registo, de seguida é preparado o manipulado seguindo os passos da ficha de preparação do manipulado. A ficha de preparação deverá reunir as seguintes informações: denominação do medicamento, nome e morada do utente, nome do prescriptor, número do lote, composição do medicamento, controlos realizados, acondicionamento, nome de quem preparou e supervisionou o manipulado e data. De seguida, procede-se à rotulagem do medicamento manipulado que deve incluir o nome do utente, identificação da farmácia e do diretor técnico, composição do medicamento, número de lote, prazo de validade, condições de conservação, via de administração, posologia e instruções especiais. Por último, é realizado o cálculo do PVP dos medicamentos manipulados, que se baseia no valor dos honorários, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. No laboratório tem de existir para além da "ficha de produção" a "ficha de movimentos das matérias primas", atualizada no final da preparação de cada medicamento manipulado.

## 11.2 Preparações Extemporâneas

Devido à instabilidade de algumas moléculas, há necessidade destas preparações serem reconstituídas antes da sua dispensa. Deste modo, em contexto de farmácia comunitária há necessidade de reconstituir algumas preparações, habitualmente de uso pediátrico.

O primeiro passo visa libertar partículas de pó adsorvidas às paredes do frasco através de ligeiras pancadas no fundo do frasco, posto isto é necessário adicionar aproximadamente 2/3 do volume total de água purificada e agitar. Por fim, deve perfazer-se o volume de água e agitar vigorosamente até se obter uma mistura homogénea.

Importa referir que no momento de dispensa, o farmacêutico deverá informar o utente sobre a posologia prescrita pelo médico, as condições de armazenamento e o prazo de validade do preparado. Adicionalmente, importa alertar o utente para agitar a preparação antes de usar pois

poderá decorrer deposição de partículas e é importante garantir a homogeneidade da preparação.

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de preparar antibióticos pediátricos, sendo que seguia os passos anteriormente descritos e tinha especial atenção a explicar ao utente os cuidados que deveria ter com este tipo de preparado.

## 12 Contabilidade e Gestão

### 12.1 Fecho de Caixa

O fecho de caixa é realizado diariamente, sendo necessário imprimir o apuro de caixa com o valor total de vendas através do SI. Adicionalmente, é realizado o fecho dos terminais de pagamento automático e contar o valor numérico presente na caixa. Por fim, verifica-se se o valor em numérico somado com o valor de multibanco perfaz o valor assinalado no apuro de caixa.

### 12.2 Gestão de Lotes por Faturar e Faturação

A faturação e o receituário desempenham um papel fundamental na rotina de uma farmácia comunitária. Estes processos estão diretamente relacionados com a gestão de vendas, controlo de *stock*, conformidade legal e eficiência da farmácia.

Para que a farmácia possa receber a comparticipação associada às receitas manuais ou REM, é necessário seguir um processo de conferência e processamento do receituário adequado. Deste modo, é importante realizar as seguintes etapas:

- Verificação da receita: no caso das receitas manuais, verificar se a receita está corretamente preenchida e contém todas as informações necessárias, como nome do utente, o número de beneficiário, o medicamento prescrito, a posologia, a assinatura do médico e as vinhetas do local de prescrição e organismo. E ainda, certificar se a receita está dentro do prazo de validade e que não se encontra rasurada.
- Comparticipação: após a primeira verificação as receitas são separadas pelos diferentes organismos ou planos de comparticipação. Após a segunda conferência as receitas são agrupadas por lotes contendo no máximo 30 receitas.
- Correção de erros: no caso de uma receita apresentar erros, esta deverá ser separada e corrigida. Dentre os erros mais comuns podemos destacar, rasura da receita, ausência de assinatura do médico, Portaria ou Despacho incorreto, data no formato incorreto ou número de embalagens superior ao preconizado.
- Separação das receitas: como referido, as receitas são separadas por lotes de 30, e no início de cada mês as receitas relativas ao mês anterior são agrupadas por diferentes organismos. De seguida, com o auxílio do SI é emitido para cada lote o Verbete de Identificação de Lote (VIL), sendo verificado os valores do VIL, carimbado e anexado às receitas do respetivo lote. Posto isto, é emitida a fatura e Relação Resumo de Lotes, estes documentos são assinados, datados e carimbados.
- Submissão de documentos: a faturação relativa ao SNS deve ser enviada para o Centro de Conferência de Faturas (CCF), acompanhada do receituário e

verbetes. Na eventualidade de ser detetada alguma irregularidade, as receitas em causa são devolvidas à farmácia, e após retificação são enviadas novamente para o CCF. O envio das faturas, neste momento, é feito por via eletrónica. Ou seja, embora continuemos a enviar as receitas por correio, as faturas são automaticamente enviadas pelo SI para o CCF e para a AFP após a sua emissão.

Importa ainda referir que no caso das RED é gerado apenas um único lote eletrónico, sendo o SI a fechar automaticamente este lote no último dia de cada mês. Neste caso, confere-se apenas o número de receitas e que se encontrem sem erros no organismo de receitas eletrónicas sem erros (97X).

