

**Revisão sistemática sobre as aplicações
terapêuticas da associação senolítica
“Dasatinib e Quercetina” em patologias
características do envelhecimento
Experiência Profissionalizante na vertente de
Investigação, Farmácia Hospitalar e Farmácia
Comunitária**

Ana Teresa Cirne Ramos

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

Orientadora: Professora Doutora Liliana Inácio Bernardino
Coorientador: Professor Doutor Gilberto Lourenço Alves

março de 2022

Folha em branco

Dedico este trabalho a todas e todos os que contribuíram/contribuem para a minha formação enquanto pessoa e futura profissional de saúde: a todos os educadores, professores, catequistas e animadores de grupos.

De forma especial, dedico aos meus pais, irmãos, Ângela, avós e à minha professora da escola primária, a Soledade.

«Se eu vi [e vejo] mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes.», Isaac Newton.

Folha em branco

Agradecimentos

No culminar de uma etapa tão importante da minha vida, não podia deixar de agradecer pelas pessoas que me completam e por todas e todos os que tornaram este percurso tão especial quanto inesquecível.

Primeiramente, agradeço aos meus orientadores, Professora Liliana Bernardino e Professor Gilberto Alves, a disponibilidade, apoio, espírito crítico e profissionalismo demonstrado durante todo o processo. Sinto-me muito feliz por me identificar e acreditar no trabalho realizado. Sei que o mesmo é o resultado do espírito de equipa e, sem os meus orientadores, este projeto não teria a mesma qualidade.

Ao Centro Hospitalar e Universitário Cova da Beira, na pessoa da Professora Doutora Olímpia Fonseca, pelo acolhimento e testemunhos de profissionais com quem contactei e me transmitiram de forma exímia o valor do farmacêutico em contexto hospitalar.

À Farmácia Lusitana, nas pessoas da Dr.^a Eneida Azevedo e Dr.^a Mariana Ribeiro, pela experiência profissionalizante tão gratificante, educativa e enriquecedora. Agradeço toda a simpatia, formação rigorosa e interajuda.

Aos meus padrinhos da faculdade, Raquel Ramalheira e Rui Relvas, pelos exemplos, conselhos e partilha de experiências.

Aos amigos que a Covilhã me deu, Adriana Machado, Andreia Barata, Bárbara Ferreira, Daniela Alves, Diana Carrulo, Filipa Costa, Inês Maria Pires, Margarida Fernandes, Rita Batista e Sónia Silva, pelo espírito de união, a partilha de vida, pelas memórias de tudo o que de bom a “cidade neve” nos proporcionou. De forma especial, agradeço à Catarina Roque, a minha mana do coração, pelas conversas, gargalhadas, lágrimas e todas as histórias e sentimentos vividos que não consigo transmitir em palavras mas que, mesmo fisicamente separadas, continuamos a partilhar.

À D. Otília e Sr. Luís Roque, por serem a extensão da minha família no interior e um porto de abrigo sempre presente. Obrigada por todo o carinho e atenção.

Aos amigos da e para a vida, particularmente à Catarina Fonseca e Francisco Silva pelas palavras e atitudes de companheirismo e preocupação, a paciência e por estarem sempre de braços abertos para me receber. São os amigos dos momentos bons e menos bons. Obrigada pela coerência.

Às minhas primas e primos que academicamente foram vivendo e partilhando também as suas experiências comigo, sendo uma fonte de cooperação e força durante o meu percurso. Abraço de forma especial a minha prima Amélia, pelo seu exemplo, palavras de apoio e orientação e por todos os momentos que partilhámos na juventude e que ainda hoje se refletem na nossa relação de amizade.

Ao Sérgio Monteiro, pelas viagens de comboio partilhadas, o incentivo e o exemplo que me trouxeram até à realização do sonho.

À minha afillhada Mafalda por, na sua forma tímida mas meiga de ser, me mostrar o quão quero que o futuro seja risonho para ela e todas as outras crianças e jovens. Obrigada por, sem saberes, me recordares porque vale sempre a pena lutar pelo que acreditamos.

À Ângela, a minha mãe do coração, pelo acompanhamento constante ao longo do meu desenvolvimento, pelas palavras sábias, os miminhos doces, o colo... Por me ensinar tanto do que não vem nos livros, mas que é igualmente importante para o crescimento pessoal e profissional.

Aos meus irmãos, Tiago André e João Pedro. São o meu melhor tesouro e orgulho: o meu melhor exemplo de sinergia, sintonia e cumplicidade. Obrigada pela presença - pelas mãos estendidas nos momentos de queda, por me lembrarem das minhas qualidades, por me entenderem mesmo quando não falo, por me apoiarem a cem por cento mas chamarem à atenção quando necessário. Obrigada por me darem os melhores abraços.

Aos meus pais, Aldina e Damásio, por me ensinarem desde sempre que a melhor herança que se pode deixar a um filho é a educação. Obrigada por todas as ferramentas com que me têm capacitado. Sou o reflexo do vosso esforço e empenho. Sou grata por vos ter sempre ao meu lado e pelo vosso amor incondicional demonstrado diariamente, mesmo nas mais pequenas e simples coisas imensuráveis.

Um sincero obrigada a todas e todos!

Folha em branco

Resumo

No âmbito da unidade curricular “Estágio”, o presente relatório para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas encontra-se dividido em três capítulos – I, II e III – referentes ao trabalho realizado na vertente de investigação e às experiências profissionalizantes em farmácia hospitalar e comunitária, respetivamente.

O capítulo I intitula-se «Revisão sistemática sobre as aplicações terapêuticas da associação senolítica “Dasatinib e Quercetina” em patologias características do envelhecimento».

Numa sociedade mundialmente envelhecida, a longevidade é tanto um reflexo positivo dos avanços tecnológicos e da saúde, como um desafio. Acrescentar anos à vida não significa necessariamente o inverso e, sendo o envelhecimento particularmente pautado por múltiplas e, por vezes, complexas doenças associadas à idade, torna-se urgente melhorar a qualidade de vida geriátrica.

A senescência celular trata-se de um processo biológico transversal às diferentes fases da vida humana, demonstrando-se fisiologicamente imprescindível ao desenvolvimento, mas também nefasta e intimamente relacionada com várias doenças, nomeadamente as de cariz associado à idade. É, por isso, um dos principais mecanismos biológicos responsáveis pelo envelhecimento. Desta forma, as diversificadas, mas típicas características das células senescentes, têm sido pertinentes de considerar na investigação de estratégias terapêuticas. Ao identificar a tríade «envelhecimento biológico – senescência celular – patologias geriátricas», a comunidade científica debruçou-se no estudo das implicações que a eliminação seletiva de células senescentes teria na saúde dos idosos.

Atualmente, as abordagens senoterapêuticas podem ser divididas em dois tipos de estratégias farmacológicas: os senolíticos e os senomórficos ou senostáticos. Em 2015, foram descobertos os primeiros agentes senolíticos. Tendo por base a associação de dois desses compostos potencialmente senolíticos, dasatinib e quercetina (DQ), este trabalho de investigação teve como intuito rever a literatura científica, sistematizando as suas aplicações terapêuticas, em patologias associadas ao envelhecimento.

Partindo de ensaios pré-clínicos executados em roedores, comprovou-se que *in vitro* e *in vivo* a combinação DQ é uma terapia com especificidade para a idade, demonstrando-se que a sua aplicação é uma estratégia promissora em algumas doenças do envelhecimento. Destas, podem destacar-se condições metabólicas, doenças neurodegenerativas, perturbações oculares, alterações vasculares, doenças pulmonares,

patologias ósseas e disfunções genitourinárias. A DQ torna-se uma ferramenta farmacológica útil ao atenuar alguns efeitos secundários decorrentes de transplantes ou da radioterapia, como acontece no cancro da cabeça e pescoço e cancro da mama. Esta associação ainda mostra ser passível de se aplicar em concomitância com outras estratégias farmacológicas, como o inibidor da ceramidase ácida. Contudo DQ é ineficaz na regressão do carcinoma hepatocelular.

Segundo os ensaios clínicos analisados, DQ é uma terapia promissora para a fibrose pulmonar idiopática e nefropatia diabética. Todavia, os ensaios clínicos em decurso ainda se encontram em fase I, pelo que são necessários mais estudos abrangentes e randomizados que corroborem as evidências obtidas até ao momento. É ainda particularmente importante compreender a influência das diferenças de género, genéticas e metabólicas em roedores e seres humanos.

Em suma, depreende-se que DQ é uma estratégia farmacológica terapêuticamente versátil e de carácter promissor para a gerociência. Aliando-se a um estilo de vida saudável, conclui-se que DQ se trata de uma associação de compostos senolíticos com capacidade de promover o envelhecimento biológico saudável, aumentando a qualidade de vida.

O capítulo II diz respeito ao relatório de estágio em Farmácia Hospitalar que decorreu nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira. Este capítulo aborda o circuito do medicamento em meio hospitalar, refletindo sobretudo a dinâmica dos setores relativos à logística farmacêutica, farmacotecnia, distribuição individual diária de dose unitária e distribuição em ambulatório. Ao longo do relatório, é apresentado o funcionamento destes setores, expondo a legislação que os regulamenta e as diferentes responsabilidades do farmacêutico hospitalar.

O capítulo III trata-se do relatório de estágio relativo à experiência profissionalizante no contexto da Farmácia Comunitária, decorrido na Farmácia Lusitana. À semelhança do capítulo II, descreve o circuito do medicamento e diferentes produtos da saúde. Através da experiência vivida e relatada, corrobora-se o papel ativo e diversificado do farmacêutico comunitário.

Palavras-chave

Dasatinib; Doenças associadas ao envelhecimento; Envelhecimento; Gerociência; Quercetina; Qualidade de vida; Senescência celular; Senolítico

Folha em branco

Abstract

Within the scope of the curricular unit "Practical Training", this report for obtaining the master's degree in Pharmaceutical Sciences is divided into three chapters - I, II and III - referring to the work carried out in the research area and professional experiences in Hospital and Community Pharmacy, respectively.

Chapter I is entitled «Systematic review of therapeutic applications of the senolytic association "Dasatinib and Quercetin" in typical pathologies of ageing».