## 13 Conclusão

O estágio em farmácia comunitária reveste-se de elevada importância na consolidação de conhecimentos técnico-científicos adquiridos no MICEF, bem como no desenvolvimento de capacidades e comunicação e resolução de problemas. O farmacêutico comunitário deverá assumir uma postura profissional, proativa e resiliente, estando sempre atento às novas inovações no setor da saúde e mantendo-se constantemente atualizado.

Aproveito a oportunidade para agradecer a toda a equipa da Farmácia Moderna o apoio e dedicação com que me receberam ao longo do estágio. Decerto que os valores que me inculcaram, como profissionalismo, proatividade, dinamismo irão acompanhar-me na minha jornada pessoal e na construção da minha ética de trabalho.

Findo este desafio, considero que as minhas expectativas foram superadas, as competências científicas consolidadas e as *soft skills* como comunicação, espírito de equipa e capacidade de resolução de problemas foram melhorando gradualmente. À medida que me familiarizei com a farmácia comunitária e o papel que o farmacêutico desempenha descobri um verdadeiro apreço e respeito por esta vertente da profissão farmacêutica.

## 14 Referências Bibliográficas

- 1-*Estatísticas Portugal*, Instituto nacional de estatística. (2021) acedido a 13/09/2022
- 2-Ordem dos Farmacêuticos - Conselho Nacional da Qualidade. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF).
- 3- Portaria no 277/2012, de 12 setembro de 2012
- 4-Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto de 2007.
- 5-Deliberação nº 1502/2014, de 3 de julho de 2014
- 6- Portaria nº1429/2007 2 de novembro de 2007.
- 7-Decreto-Lei n.º171/2012, de 1 de agosto de 2012.
- 8- Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto de 2006
- 9-Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma geral sobre o medicamento e produtos de saúde . 2015
- 10-Decreto-Lei no 15/93, de 22 de janeiro de 1993
- 11-Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho de 2003
- 12-APIFARMA. Protocolo de Colaboração - Via Verde do Medicamento 2015
- 13- Decreto-lei nº 97/2015, de 1 de junho de 2015
- 14-Portaria n.º 195-C/2015, de 30 de junho de 2015;
- 15- Portaria n.º 405-A/2019, de 20 de setembro de 2019
- 16- Formulário Galénico Português, 2005 [Internet]. Disponível em:  
<https://pt.scribd.com/doc/111027196/Formulario-Galenico-Portugues>
- 17- Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico dos Farmacêuticos. 1998
- 18- INFARMED. Medicamentos de uso humano - Farmacovigilância  
<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia>- acedido a 06/06/23
- 19- INFAMED. Portal RAM <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissao> acedido a 06/06/2023
- 20-<https://valormed.pt/> acedido a 10/06/2023
- 21- Manual de Procedimentos de Farmácia Comunitária  
<https://valormed.pt/inst/wp-content/uploads/2023/05/PC1A.01.04-MANUAL-DE-PROCEDIMENTOS-DA-FARMACIA-COMUNITARIA1.pdf> acedido a 10/06/2023
- 22- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment  
[https://www.whocc.no/filearchive/publications/2023\\_guidelines\\_web.pdf](https://www.whocc.no/filearchive/publications/2023_guidelines_web.pdf) acedido a 11/06/2023
- 23-Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho do Ministério da Saúde.
- 24-INFARMED, I.P. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde 2018
- 25- INFARMED, I.P. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde
- 26- Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro de 2010

- 27-Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho de 2015
- 28-Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho de 2007b
- 29- Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro de 2008
- 30- Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro de 2008
- 31-<https://www.unicef.pt/media/1581/6-manual-do-aleitamento-materno.pdf> acedido a 4 de julho de 2023
- 32- Decreto-Lei no 148/2008, de 29 de junho de 2008
- 33- Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho de 2009
- 34-Dispositivos Médicos: Enquadramento Regulamentar e Documentação Técnica, ordem dos farmacêuticos, colégio de especialidade de assuntos regulamentares
- 35- Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro de 2007
- 36-Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril de 2018
- 37- <https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/09/02/programa-de-troca-de-seringas/> acedido a 15 de julho de 2023
- 38-<https://www.pnvihsida.dgs.pt/programatrocaseringas/manual-de-procedimentos-pts/manual-de-procedimentos-do-programa-de-troca-de-seringas1.aspx> acedido a 15 de julho de 2023
- 39-Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho de 2004

# Anexos

## Anexo I – Folhetos realizados aquando da minha permanência no setor de distribuição a doentes em ambulatório no Hospital Nossa Senhora da Assunção

Medicamento :Apalutamida 60mg Comp.

Próximo Levantamento	Ass.Dispensa

**Horário e Contactos da Farmácia Hospitalar**

2ª a 6ª Feira | 8:30h às 17:30h

 238 320 750


*A Farmácia a pensar em si.*

**Fale connosco**

Contacte-nos sempre que precisar.

Ligue a marcar o dia para levantar o seu medicamento.