In an ageing society worldwide, longevity is both a positive reflection of technological and health advances and a challenge. Adding years to life doesn't necessarily mean the opposite and, since ageing is particularly characterized by multiple and, sometimes, complex diseases associated with age, it is urgent to improve the geriatric quality of life. Cellular senescence is a biological process that occurs at different stages of human life, proving to be physiologically essential for development, but also harmful and closely related to various diseases, namely those associated with age. Therefore, it is one of the main biological mechanisms responsible for ageing. This way, the diversified but typical characteristics of senescent cells have been relevant to consider in the investigation of therapeutic strategies. By identifying the triad «biological ageing – cellular senescence – geriatric pathologies», the scientific community focused on the study of the implications that the selective elimination of senescent cells would have on the health of the elderly. Currently, senotherapeutic approaches can be divided into two types of pharmacological strategies: senolytic and senomorphic or senostatic. In 2015, the first senolytic agents were discovered. Based on the association of two of these potentially senolytic compounds, dasatinib and quercetin (DQ), this research work aimed to review the scientific literature, systematizing their therapeutic applications in pathologies associated with ageing.

Based on pre-clinical trials performed on rodents, it was proved that *in vitro* and *in vivo* DQ is an age-specific therapy, showing that its application is a promising strategy in some ageing diseases. Of these, metabolic conditions, neurodegenerative diseases, eye disorders, vascular alterations, lung diseases, bone pathologies and genitourinary disorders can be highlighted. DQ becomes a useful pharmacological tool in mitigating some side effects resulting from transplants or radiotherapy, as in head and neck cancer and breast cancer. This association also shows that it can be applied concomitantly with other pharmacological strategies, such as the acid ceramidase inhibitor. However, DQ is ineffective in the regression of hepatocellular carcinoma.

According to the clinical trials analyzed, DQ is a promising therapy for patients suffering from idiopathic pulmonary fibrosis and diabetic nephropathy. However, the ongoing clinical trials are still in phase I, so more comprehensive and randomized studies are needed to corroborate the evidence obtained so far. It is also particularly important to understand the influence of gender, genetic and metabolic differences in rodents and humans.

In conclusion, DQ appears to be a therapeutically versatile and promising pharmacological strategy for geroscience. Allied to a healthy lifestyle, it is concluded that DQ is an association of senolytic compounds with the ability to promote healthy biological ageing, increasing the quality of life.

Chapter II concerns the internship report in Hospital Pharmacy that took place in the Pharmaceutical Services of Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira. This chapter addresses the medicine circuit in hospitals, reflecting above all the dynamics of the sectors related to pharmaceutical logistics, pharmacotechnics, individual daily unit dose distribution and outpatient distribution. Throughout the report, the functioning of these sectors is presented, exposing the legislation that regulates them and the different responsibilities of the hospital pharmacist.

Chapter III is dedicated the internship report on the professional experience in the context of Community Pharmacy that took place at Farmácia Lusitana. As in chapter II, it describes the drug and different health products circuit. Through the lived and reported experience, the active and diversified role of the community pharmacist is confirmed.

Keywords

Dasatinib; Diseases associated with aging; Aging; Geroscience; Quercetin; Quality of life; Cell senescence; Senolytic

Folha em branco

Índice

Lista de Figuras	xx
Lista de Tabelas	xxii
Lista de Acrónimos/Siglas	xxiv

Capítulo I – Revisão sistemática sobre as aplicações terapêuticas da associação senolítica “Dasatinib e Quercetina” em patologias características do envelhecimento

1. Introdução	1
2. Objetivos	2
3. Metodologia	2
4. Secções da Revisão Sistemática	4
<i>Secção A: Contextualização do Processo de Envelhecimento</i>	4
A.1. Evolução e Conceito de Envelhecimento	4
A.2. Marcadores e Mecanismos Biológicos	7
A.3. Modelos Biológicos	8
A. 3.1. Roedores	9
A. 3.2. Primatas humanos	10
A.3.2.1. Síndrome progeróide de <i>Hutchinson-Gilford</i>	10
A.4. Gerociência	11
<i>Secção B. Processo de Senescência Celular</i>	13
B.1. Conceito e Dinâmica do Processo	13
B. 1.1. Causas	14
B. 1.2. Consequências	15
B. 1.3. Papéis fisiológicos	15
B.2. Características das Células Senescentes	17
B. 2.1. Interrupção do ciclo celular e resistência à apoptose	18
B. 2.2. Fenótipo secretor associado à senescência	19
B. 2.3. Atividade da β -galactosidase associada à senescência	21
B. 2.4. Reorganização da cromatina e mudanças epigenéticas	22
B. 2.5. Alterações metabólicas	24

<i>Secção C: Estratégias Senolíticas em Fase de Ensaio Pré-Clínico e Clínicos</i>	26
C.1. Aplicações da associação “Dasatinib e Quercetina” em doenças associadas ao envelhecimento	29
C. 1.1. Aplicações demonstradas em ensaios pré-clínicos	30
C. 1.2. Aplicações demonstradas em ensaios clínicos	37
5. Qualidade dos Artigos Seleccionados	38
5.1. Avaliação do risco de viés dos ensaios pré-clínicos	38
5. 2. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos	41
6. Discussão	42
6.1 Análise dos resultados obtidos	42
6.1.1. Condições metabólicas	45
6.1.2. Doenças e distúrbios neurodegenerativos	45
6.1.3 Perturbações oculares	47
6.1.4. Alterações vasculares	47
6.1.5. Doenças pulmonares	48
6.1.6. Patologias ósseas ou das articulações	48
6.1.7. Disfunções genitourinárias	49
6.1.8. Problemas oncológicos	49
6.19. Transplantes	49
6.10. Inibidor da proteína ceramidase ácida	50
6.1.11. Patologias hepáticas	51
6.1.12. Resultados dos ensaios clínicos	52
6.2. Pontos fortes e limitações deste trabalho	54
6.3. Possibilidades futuras	55
7. Conclusão	55
8. Referências	57

Capítulo II – Experiência Profissionalizante em Farmácia Hospitalar: Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, na Covilhã

1. Introdução	67
2. Enquadramento do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira	68
2.1. Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares	68

3. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos	69
3.1. Seleção, aquisição, receção e armazenamento	69
3.2. Farmacotecnia: produção e controlo	72
3.2.1. Preparação de formulações estéreis	72
3.2.1.1. Reconstituição e aditivação de bolsas de nutrição parentérica	75
3.2.1.2. Reconstituição e/ou diluição de fármacos citotóxicos injetáveis	75
3.2.1.3. Controlo de preparações estéreis	76
3.2.2. Preparação de formulações não estéreis	77
3.2.3. Reembalagem de medicamentos	78
3.3. Distribuição	82
3.3.1. Distribuição tradicional	82
3.3.2. Distribuição por reposição de stocks nivelados	82
3.3.3. Distribuição individual diária por dose unitária	83
3.3.4. Distribuição em regime de ambulatório	88
3.3.5. Circuito de medicamentos sujeitos a controlo especial	93
4. Farmácia Clínica	95
5. Farmacocinética Clínica	97
6. Farmacovigilância	98
7. Ensaio Clínicos	98
8. Informação dos Medicamentos	100
9. Registo de Informação e Intervenção	101
10. Sistema de Gestão de Qualidade	101
11. Conclusão	102
12. Referências	103

Capítulo III – Experiência Profissionalizante em Farmácia Comunitária: Farmácia Lusitana de Cacia, Aveiro

1. Introdução	107
2. Enquadramento e Organização da Farmácia	108
2.1. Recursos humanos	108
2.1.1. Responsabilidades e funções	109
2.2. Espaço físico	110
2.2.1. Espaço físico exterior	110

2.2.2. Espaço físico exterior	110
2.3. Recursos informáticos	113
3. Documentação e (In)formação Científica	114
4. Medicamentos e outros Produtos de Saúde	115
5. Aprovisionamento e Armazenamento	115
5.1. Critérios de seleção de fornecedores e de aquisição dos diferentes medicamentos e produtos de saúde	116
5.2. Gestão e receção de encomendas	117
5.3. Devoluções	119
5.4. Marcação de preços	120
5.5. Armazenamento e controlo de parâmetros	120
5.6. Controlo de prazos de validade	121
6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	122
7. Dispensa de Medicamentos	123
7.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica	123
7.1.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica a partir de receita manual	124
7.1.2. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica a partir de receita eletrónica materializada	125
7.1.3. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica a partir de receita eletrónica desmaterializada	126
7.1.4. Planos de participação	126
7.1.5. Conferência de receituário	127
7.2. Dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	128
7.3. Dispensa de medicamentos genéricos	129
7.4. Pedido de autorização de utilização especial	129
8. Automedicação	130
9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	132
9.1. Produtos de dermocosmética, cosmética e higiene	132
9.2. Produtos dietéticos infantis e destinados a alimentação especial	132
9.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais	133
9.4. Medicamentos e produtos de uso veterinário	134
9.5. Dispositivos médicos	135
10. Outros Cuidados de Saúde prestados na Farmácia	135
10.1. Medição de parâmetros antropométricos, pressão arterial e pulsação cardíaca	136

10.2. Determinação de parâmetros bioquímicos	136
10.3. Administração de injetáveis	137
11. Medicamentos Manipulados e Preparações Extemporâneas	137
12. Cartão Saúde da Rede de Farmácias Portuguesas	139
13. Contabilidade e Gestão Farmacêutica	139
14. Conclusão	140
15. Referências	140
Anexos	145

Folha em branco

Lista de Figuras

Capítulo I – Revisão sistemática sobre as aplicações terapêuticas da associação senolítica “Dasatinib e Quercetina” em doenças características do envelhecimento

Figura 1 – Fluxograma referente ao método de seleção de publicações relativas à associação dasatinib e quercetina, utilizando as bases de dados <i>Pubmed</i> e <i>Science Direct</i>	3
Figura 2 – Envelhecimento celular como um processo gradual associado à senescência celular.....	14
Figura 3 – Características fenotípicas das células senescentes nas diferentes fases da sua evolução.....	17
Figura 4 – Esquema da paragem do ciclo celular em células senescentes.....	19
Figura 5 – Regulação da paragem do ciclo celular e do SASP.....	21
Figura 6 – Resumo das características metabólicas relacionadas com fenótipos de senescência celular.....	24
Figura 7 – Relação entre IIS, CR e via GSK3/GS da glicogénese e suas implicações no envelhecimento.....	25
Figura 8 – Resultados globais de cada domínio da análise de viés dos ensaios pré-clínicos, em percentagem, usando a ferramenta <i>Syracle</i>	39

Capítulo II – Experiência Profissionalizante em Farmácia Hospitalar: Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, na Covilhã

Figura 1 – Organigrama dos recursos humanos dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira.....	69
--	----