Farmacêutica: Carmo Teixeira  
E-mail: farmacia.seia@ulsguarda.min-saude.pt

FARMÁCIA HOSPITALAR  
Hospital Nª 5ª Assunção Seia 

*Sabe o que é a Apalutamida?*

Folheto Informativo

*O que é a Apalutamida?*

A apalutamida é utilizada:

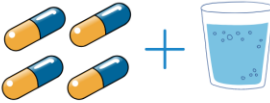
✓ **no tratamento de cancro da próstata não metastático resistente à castração** com elevado risco de desenvolver doença metastática;

OU

✓ **no tratamento de cancro da próstata metastático**, ou seja, quando o cancro alastrou para outras partes do corpo. Neste caso usa-se em combinação com terapia de privação androgénica.


*Como tomar?*

A dose diária recomendada é de **240 mg**.



Deglutir **4 comprimidos** de 60 mg inteiros, com água, de uma única vez.


 **Os comprimidos podem ser tomados com alimentos.**


 **Os comprimidos NÃO devem ser esmagados ou mastigados.**

*Principais Efeitos Secundários*

- Fadiga;
- Erupção cutânea;
- Hipertensão;
- Afrontamento;
- Artralgia (dores nas articulações);
- Diarreia;
- Queda;
- Perda de peso.

*Alertas*

 Se uma dose não for tomada, esta deve ser tomada o mais rápido possível no mesmo dia, regressando ao horário normal no dia seguinte.

 Comprimidos adicionais não devem ser tomados para compensar a dose em falta.

Medicamento :Enzalutamida 40mg Comp.

Próximo Levantamento	Ass.Dispensa

### Horário e Contactos da Farmácia Hospitalar

2ª a 6ª Feira | 8:30h às 17:30h



238 320 750

*A Farmácia a  
pensar em si.*

### Fale connosco

Contacte-nos sempre que  
precisar.

Ligue a marcar o dia para levantar  
o seu medicamento.

Farmacêutica: Carmo Teixeira  
E-mail: farmacia.seia@ulsguarda.min-  
saude.pt

FARMÁCIA HOSPITALAR


Hospital Nª Sª Assunção Seia




*Sabe o que é a  
Enzalutamida?*

Folheto Informativo

### *O que é a Enzalutamida?*

 A enzalutamida é utilizada no **tratamento do cancro da próstata metastático**, ou seja, quando o cancro alastrou para outras partes do corpo.

 Este cancro é o tipo de cancro mais importante e frequente no homem e afecta a glândula prostática (uma glândula do sistema reprodutor masculino).

### *Como tomar?*

A dose diária recomendada  
é de **160 mg**.



Deglutir **4 comprimidos** de 40 mg inteiros, com água, de uma única vez.



**Os comprimidos podem ser tomados com alimentos.**



**Os comprimidos NÃO devem ser esmagados ou mastigados.**

### *Principais Efeitos Secundários*

- Astenia/fadiga;
- Rubor quente;
- Hipertensão;
- Fraturas ;
- Queda.

### *Alertas*



Se uma dose não for tomada, esta deve ser tomada o mais rápido possível no mesmo dia, regressando ao horário normal no dia seguinte.



Comprimidos adicionais não devem ser tomados para compensar a dose em falta.

Medicamento :Abiraterona 250mg Comp.

Próximo Levantamento	Ass.Dispensa

### Horário e Contactos da Farmácia Hospitalar

2ª a 6ª Feira | 8:30h às 17:30h



238 320 750

*A Farmácia a  
pensar em si.*

### Fale connosco

Contacte-nos sempre que precisar.

Ligue a marcar o dia para levantar o seu medicamento.

Farmacêutica: Carmo Teixeira  
E-mail: farmacia.seia@ulsguarda.min-saude.pt

FARMÁCIA HOSPITALAR

Hospital N° 5ª Assunção Seia



*Sabe o que é  
a  
Abiraterona?*

Folheto Informativo

### O que é a Abiraterona?

✓ A Abiraterona é um medicamento utilizado **no tratamento do cancro da próstata metastático**, ou seja, quando o cancro alastrou a outras partes do corpo.

✓ Este medicamento impede que o seu organismo produza testosterona, o que pode atrasar o crescimento do cancro da próstata.

### Como tomar?

A dose diária recomendada é de **1000 mg**.



Deglutir **2 comprimidos** de 500 mg inteiros, com água, de uma única vez.

✓ Devem ser tomados em associação com **prednisona** ou **prednisolona**.

✗ Os comprimidos **NÃO** podem ser tomados com alimentos.



Os comprimidos devem ser tomados **1h antes ou pelo menos 2h após a ingestão de alimentos, de estômago vazio**.

### Principais Efeitos Secundários

- Fluidos nas pernas ou pés;
- Níveis baixos de potássio no sangue;
- Hipertensão;
- Infecção do trato urinário;
- Diarreia.

### Alertas



Se uma dose não for tomada, esta deve ser tomada o mais rápido possível no mesmo dia, regressando ao horário normal no dia seguinte.



Comprimidos adicionais não devem ser tomados para compensar a dose em falta.