Folha em branco

Lista de Tabelas

Capítulo I – Revisão sistemática sobre as aplicações terapêuticas da associação senolítica “Dasatinib e Quercetina” em doenças características do envelhecimento

Tabela 1 – Resultados obtidos a partir da base de dados ClinicalTrials.gov com “dasatinib + quercetin”	4
Tabela 2 – Genes associados ao aumento e melhoria da qualidade de vida.....	10
Tabela 3 – Resumo dos principais dados dos artigos científicos obtidos, relativos a ensaios laboratoriais onde se testa a aplicação senolítica da associação “dasatinib e quercetina”	31
Tabela 4 – Resumo dos principais dados dos artigos científicos obtidos, relativos a ensaios clínicos onde se testa a aplicação senolítica da associação “dasatinib e quercetina”	37
Tabela 5 – Resultados individuais da análise de viés dos ensaios pré-clínicos, usando a ferramenta <i>Syrcl</i>	39
Tabela 6 – Resultados de cada domínio da análise de viés dos ensaios clínicos coorte analisados, usando a ferramenta <i>Newcatsle-Ottawa</i>	41

Folha em branco

Lista de Acrónimos/Siglas

Capítulo I – Revisão sistemática sobre as aplicações terapêuticas da associação senolítica “Dasatinib e Quercetina” em doenças características do envelhecimento

AMPK	Proteína cinase aumentada pela adenosina monofosfato
C/EBP	Fatores de transcrição CCAAT/ <i>enhancer-binding protein</i>
CCF	Fragmentos de cromatina citoplasmática
CDK	Cinases dependentes de ciclina
CHK	Ponto de verificação das cinases
DAPI	4',6'-diamino-2-fenil-indol
DDR	Respostas decorrentes de danos no DNA
DQ	Dasatinib e quercetina
EFN	Efrina
FBP1	Enzima gluconeogénica frutose 1,6-bisfosfatase 1
FDA	Food and Drug Administration
FPI	Fibrose Pulmonar Idiopática
GRO α	Proteína alfa regulada pelo crescimento
GSK3	Cinase 3 da proteína glicogénio sintase
GSK3 β	Proteína reguladora da via GSK3/GS
H3K27me3	Histona 3 trimetiladas no vigésimo sétimo resíduo de lisina
H3K9me3	Histona 3 trimetiladas no nono resíduo de lisina
HGPS	Síndrome progeróide de <i>Hutchinson-Gilford</i>
HMG	Proteínas de elevada mobilidade
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina
IL	Interleucina;
mtDNA	DNA mitocondrial
mTOR	Complexos do alvo mecanístico da rapamicina
NF- κ B	Fator nuclear κ B
OMS	Organização Mundial da Saúde
OXPPOS	Reação de fosforilação oxidativa
PGC-1 α	Co-ativador 1 alfa do recetor gama ativado por proliferadores de peroxissoma
Rb	Retinoblastoma
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SADS	Distensão de satélites associada à senescência
SAHF	Focos de heterocromatina associada à senescência
SASP	Fenótipo secretor associado à senescência
SA- β -gal	β -galactosidase associada à senescência
SC	Senescência celular
SCAPs	Vias anti-apoptóticas das células senescentes
SIRT	Sirtuínas
SREBP1	Proteína 1 ligada ao elemento regulador de esterol
TGF- β	Fator de crescimento transformador beta

TNF	Fator de necrose tumoral
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
X-gal	5-bromo-4-cloro-3-indolil- β D-galactopiranosídeo
γ H2AX	Histona H2Ax fosforilada na serina 139

Capítulo II – Experiência Profissionalizante em Farmácia Hospitalar: Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário Cova da Beira, na Covilhã

AO	Assistente Operacional
AUE	Autorização de Introdução Especial
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CFALH	Câmara de Fluxo de Ar Laminar Horizontal
CFALV	Câmara de Fluxo de Ar Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHNM	Código Hospitalar Nacional do Medicamento
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
DCI	Denominação Comum Internacional
DIDDU	Distribuição Individual Diária de Dose Unitária
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPE	Entidade Pública Empresarial
EPI	Equipamento de Proteção Individual
FDS	<i>Fast Dispensing System</i>
FEFO	<i>First Expire – First Out</i>
FIFO	<i>First In – First Out</i>
JCI	<i>Joint Commission International</i>
LASA	<i>Look-Alike, Sound-Alike</i>
MEP	Medicamento(s) Estupefaciente(s) e Psicotrópico(s)
MSAR	Máquina Semiautomática de Reembalagem
NLI	Núcleo Local de Informação
NP	Nutrição Parentérica
PDA	<i>Personal Digital Assistant</i>
PEG	Gastrotomia(s) Percutânea(s) Endoscópica(s)
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
RAM	Reação Adversa ao(s) Medicamento(s)
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SC	Serviço Clínico
SF	Serviço Farmacêutico
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGR	Serviço de Gestão de Risco
SLH	Serviço de Logística Hospitalar
SLM	Salas Limpas <i>Misterium</i>
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNG	Sonda Nasogástrica
TSA	Teste de Sensibilidade aos Antibióticos
TSDT	Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica

UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação

**Capítulo III – Experiência Profissionalizante em Farmácia Comunitária:
Farmácia Lusitana de Cacia, em Aveiro**

ADSE	Instituto de Proteção e Assistência na Doença
AUE	Autorização de Introdução Especial
CNP	Código Nacional do Produto
CNPEM	Código Nacional de Prescrição Eletrónica de Medicamentos
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DGS	Direção Geral da Saúde
DM	Dispositivo Médico
FEFO	<i>First Expire – First Out</i>
FIFO	<i>First In – First Out</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
MEP	Medicamento(s) Estupefaciente(s) e Psicotrópico(s)
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
NOC	Norma de Orientação Clínica
OF	Ordem dos Farmacêuticos
PIC	Preço Impresso na Cartonagem
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RED	Receita Eletrónica Desmaterializada
REM	Receita Eletrónica Materializada
SNS	Serviço Nacional de Saúde
USF	Unidade de Saúde Familiar

Folha em branco

Capítulo I – Revisão sistemática sobre as aplicações terapêuticas da associação senolítica “Dasatinib e Quercetina” em doenças características do envelhecimento

1. Introdução

Nos últimos anos, a sociedade tem assistido a um aumento historicamente significativo da esperança de vida. Segundo o Centro Regional de Informação das Nações Unidas, globalmente, a população com sessenta ou mais anos está a crescer mais rapidamente que os restantes grupos etários mais jovens. Em 2019, a Europa apresentou a maior percentagem de população com mais de sessenta anos (25%) medida até então ¹. Não obstante a importância deste feito que reflete sobretudo os avanços conquistados pela área da saúde, a maior longevidade é também um desafio, dadas as necessidades intrínsecas apresentadas pelas populações envelhecidas. Por esta razão, torna-se fundamental questionar se o adicionar de anos à vida é necessariamente uma forma de acrescentar vida aos anos. Por toda a sua complexidade e relação íntima com a dignidade humana, o envelhecimento deve ser encarado como um problema de saúde pública com um caminho ainda longo a trilhar.

Esta urgência é descrita no relatório da *Década do Envelhecimento Saudável 2020-2030*, da Organização Mundial da Saúde (OMS), cujo objetivo é otimizar a capacidade funcional dos idosos, dado que se considera que o envelhecimento saudável é o processo de desenvolver e manter a capacidade funcional que permite o bem-estar na velhice. Segundo o mesmo relatório, de 2002 a 2020, o número de novos artigos científicos da base de dados *Pubmed* que citam o “envelhecimento saudável” ou expressões semanticamente similares tem aumentado de forma constante. Este incremento, ainda que represente uma pequena porção de todo o universo dos restantes trabalhos científicos da plataforma, é reflexo do desenvolvimento que se está a fazer nesta área da saúde ².

Sendo a população pautada por um envelhecimento associado a um vasto leque de doenças típicas, como é de particular relevância as doenças neurodegenerativas, a investigação multidisciplinar na área do envelhecimento biológico avança no sentido de dar resposta às adversidades a que a qualidade de vida é sujeita ^{3,4}. Salienta-se, assim, que o principal objetivo ao estudar o envelhecimento não é apenas maximizar a duração da vida, mas sim aumentar o período de vida ausente de condições biológicas, funcionais

e psicológicas que possam deteriorar a qualidade de vida ⁵. A descoberta e os progressos científicos na descrição das células envolvidas, dos múltiplos mecanismos correlacionáveis e marcadores moleculares responsáveis, bem como dos sistemas-modelo adequados tem sido o passaporte para os avanços na medicina e farmacologia que, ainda que em certos casos precoces, permitem projetar potenciais estratégias de prevenção ou tratamento das doenças associadas ao envelhecimento.

Este primeiro capítulo encontra-se dividido em três secções:

- Secção A: Contextualização do Envelhecimento Biológico;
- Secção B: A Senescência Celular;
- Secção C: Estratégias Senolíticas em Fase de Ensaios Pré-clínicos e Clínicos: as aplicações da associação de “dasatinib e quercetina” em doenças associadas ao envelhecimento.

2. Objetivos

O presente trabalho integrado na componente de investigação tem como intuito rever a literatura científica relativa aos conhecimentos atuais sobre o envelhecimento para perceber qual o papel da ciência e especificamente da farmacologia na promoção do envelhecimento saudável. Assim, pretende-se alcançar os seguintes objetivos específicos:

- Contextualizar historicamente o processo biológico do envelhecimento, destacando os mecanismos que o sustentam, os modelos animais de interesse para o seu estudo e o papel atual da gerociência na promoção da qualidade de vida como prioridade no contexto do envelhecimento;
- Analisar os conhecimentos atuais sobre o processo de senescência celular, através do estudo das principais características das células senescentes como possíveis fatores de análise e/ou intervenção terapêutica;
- Discutir os avanços pré-clínicos e clínicos obtidos pela aplicação da associação senolítica “dasatinib e quercetina” e evidenciar o seu carácter promissor na garantia de um envelhecimento populacional com superior qualidade de vida.

3. Metodologia

Uma vez definidos os objetivos e respetivas secções da revisão bibliográfica, a pesquisa de artigos foi feita secção a secção, adequando os termos da pesquisa usados nos motores de busca aos subtemas de cada parte do relatório.

Desta forma, tendo como recurso as bases de dados *Pubmed* (na maioria dos casos) e *Science Direct*, usaram-se alguns dos termos exemplificativos: *ageing*, *aging*, *age-related diseases*, *animal models*, *disease*, *healthspan*, *geroscience*, *senescence*, *cellular*

senescence, senescent secretor phenotype, senescence-associated β -galactosidase, regulation, markers, senotherapeutic, senolytics, senolytic drugs, dasatinib e quercetin. Estes termos foram pesquisados isoladamente, mas também em combinação, recorrendo ao auxílio dos operadores booleanos.

Nas duas primeiras secções do relatório relativo à vertente de investigação, secções A e B, foram utilizados artigos científicos originais e de revisão. Contudo, na secção C, privilegiaram-se artigos científicos originais com o intuito de obter uma revisão sistemática que desse resposta aos objetivos deste trabalho e, simultaneamente, tivesse em conta os critérios de exclusão. Partindo desta linha de raciocínio e pesquisa, obteve-se o fluxograma ilustrado na figura 1 referente ao método de seleção de publicações relativas à associação de dasatinib e quercetina.

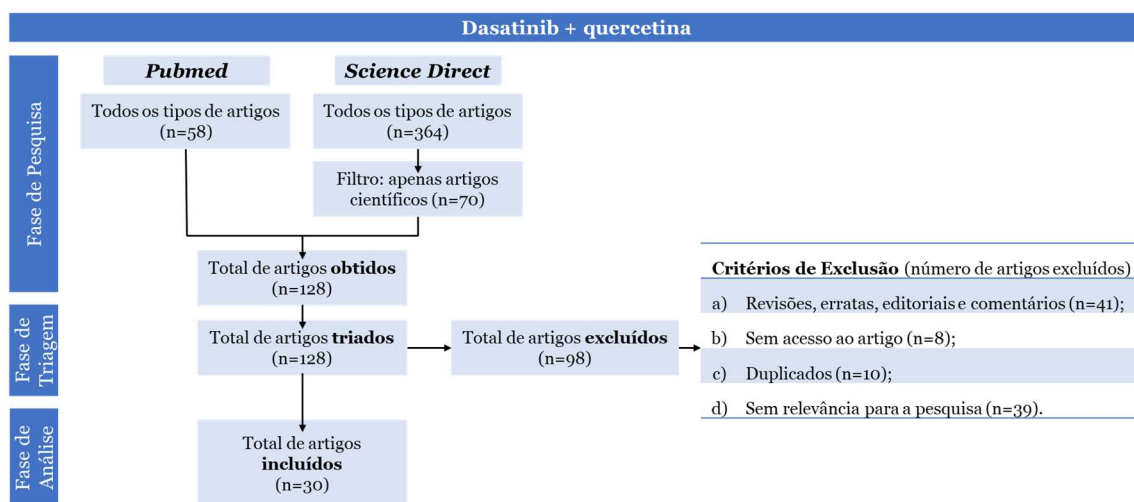


Figura 1 - Fluxograma referente ao método de seleção de publicações relativas à associação de dasatinib e quercetina, utilizando as bases de dados *Pubmed* e *Science Direct*.

O dasatinib é um potente inibidor de várias enzimas tirosina-cinases, aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) ⁶. A quercetina, por sua vez, é um composto de origem natural, um flavonoide encontrado em muitas frutas e vegetais ⁷. Após o estudo de trabalhos desta área, optou-se por focar nesta associação por, desde 2015, terem passado a ser descritos como os dois primeiros agentes senolíticos ⁸. Desde então, a associação “dasatinib e quercetina” passou a ser valorizada na investigação associada às diferentes patologias que comprometem o envelhecimento saudável, incluindo com a sua recente avaliação em ensaios clínicos.

Após consultar a base de dados da Rede de Gerociência Translacional (<https://www.tgerosci.net/>) com “*dasatinib + quercetin*”, apenas um dos ensaios clínicos apresenta resultados publicados e disponíveis *online* - correspondente à

informação da subsecção C.1.2. Os restantes ensaios clínicos encontram-se em fases muito precoces, não tendo associados quaisquer tipos de resultados ⁹.

Em concordância, quando consultada a base de dados de ClinicalTrials.gov com “dasatinib + quercetin”, obtêm-se os resultados da tabela 1 onde constam os ensaios clínicos em decurso de momento (<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=dasatinib+%2B+quercetin&cntry=&state=&city=&dist=>) ¹⁰.

Tabela 1 – Resultados obtidos a partir da base de dados ClinicalTrials.gov com “dasatinib + quercetin” ¹⁰.

Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions	Locations
1 Targeting Pro-Inflammatory Cells in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Human Trial	Completed	No Results Available	•Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)	•Drug: Dasatinib + Quercetin •Drug: Placebo	•Wake Forest Baptist Health, Winston-Salem, North Carolina, United States •University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas, United States
2 Senolytic Therapy to Modulate Progression of Alzheimer's Disease	Recruiting	No Results Available	•Alzheimer Disease	•Drug: Dasatinib + Quercetin	•Glenn Biggs Institute for Alzheimer's & Neurodegenerative Diseases, San Antonio, Texas, United States
3 Senolytic Therapy to Modulate the Progression of Alzheimer's Disease (SToMP-AD) Study	Not yet recruiting	No Results Available	•Alzheimer Disease, Early Onset •Mild Cognitive Impairment	•Drug: Dasatinib + Quercetin •Other: Placebo Capsules	•Wake Forest Health Sciences, Winston-Salem, North Carolina, United States
4 Safety and Effectiveness of Quercetin & Dasatinib on Epigenetic Aging	Recruiting	No Results Available	•Aging	•Drug: Dasatinib + Quercetin	•The Institute for Hormonal Balance, Orlando, Florida, United States
5 An Open-Label Intervention Trial to Reduce Senescence and Improve Frailty in Adult Survivors of Childhood Cancer	Not yet recruiting	No Results Available	•Frailty •Childhood Cancer	•Drug: Dasatinib + Quercetin •Drug: Fisetin	•St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, United States
6 ALSNLITE: Senolytics for Alzheimer's Disease	Not yet recruiting	No Results Available	•Mild Cognitive Impairment •Alzheimer Disease	•Drug: Dasatinib •Drug: Quercetin	•Mayo Clinic in Rochester, Rochester, Minnesota, United States
7 Senescence in Chronic Kidney Disease	Enrolling by invitation	No Results Available	•Chronic Kidney Disease	•Drug: Group 2: Dasatinib •Drug: Group 2: Quercetin	•Mayo Clinic in Rochester, Rochester, Minnesota, United States
8 Hematopoietic Stem Cell Transplant Survivors Study (HTSS Study)	Recruiting	No Results Available	•Stem Cell Transplant	•Drug: Quercetin •Other: Standard of Care - Observation Only •Drug: Dasatinib	•Mayo Clinic in Rochester, Rochester, Minnesota, United States
9 Targeting Cellular Senescence with Senolytics to Improve Skeletal Health in Older Humans	Recruiting	No Results Available	•Healthy	•Drug: Dasatinib •Drug: Quercetin •Drug: Fisetin	•Mayo Clinic in Rochester, Rochester, Minnesota, United States

Ao longo da pesquisa, não foram aplicadas quaisquer restrições temporais, pelo que o intervalo de tempo dos artigos usados decorre de 1995 a 2021. Cerca de cinquenta e cinco por cento dos artigos são relativos aos anos 2018, 2019, 2020 e 2021, o que demonstra a atualidade do tema.

O programa de referência escolhido foi o Mendeley – estilo *American Medical Association, 11th edition*.

4. Secções da Revisão Sistemática

Secção A: Contextualização do Processo de Envelhecimento

A.1. Evolução e Conceito de Envelhecimento

Numa visão generalista, o processo de envelhecimento corresponde ao declínio gradual e temporal da função biológica dos órgãos e tecidos, conduzindo, eventualmente, à perda de função e morte ¹¹. Por esta razão, considera-se que o envelhecimento humano é

acompanhado por uma acumulação progressiva de deficiência funcional e cognitiva responsável pelo desenvolvimento de várias doenças associadas à idade. Do leque de doenças desta natureza, destacam-se o cancro, a diabetes, as doenças cardiovasculares, músculo-esqueléticas e neurodegenerativas. Assim, a incapacidade e morbidade provenientes do decurso da velhice e especificamente destas patologias afetam adversamente a qualidade de vida ¹². No entanto, é de notar que cada vez mais se evidencia o papel multifatorial do envelhecimento, dado que, embora o mesmo se manifeste por meio de doenças aparentemente díspares e atualmente tratadas como entidades separadas, é provável que haja uma ou mais causas biológicas subjacentes e comuns ¹¹.

Embora as doenças sistêmicas periféricas sejam responsáveis pelos maiores comprometimentos da saúde e bem-estar humanos, tem sido paulatinamente evidente que a disfunção cerebral está na génese de uma morte precedida por uma perda gradual da capacidade cognitiva e funcional ¹³. Tal motivo, tem permitido um maior investimento na investigação científica das doenças neurodegenerativas. Sabe-se que o envelhecimento é o fator de risco mais preponderante para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, das quais se destacam a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson. A sua prevalência aumenta exponencialmente com a idade e, embora a maioria dos casos relatados sejam isolados e pontuais, manifestam-se de forma mais tardia em comparação com os tipos hereditários destas doenças ¹². Os exames observacionais de cérebros envelhecidos provenientes de estudos científicos permitiram a deteção de alterações características que estão associadas à neurodegeneração. Tais evidências possibilitaram interrogar se essas alterações cerebrais representam aspetos de pouca importância no envelhecimento cerebral não afetando consideravelmente a função neurológica ou se, porventura, podem ser precursores das doenças neurodegenerativas. Ou seja, não se sabe se estas lesões são os precursores da neurodegeneração e da doença ou simplesmente os produtos do envelhecimento cerebral, pelo que a possibilidade do conceito de envelhecimento se sobrepor ao da neurodegeneração continua em aberto. Atualmente, através de modelos animais também já se compreende que o sistema circulatório representa um papel primordial na exploração de fatores comuns às doenças típicas do envelhecimento, dado que os marcadores presentes na circulação podem acelerar ou desacelerar aspetos do envelhecimento do cérebro e da função cognitiva ¹³.

O envelhecimento é um tópico que cativou cientistas ao longo da história, mas só há algumas décadas passou a marcar vincadamente o interesse das ciências da vida, ganhando terreno na investigação científica. Desta forma, torna-se claro que existam inúmeras teorias que tentam explicar o porquê de envelhecermos, fruto das diferentes

perspetivas e contextos tecnológicos ¹⁴. Mesmo sabendo que nenhuma das teorias existentes foi decisivamente comprovada ao ponto de nos esclarecer a causa final do envelhecimento, continua a fazer sentido tê-las presentes nas investigações vindouras, como mote de futuras propostas ¹⁵.

Uma das formas de categorizar as hipóteses explicativas do envelhecimento ao longo dos anos, é dividi-las nas quatro teorias seguintes: teoria evolucionária, teoria dos radicais livres, teoria programada e teoria da hiperfunção. A teoria evolucionária tem por base os trabalhos desenvolvidos por Peter Medawar em 1952 e subsequentemente por George Williams em 1957, sendo o primeiro relativo às acumulações mutacionais destrutivas e o segundo decorrente da hipótese da pleiotropia antagonista. Segundo a teoria há mutações e alelos que, mesmo estando presentes no nosso desenvolvimento inicial, demonstram ser prejudiciais na vida adulta, sendo este efeito nefasto decorrente de uma falha na seleção natural e simultaneamente a causa do envelhecimento. A teoria dos radicais livres proposta por Denhan Harman em 1956, como o nome indica, é explicada pela acumulação de espécies reativas de oxigénio que advêm do detrimento de componentes celulares. Mais recente, a teoria programada desenvolvida por Valter Longo e seus colegas em 2005 é baseada nas perspetivas defendidas no século XIX por August Weismann. Segundo Weismann, o envelhecimento e morte são o resultado de um programa genético que evoluiu com o intuito de beneficiar as gerações futuras. Em 2008, surgiu ainda a teoria da evolução estabelecida por Mikhail Blagosklonny e que sugere que o envelhecimento sustenta uma continuação pró-ativa de um mecanismo de controlo genético ^{15,16}.

As teorias supracitadas continuam em evolução, traduzindo em novos conceitos e raciocínios as descobertas que vão sendo feitas. Desta forma, o debate sobre se o envelhecimento é programado ou é o resultado de acumulações incertas e aleatórias a nível celular e molecular ao longo do tempo ainda é uma incógnita ¹⁶.

Em 2019, na tentativa de reconciliar as teorias referidas, a revisão de Schmeer e seus colegas, apresentou a proposta esquemática de divisão conceptual composta por quatro contrastantes abordagens: (1) abordagem de causa probabilística, (2) abordagem de causa pseudo-programada, (3) abordagem de causa programada e (4) abordagem de causa probabilística, mas de resposta programada. Segundo a abordagem de causa probabilística, defende-se a ideia de que o envelhecimento surge da acumulação aleatória de vários biomarcadores e processos moleculares dependentes do tempo, como certos eventos genéticos tóxicos e o stress oxidativo que, no seu conjunto, vão promovendo a deterioração celular ao longo do envelhecimento cronológico. A abordagem de causa pseudo-programada advém da posição defendida por Mikhail Blagosklonny em 2013, apoiando que o envelhecimento não é e nem pode ser programado, dado que reflete uma

continuação do processo genético associado à memória de eventos que decorrem desde o desenvolvimento embrionário e, por isso, independente dos fatores mutacionais. Esta é por isso uma abordagem que tem por base a teoria da pleiotropia antagônica, mas excluindo a ideia de ser intencional. A abordagem de causa programada sugere que o envelhecimento é parcial ou integralmente programado e fortemente associado a alterações transcricionais que culminam no processo de reprogramação genética relacionada à idade, apoiando a noção de que o processo de envelhecimento não é autossustentável, dado que requer um mecanismo pró-ativo de controlo genético. A componente genética tida em conta está essencialmente envolvida nos processos de envelhecimento imunológico e inflamatório associados à idade e sustenta o principal motivo molecular do fenótipo associado à senescência. Por fim, a abordagem de causa probabilística, mas de resposta programada alega que as alterações aleatórias a nível celular ocorrem, mas que, apesar de existirem mecanismos de neutralização dessas modificações, nem sempre os mesmos são efetivamente suficientes. Tal acontece devido às diferenças interindividuais de carácter genético ou epigenético, bem como o stress ambiental e fatores próprios de suscetibilidade a que os indivíduos são sujeitos ao longo da sua vida. Assim, entende-se o envelhecimento como um produto das falhas na eliminação dos danos biológicos, resultando no declínio progressivo de funções, patologia e morte. No fundo, perante esta abordagem, as causas do início do envelhecimento são plausíveis, mas os seus mecanismos de resposta como são exemplos os danos do DNA, a adaptação metabólica, a senescência celular ou a apoptose são programados ¹⁶.

Como o envelhecimento é intrinsecamente complexo e caracterizado por inúmeras alterações que ocorrem em diferentes níveis da hierarquia biológica, esta visão simplista e sumária de teorias e abordagens do envelhecimento está continuamente em renovação e melhoria ¹⁶. Com o intuito de contornar esta limitação, foi desenvolvida a plataforma *Atlas Digital do Envelhecimento* (<http://ageing-map.org>) que visa integrar a multiplicidade de alterações associadas à idade relatadas num recurso único e de livre acesso, tentando, em última análise, obter apenas uma representação de como ocorre o processo de envelhecimento ¹⁷.

A.2. Mecanismos Biológicos

Atualmente, ainda são muitos os cientistas que estudam doenças de forma isolada sem ter em conta o impacto da biologia do envelhecimento (biogerontologia), o que limita a aplicação de conhecimentos em ensaios pré-clínicos ¹⁸. A investigação do envelhecimento tem demonstrado um avanço sem precedentes nos últimos anos, particularmente com a descoberta de que a taxa de envelhecimento é controlada, pelo menos em certa medida,

por modificações genéticas e processos bioquímicos preservados ao longo da evolução e que podem ser detetados por biomarcadores-chave ^{19,20}.

Atualmente, não temos meios de medir a idade biológica. Por isso, são usadas medidas substitutas, como é o caso da idade cronológica, esperança de vida, fragilidade ou carga celular senescente ²¹.

A biogerontologia é ainda um campo imaturo que continua a procurar uma explicação para a relação entre envelhecimento, doenças decorrentes do mesmo e morte. Segundo Gems e Magalhães, as marcas ou mecanismos-chave do envelhecimento atualmente aceites são ainda um rascunho de um esquema conceptual cientificamente robusto para a formação de um paradigma que represente o envelhecimento ²². Contudo, até ao momento, categorizam-se os mecanismos celulares e moleculares que contribuem de forma significativa para o envelhecimento em instabilidade genómica, redução telomérica, alterações epigenéticas, perda de proteostase, deteção desregulada de nutrientes, disfunção mitocondrial, senescência celular, esgotamento das células estaminais e alteração da comunicação intercelular ²⁰.

Para que representem de forma fidedigna o envelhecimento, idealmente espera-se que estes mecanismos respeitem os seguintes critérios: 1) capacidade de se manifestar durante o processo de envelhecimento normal; 2) ao serem afetados de forma intencional em âmbito experimental, devem acelerar o envelhecimento; 3) também em contexto experimental, ao melhorar ou reverter o impacto dos mesmos, espera-se que haja um retardamento do processo natural de envelhecimento e, conseqüentemente, se possibilite longevidade. Nem todos os mecanismos anteriormente referidos satisfazem os três critérios de igual forma e notoriamente o último dos itens continua a ser o mais difícil de dar resposta ²⁰.

Dos nove mecanismos biológicos supracitados, a senescência celular é a que tem demonstrado mais avanços sobreponíveis com a área da farmacologia, nomeadamente com os avanços evidentes no estudo de fármacos potencialmente senolíticos e senostáticos. Por esta razão, este pilar do envelhecimento será detalhadamente abordado na secção B.

A.3. Modelos Biológicos

Não obstante todos os obstáculos com que se continua a lidar na investigação do processo de envelhecimento, há cada vez mais esperança de que se esteja num caminho promissor. Através dos resultados obtidos aquando do estudo de modelos animais, foi possível compreender que, em termos evolutivos, há uma preservação das vias bioquímicas responsáveis pelo envelhecimento ^{11,23}. Já foram vários os modelos animais submetidos a intervenções genéticas, dietéticas e farmacológicas. Transpor essas evidências e

desenhos de estudo para o ser humano pode, pois, permitir o prolongamento e melhoria da qualidade de vida a longo prazo ²³.

Mas, afinal, o que faz de um modelo animal um bom recurso para o estudo do envelhecimento? Esta pergunta é importante, porque, ao contrário do que se possa pensar, nem todos os animais mostram perda de integridade dos tecidos ao longo do tempo. É necessário fazermos valer de organismos que tenham características vantajosas para o seu estudo por forma a correlacioná-los da melhor maneira com o ser humano ¹¹. Há critérios de escolhas para os modelos animais, dos quais se frisam: 1) o modelo considerado deve ter fenótipos do envelhecimento mensuráveis e os seus mecanismos intrínsecos devem ter relação com o dos seres humanos; 2) não obrigatório, mas ainda assim idealmente, preferem-se modelos cuja manipulação laboratorial seja de relativa facilidade – de preferência de pequeno porte e barato para que se garanta que pode crescer em quantidade; 3) eticamente, é também necessário considerar usar organismos que não sejam sencientes ¹¹.

Na seleção adequada de um modelo, é importante ter em mente os principais aspetos do envelhecimento a serem estudados, porque, não só interessa perceber se se trata de um modelo com complexidade suficiente em termos estruturais, como se o mesmo permite modelar corretamente esses aspetos escolhidos. Desta forma, dependendo dos modelos, destacam-se vantagens e desvantagens a considerar ¹¹.

Os modelos anterior ou atualmente usados incluem o recurso a leveduras (tipicamente *Saccharomyces cerevisiae*), nemátodos (onde se destaca *Caenorhabditis elegans*), moscas (como o clássico protótipo *Drosophila melanogaster*), roedores, primatas não-humanos e humanos. Uma vez que, no contexto do presente trabalho, se recorreram a estudos pré-clínicos que usaram roedores e a ensaios clínicos que permitiram examinar o modelo humano, percebeu-se que seria mais vantajoso somente expor dados relativos aos dois protótipos: roedores e primatas humanos.

A.3.1. Roedores

Os roedores apresentam semelhanças com os humanos na maioria da sua fisiologia e funções celulares e, embora em menor grau, até mesmo quanto à sua anatomia ^{11,24}. Os sistemas musculoesquelético, imunológico, endócrino e digestivo de roedores e humanos são estrutural e funcionalmente idênticos.

Entre os roedores, os murganhos são um modelo atraente devido à facilidade de manipular geneticamente o seu genoma ou de se reproduzirem, assim como à vasta quantidade de dados fenotípicos conhecidos. Para além disso, os tecidos dos roedores podem ser analisados em todas as fases do processo de envelhecimento. Este modelo é o que melhor caracteriza as síndromes progeróides de *Hutchinson-Gilford* e de *Werner* ²⁴

²⁶. Independentemente das vantagens dos modelos de roedores para o envelhecimento, existem algumas disparidades importantes relacionadas com a idade. Em oposição ao que ocorre no ser humano, os murganhos têm telómeros longos e a telomerase apresenta grande atividade em muitos órgãos. Os murganhos podem sintetizar algumas vitaminas que têm influência direta em certos processos de envelhecimento. Além disso, os murganhos envelhecidos não demonstram todas as doenças relacionadas com a idade típicas dos humanos, como é o caso da doença cardiovascular e a doença de Alzheimer ^{11,24}.

A.3.2. Primatas humanos

O aparecimento das denominadas técnicas “ômicas” possibilitaram as correlações de genótipo e fenótipo, nomeadamente a análise do genoma (genómica), dos padrões de expressão génica (transcriptómica) e do complemento proteico (proteómica) ou as atividades metabólicas das células (metabolómica).

Segundo a análise de um grupo de judeus geneticamente homogêneo a centenários com idades compreendidas entre os noventa e cinco e os centos e doze anos que participaram no projeto intitulado *The Longevity Genes Project* do instituto *Albert Einstein College of Medicine*, foi possível identificar genes que predispõem não só para uma vida mais longa, como também promovem melhorias da saúde, os quais são descritos na tabela 2 ^{11,14}.

Tabela 2 – Genes associados ao aumento e melhoria da qualidade de vida ¹¹.

Nome do Gene	Mudança que confere longevidade	Função	Papel no Envelhecimento
CEPT: Transferase reversa do éster de colesterol	Mutação	Lipoproteína	Protege contra declínio cognitivo e doença de Alzheimer.
APOC3: Apolipoproteína C-3	Mutação	Influencia o tamanho da lipoproteína	Associado à longevidade extrema; provável protetor contra a doença cardiovascular.
ADIPO: Adiponectina	Mutação	Peptídeo derivado da gordura	Melhora a ação da insulina e diminui a inflamação da parede arterial. Associado à longevidade extrema.
IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina	Polimorfismos não sinónimos	Regula o tamanho corporal	O tamanho pequeno do corpo correlaciona-se com a longevidade.
TERT: telomerase	Mutação	Manutenção dos telómeros (mais longos em centenários)	Protege contra sinalização e senescência causada por telómeros curtos.

A.3.2.1. Síndrome progeróide de *Hutchinson-Gilford*

As síndromes progeróides são um grupo específico de doenças que se assemelha em alguns aspetos ao envelhecimento natural, na sua maioria causadas por mutações na reparação do DNA ou nos genes da lâmina nuclear. Uma das doenças do envelhecimento acelerado amplamente estudada é a síndrome progeróide de *Hutchinson-Gilford* (HGPS), causada por mutações no gene LMNA ²⁷. A lâmina nuclear é uma rede proteica que estruturalmente sustenta a membrana nuclear interna. Esta lâmina nuclear inclui dois componentes essenciais – as lâminas A e C – produzidas pelo gene mutado na HGPS, o LMNA. Por esta razão, a HGPS é denominada de laminopatia e as modificações

nestas lâminas que desencadeiam a expressão de progerina são a gênese do declínio celular característico da doença. A esperança média de vida destes doentes é de treze ou quatorze anos ²⁸.

A inibição da produção de progerina em células de dadores idosos não-HGPS *in vivo* mostrou aumentar a sua atividade proliferativa e, entre outras consequências, diminuir a presença de marcadores de senescência como o p21^{CIP1} (abordado na secção B.2.1. do capítulo I) para níveis semelhantes aos de células de dadores jovens. Assim, entende-se uma das razões pela qual os mecanismos dependentes de progerina atuam no envelhecimento natural. O envelhecimento natural em indivíduos saudáveis e o envelhecimento prematuro em indivíduos com HGPS são mediados por mudanças semelhantes na atividade das vias de sinalização - não só na regulação negativa da reparação do DNA e organização da cromatina, mas também na regulação positiva das vias de sinalização de mTOR e GH-IGF1 e disfunção mitocondrial. São ainda várias as transformações epigenéticas comuns ao envelhecimento prematuro na HGPS e ao envelhecimento natural, como é o caso das alterações na metilação de histonas ou DNA ou mesmo os distúrbios estruturais da cromatina ²⁷.

O defeito genético único e bem definido em indivíduos com HGPS, as ligações diretas entre a progerina e as características do envelhecimento natural, a expressão da proteína que causa a doença durante o envelhecimento fisiológico normal e a manifestação de patologias relacionadas ao envelhecimento em vários tecidos tornam a HGPS um modelo atraente para estudar o papel dos mecanismos de envelhecimento em doenças crónicas associadas ao mesmo ²⁹.

Concluindo, embora o uso apropriado e eficaz de modelos para pesquisa sobre o envelhecimento não esteja isento de desafios, não há dúvida de que os mesmos são uma componente vital para o desenvolvimento, aperfeiçoamento e padronização da investigação e devem ser criteriosamente escolhidos ²⁵.

A.4. Gerociência

A gerociência é um conceito relativamente recente da gerontologia e refere-se ao campo interdisciplinar que visa compreender a relação entre a biologia do envelhecimento e a biologia das doenças associadas ao envelhecimento. A hipótese da gerociência postula que a manipulação do envelhecimento retardará o aparecimento ou a gravidade de muitas doenças crónicas, esperando que tal permita melhorias na saúde da população idosa em maior extensão que a que pode ser alcançada somente pela cura ^{30,31}. No fundo, a gerociência prevê que os biomarcadores e mecanismos do envelhecimento fazem parte

da fisiopatologia de muitas condições e doenças relacionadas à idade e que isso é de especial importância para o estudo do próprio envelhecimento ³⁰.

Atualmente, a medicina geriátrica foca-se sobretudo na prevenção terciária, gerindo as complicações de doenças crônicas e as síndromes geriátricas. No entanto, as intervenções que visam os processos fundamentais de envelhecimento provavelmente serão mais úteis se forem aplicadas antes do início da deficiência. Com essa abordagem, os avanços na biologia do envelhecimento podem levar a intervenções que fomentem a diminuição da morbidade e retardem as doenças crônicas ou síndromes geriátricas ³². Embora a compreensão das características únicas de qualquer doença seja louvável e de potencial valor terapêutico, as abordagens para compreender uma causa comum, o envelhecimento, serão de importância ímpar. Se pudermos entender como o envelhecimento promove a doença, pode ser possível direcionar a cura para a causa comum. Focar no envelhecimento pode permitir a intervenção precoce e evitar danos, ao mesmo tempo que compensa os encargos económicos de uma população cada vez mais envelhecida e caracterizada por várias doenças crônicas ³³. Portanto, o crescimento do conceito de gerociência reflete o reconhecimento da investigação sobre o envelhecimento, tornando-a mais próxima da aplicação clínica do que há vinte anos ¹⁸.

Para concluir esta primeira secção introdutória, face a todos os aspetos de relevo abordados para o entendimento do envelhecimento, faz sentido perceber o debate sobre a relação entre envelhecimento e doença. Deverá o envelhecimento ser visto como um processo integrativo e fisiologicamente natural ou representará ele mesmo uma patologia?

Por um lado, quem se opõe ao rótulo de doença, encara o envelhecimento como um curso natural e inevitável da vida, atingindo de forma progressiva cada um ao longo da mesma. Portanto, segundo esta ótica, o envelhecimento predis põe para o risco de doenças associadas à idade, mas ele mesmo não é uma patologia, pelo que as terapias direcionadas para o mesmo apenas pretendem fomentar o envelhecimento saudável, visto não poder ser um processo irreversível. Os defensores desta vertente elucidam até para o risco da visão oposta, alertando para aspetos éticos, dado que a perspectiva de contraposição pode colocar em causa a humanidade e a sua compreensão relativa do valor da vida ^{34,35}. Ao invés, os que encaram o envelhecimento como doença apoiam-se nas semelhanças entre ambos, defendendo esta designação oficial com o intuito de se olhar para as intervenções no envelhecimento como reais possibilidades de tratamento e, em última instância, meios de interromper o envelhecimento. Com isto, pretendem que os esforços isolados colocados no tratamento das doenças crônicas sejam

substituídos pelo empenho em entender a causa comum responsável pelo envelhecimento em si ³⁴.

É provável que a dicotomia de ideias venha do problema de conceptualização apontado recentemente por Gems e Magalhães quando referem que há pouca discussão sobre como os mecanismos explicativos do envelhecimento dão origem às doenças do envelhecimento ou como várias doenças decorrentes do envelhecimento podem ser entendidas como consequências de um determinado número desses mecanismos ²². Em suma, embora seja um debate antigo, continua a fazer sentido de ser esmiuçado, até porque, até ao momento, ainda nenhuma das interpretações é totalmente aceite.

Secção B: A Senescência Celular

A senescência celular é um pilar essencial no estudo do envelhecimento. Dos nove mecanismos biológicos apresentados na secção A e responsáveis pelo envelhecimento, a senescência celular será o que terá maior destaque no presente trabalho. Por isso mesmo, esta secção explora este processo de uma forma aprofundada com o intuito de perceber os mecanismos de *input* associados à senescência celular, bem como as contribuições bioquímicas, genéticas e metabólicas que a mesma tem para o envelhecimento. Serão ainda analisadas características primordiais das células senescentes relevantes para a investigação de estratégias terapêuticas.

B.1. Conceito e Dinâmica do Processo

A senescência celular pode ser definida como uma paragem, ainda que estável, do ciclo celular intrinsecamente associada a mudanças fenotípicas ²⁰. O conceito foi proposto em 1961, após uma investigação conduzida por Leonard Hayflick e Paul Moorhead. A proposta atualmente aceite e comumente conhecida por senescência replicativa demonstra que as células humanas têm uma capacidade de divisão consecutiva finita *in vitro*. Na altura, os cientistas supracitados demonstraram a capacidade proliferativa especificamente em fibroblastos diploides humanos ³⁶⁻³⁸. No entanto, até ao momento já foi possível comprovar a existência de senescência celular noutros tipos de células, nomeadamente queratinócitos, células endoteliais, linfócitos, condrócitos, astrócitos e cardiomiócitos ³⁹. A senescência replicativa não depende do tempo cronológico na cultura, mas sim do número de divisões que as células sofrem em cultura ⁴⁰. Contudo, importa referir que o número de divisões não é constante e linear, pois varia de célula para célula e entre espécies ³⁶. Este conceito refletiu-se, mais tarde, no denominado limite de Hayflick, como uma característica em parte atribuível à redução dos telómeros ^{38,41}.

A senescência celular trata-se de um processo biológico associado à deterioração estrutural e funcional progressiva de células, tecidos e órgãos (figura 2), classicamente caracterizada por uma paragem (ainda que estável) irreversível do ciclo celular, em resposta a danos irreparáveis ou mesmo a estímulos intra ou extracelulares. Como resultado, as duas principais vias de ativação da senescência – vias p53/p21^{CIP1} e p16^{INK4a}/retinoblastoma (Rb) – são ativadas ^{42,43}. A paragem do ciclo celular é considerada irreversível porque nenhum estímulo fisiológico conhecido pode desencadear a reentrada das células senescentes neste, mesmo que as células estejam em condições vantajosas de crescimento ^{44,45}.

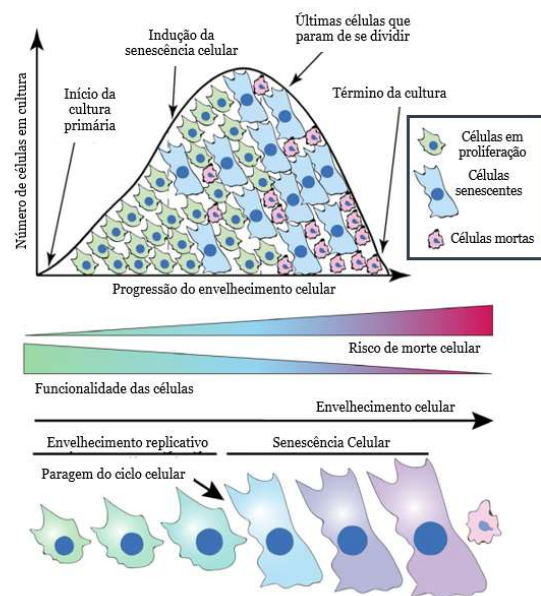


Figura 2 – Envelhecimento celular como um processo gradual associado à senescência celular (adaptada a partir da referência ⁴⁶).

Senescência é um termo proveniente da palavra latina *senex* que significa “homem velho”. Contudo, é importante frisar que, apesar dos conceitos serem, em parte, sobreponíveis e estarem ligados (figura 2), senescência celular e envelhecimento não são sinónimos, porque as células sofrem senescência em qualquer fase da vida do ser humano. A senescência não é vinculativa da idade geriátrica ^{47,48}. A taxa de acumulação de células senescentes não é linear ao longo da vida, mas sabe-se que acelera com o envelhecimento ⁴⁹. O envelhecimento celular não termina com a indução da senescência e, em vez disso, progride até à morte celular ⁴⁶.

B.1.1. Causas

A senescência celular é induzida em contextos fisiológicos e patológicos e são vários os fatores responsáveis por desencadear este processo. Dependendo do tipo e intensidade

desse estímulo, a população de células em questão reagirá de diferentes formas. No fundo, o nível de dano que é suportado pelas células é que irá determinar se a apoptose - como mecanismo de morte celular programada - se desenvolverá ou se, todavia, o processo irá culminar em senescência celular, caso o dano seja menor ³⁶.

De entre a variedade de estímulos, um dos mais importantes é a diminuição progressiva dos telômeros, fruto da atividade insuficiente da telomerase em equilibrar a rápida taxa de proliferação celular, desencadeando respostas de dano no DNA que ativam vias de sinalização cruciais para a senescência ⁵⁰. Também se aponta que o stress oxidativo, as mudanças na arquitetura da cromatina, a disfunção mitocondrial, stress mitótico, proteotoxicidade e até uma dieta rica em gordura possam induzir senescência ^{38,49}. Ainda se podem destacar agentes externos que geralmente facilitam a predisposição aos danos de DNA como é o caso da radiação ultravioleta, irradiação, produtos como o dihidroperóxido de terc-butilo ou agentes quimioterapêuticos ⁵⁰. Ainda não se concluiu se estes diferentes estímulos induzem senescência por meio de uma estrutura bioquímica comum ou se através de mecanismos distintos ⁴⁹.

B.1.2. Consequências

As consequências decorrentes da senescência podem ser benéficas ou nefastas, dependendo, entre outros fatores, do contexto fisiológico. A paragem irreversível do crescimento pode suprimir a tumorigênese ou promover a reparação de tecidos, bem como, irônica e simultaneamente, fomentar o desenvolvimento de cancro ou de doenças degenerativas do envelhecimento ^{45,51}. Mesmo uma pequena percentagem de células senescentes pode, efetivamente, interferir na homeostase e função do tecido, como acontece em doentes obesos que desencadeiam um processo de senescência precoce em células mesenquimais derivadas de tecido adiposo ^{36,52,53}.

B.1.3. Papéis fisiológicos

A senescência celular é indispensável para o desenvolvimento humano normal, tendo um papel ativo na homeostasia dos tecidos, cicatrização de feridas e na prevenção de tumores, por exemplo. Não obstante o seu papel fisiológico de controlo e reparação, a senescência também está intrinsecamente implicada em inúmeras doenças, nomeadamente patologias associadas à idade ^{38,48}. Devido à sua dicotomia de funções, define-se a senescência como um exemplo representativo de pleiotropia antagónica evolutiva, dado que demonstra que genes que têm efeitos benéficos no início da vida podem passar a ser prejudiciais em idades mais avançadas e, portanto, ser favorecidos pela evolução e passados para a descendência ^{38,45,47,50}.

As patologias hiperplásicas, à semelhança das patologias degenerativas, constituem o lado negativo da presença de células senescentes nos tecidos ⁴⁵. Sabe-se que as células senescentes podem associar-se à vigilância imunológica para promover a sua própria eliminação, o que teoricamente representaria um cenário benéfico ³⁸. No entanto, no caso de o dano das células senescentes ser persistente e/ou ocorrer durante o envelhecimento, a depuração natural deste tipo de células é comprometida e as células disfuncionais são acumuladas, gerando um microambiente pró-inflamatório crônico que, por conseguinte, contribui para várias condições patológicas ao longo da vida ^{36,38}. Este microambiente proveniente da acumulação de células senescentes promove o início e progressão do cancro, através da infiltração de linfócitos previamente estimulados pelo fenótipo secretor associado à senescência (SASP, do inglês *senescence-associated secretory phenotype*) e que, desta forma, produzem frações tóxicas passíveis de desencadear danos no DNA. Portanto, num contexto de acumulação de células senescentes, tanto é possível observar a proliferação de fatores quimioprotetores (no caso da supressão de tumor), como fatores quimiossensibilizantes (no caso do cancro), dependendo dos fatores de SASP que são ativados ⁴⁵.

A ideia de que as células senescentes podem desempenhar um papel prejudicial nas patologias associadas à idade provém da observação da acumulação de marcadores como a β -galactosidase associada à senescência (SA- β -gal), da via de sinalização de p16 e danos no DNA em tecidos de mamíferos idosos, nomeadamente tecidos humanos ^{43,50}. Especificamente, a primeira ligação de causalidade entre senescência e envelhecimento foi comprovada, *in vivo*, em roedores progeróides através do ponto de verificação mitótico BubR1. Perante este estudo, concluiu-se que a expressão de BubR1 era muito baixa e se relacionava com o aparecimento precoce de algumas doenças associadas à idade, nomeadamente sarcopenia, cataratas e uma diminuição da espessura e elasticidade da parede arterial ⁵⁴.

É muito pouco provável que a senescência celular explique todos os fenótipos do envelhecimento. No entanto, há um número preponderante de patologias do envelhecimento associadas, direta ou indiretamente, à senescência celular, nomeadamente no que respeita a doenças neurodegenerativas ^{43,45}. Por esta razão, o estudo e caracterização da senescência celular no cérebro, mas também nos restantes órgãos e tecidos do corpo humano, podem potenciar a descoberta de novos alvos terapêuticos para prevenção e/ou tratamento de doenças classicamente associadas à idade ⁵⁵.

B.2. Características das Células Senescentes

Tradicionalmente, a senescência era considerada um destino celular estático. No entanto, atualmente é reconhecida como um processo dinâmico, composto por estados celulares progressivos e fenotipicamente diversos, adquiridos após a interrupção do crescimento celular ^{16,56,57}.

Como se pode notar pela figura 3, as características fenotípicas da senescência variam ao longo do tempo. Na fase inicial da senescência está representada a paragem do ciclo celular através da ativação das vias p53/p21^{CIP1} e/ou p16^{INK4a}/Rb. As células senescentes resultantes progridem para a fase de senescência precoce devido à regulação negativa da lâmina B1, desencadeando uma extensa remodelação da cromatina associada à produção do SASP. Por fim, a progressão para a etapa de senescência tardia parece ser provocada pelo envelhecimento e danos de longo prazo, conduzindo a uma variedade de SASP. Esta diversidade de SASP obtido, permite adquirir células senescentes fenotipicamente diferentes, o que justifica a evidência de que existe heterogeneidade associada à senescência celular ^{56,57}.

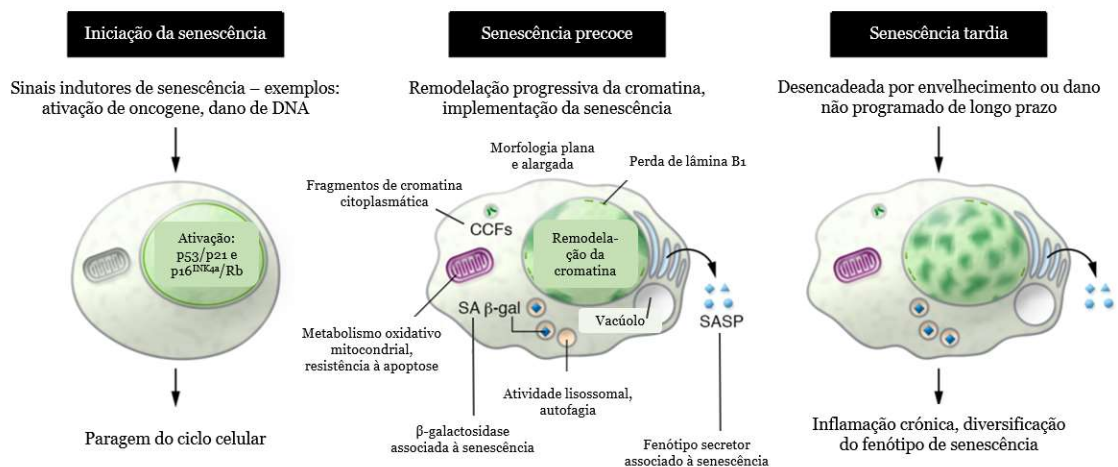


Figura 3 – Características fenotípicas das células senescentes nas diferentes fases da sua evolução (adaptada a partir da referência ⁵⁶). [CCF: fragmentos de cromatina citoplasmática; SA-β-gal: β-galactosidase associada à senescência; SASP: fenótipo secretor associado à senescência]

As células senescentes mostram mudanças marcantes nas características morfológicas, tornando-se achatadas, aumentadas, vacuolizadas e, por vezes, com múltiplos núcleos de tamanho superior ao comum. Um dos aspetos fulcrais é o nível de desenvolvimento de alguns dos organelos. Independentemente do organelo, sabe-se que a senescência determina alterações semelhantes, nomeadamente deficiências funcionais, o aumento total da massa desse organelo e uma sinalização intracelular anormal do mesmo. Genericamente, os lisossomas disfuncionais exacerbam a atividade da SA-β-gal, a fosforilação oxidativa disfuncional ao nível da mitocôndria despoleta o aumento da produção de ROS, os defeitos associados ao retículo endoplasmático culminam numa

resposta proteica anormal (de onde resultam proteínas desdobradas) e, no núcleo, há produção de focos de heterocromatina associada à senescência (SAHF do inglês *senescence-associated heterochromatin foci*) e respostas decorrentes de danos no DNA (DDR, do inglês *DNA damage responses*)^{42,44,56}.

Apesar de não existirem certezas sobre as fases da senescência celular, Nicolás Herranz e Jesús Gil propõem a distinção entre senescência aguda e crônica. A primeira tem por base um mecanismo associado a uma resposta de cinética rápida, resultante de estímulos mais discretos e não tão fortes. Por sua vez, a segunda relaciona-se com danos não programados a longo prazo, estando por isso ligada a processos prejudiciais, como é o caso do envelhecimento⁵⁶.

Desta forma, compreende-se que as células senescentes são metabolicamente ativas e possuem um conjunto de características *in vitro* e *in vivo* de seguida exploradas em cada uma das subsecções^{41,58}. Contudo, nenhuma destas particularidades é única ou exclusiva do estado senescente, assim como também não é necessário que todas as células senescentes apresentem a totalidade das características-chave^{45,50}.

As principais características das células senescentes que de seguida serão discutidas são: a interrupção do ciclo celular e resistência à apoptose (B.2.1.); a presença do SASP (B.2.2.); o aumento da atividade da β -galactosidase associada à senescência (SA- β -gal) (B.2.3.); a reorganização da cromatina e mudanças epigenéticas (B.2.4.); e as alterações no metabolismo celular (B.2.5).

B.2.1. Interrupção do ciclo celular e resistência à apoptose

No geral, sabe-se que as células senescentes são interrompidas nas fases G1 ou S do ciclo celular, permanecendo, porém, metabolicamente ativas^{40,44}. Contudo, segundo Mao e seus colegas, também já foi possível detetar uma fração das células senescentes interrompidas na fase G2⁵⁹. Como mencionado anteriormente, a paragem do crescimento de células senescentes ocorre pela ativação das vias supressoras de tumor p53/p21^{CIP1} e p16^{INK4a}/Rb (figura 4). Genericamente, após a indução intrínseca ou extrínseca de estímulos, as vias p21 (transcricionalmente regulada pela p53) e p26 que são positivamente reguladas em células senescentes, inibem a atividade de cinases dependentes de ciclina (CDK): respetivamente, as CDK2 e CDK4/6. Estas, através da fosforilação, inativam a proteína Rb, mantendo-a num estado ativado responsável pela posterior inibição da transição da fase G1 para a fase S do ciclo celular, o que explica a paragem de crescimento das células senescentes^{40,44,56}. Em consonância com o que foi referido sobre as fases da senescência, foi sugerido que p21^{CIP1} causa apenas o início da senescência e que p16^{INK4a} mantém a paragem do crescimento celular, atuando posteriormente^{44,56}.

As células senescentes são resistentes à apoptose, o que se aponta como sendo uma possível explicação para a estabilidade das células senescentes em cultura e para o seu aumento em número com a idade ^{44,48}. Ao serem protegidas de sinais pró-apoptóticos conseguem sobreviver mais tempo e manter a sua viabilidade, mesmo sob condições desvantajosas (de stress). Desta forma, pelo menos em alguns tipos de células, ao tornarem-se senescentes, estas regulam positivamente as proteínas anti-apoptóticas (como são exemplo as Bcl-2, Bcl-xL e Bcl-w). Ou seja, se houver inibição destas proteínas é induzida apoptose em células senescentes. Embora a regulação positiva destas enzimas não seja exclusiva da senescência celular, as proteínas da família Bcl-2 são as mais estudadas e também consideradas alvos promissores para a manipulação de células senescentes ^{48,56,60}.

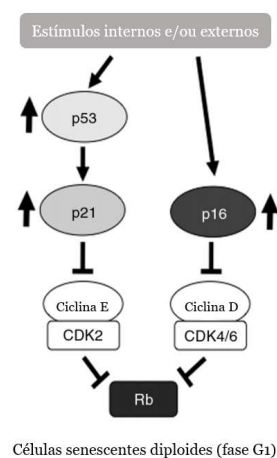


Figura 4 – Esquema da paragem do ciclo celular em células senescentes (adaptada a partir da referência ⁴⁰). [CDK: cinase dependente de ciclina; Rb: retinoblastoma]

B.2.2. Fenótipo secretor associado à senescência

O SASP é uma das características mais importantes das células senescentes e define a capacidade de estas expressarem e secretarem uma variedade de modeladores biologicamente ativos. O SASP é induzido, entre outros, por danos do DNA, perturbações epigenómicas, telómeros disfuncionais, fragmentos de cromatina citoplasmática (CCF) e stress oxidativo (pelas espécies reativas de oxigénios, ROS) ^{45,48,61-63}. A sua complexidade relaciona-se com o grande número de componentes solúveis e insolúveis da qual fazem parte lípidos bioativos, vesículas extracelulares e nucleótidos, citocinas pró-inflamatórias [sobretudo as interleucinas (IL)-1, IL-6 e IL-8], quimiocinas [como as proteínas quimioatrativas de monócitos ou a proteína alfa regulada pelo crescimento (GRO α , do inglês *growth-related oncogene alpha*)], fatores de crescimento [como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *vascular endothelial growth factor*) ou o fator de crescimento transformador beta (TGF- β , do inglês *transforming growth factor beta*)], fator de necrose tumoral alfa (TNF- α , do inglês *tumor necrosis*

factor alfa) e proteases [como as metaloproteinases da matriz extracelular (MMP, do inglês *matrix metalloproteinases*)]^{36,40,42,45,47,56,64}.

A panóplia de constituintes que integra o SASP proporciona um conjunto abrangente de atividades biológicas. As funções são dependentes do contexto fisiológico e compreendem, entre outras, a estimulação da angiogénese e da transição epitélio-mesenquimal, a estimulação ou inibição da proliferação celular, a inflamação crónica, alterações na renovação e/ou diferenciação das células estaminais, a reparação tecidual, o recrutamento de células imunes e a modificação da matriz extracelular. A diversidade de funções do SASP deve-se ao facto de o mesmo atuar dentro (sinalização autócrina) e fora (sinalização parácrina) da célula senescente. Tal justifica que o SASP influencie o microambiente do tecido, promovendo ações benéficas ou nefastas^{36,42,45,56,64,65}. Os fatores libertados pelo SASP variam consoante os tipos de células em que ocorre senescência e o estímulo que a induziu. Ainda assim, percebe-se que os componentes mais proeminentes são as citocinas pró-inflamatórias.^{16,42} Dada a sua multiplicidade e ao facto de serem transversais a outros processos (como a inflamação ou a regulação do sistema imunológico), os componentes do SASP têm uma utilidade limitada como biomarcadores⁵⁶.

A regulação do SASP ocorre a vários níveis, inclusivamente através da ativação de fatores de transcrição específicos, da remodelação da cromatina, do controlo da tradução de mRNA e vias de sinalização, como as que estão envolvidas com as cinases citoplasmáticas mTOR, p38MAPK e TAK1 ou mesmo as DDR^{48,64}.

A maioria destas vias parece convergir na ativação a nível transcricional dos principais fatores de transcrição C/EBP (*CCAAT/enhancer-binding protein*) e NF- κ B⁶⁶. Efetivamente, o SASP é positivamente regulado por estes dois fatores de transcrição. O primeiro (C/EBP) tem seis isoformas que podem homodimerizar ou heterodimerizar. A isoforma C/EBP- β é responsável por regular muitos dos fatores de SASP, nomeadamente IL-1, IL-8, IL-6 e GRO α . Por sua vez, a isoforma C/EBP- γ consegue suprimir a senescência, formando heterodímeros com C/EBP- β e eliminando a transcrição de genes SASP⁶⁴. A expressão da IL-1 (um importante regulador que pode inclusivamente promover produção de IL-6 e IL-8 através do SASP) em resposta a estímulos indutores da senescência, quando associada ao seu recetor membranar, também promove uma sinalização que desencadeia uma cascata capaz de ativar o NF- κ B^{43,45,64}. Ou seja, a libertação das interleucinas atua fomentando uma sinalização autócrina capaz de ativar ambos os fatores de transcrição⁵⁶. Por sua vez, a via p53 associada à interrupção do ciclo celular pelas células senescentes regula negativamente o SASP, inibindo a sua expressão. Desta forma, garante-se que a expressão exagerada de SASP é impedida, atenuando a probabilidade de se obterem fenótipos malignos^{45,64}. Este equilíbrio promovido pelas

in vivo ^{70,71}. Apesar da sua atividade enzimática ser evidente em muitas células sob condições fisiológicas normais de pH entre 4,0 e 4,5, a sua proeminência é especialmente detetável aquando da senescência celular ^{36,41,48,56}. Em 1995, demonstrou-se que a SA-β-gal é histoquimicamente detetável em culturas de células senescentes a um pH de 6,0, através da coloração *in situ* usando o X-gal (5-bromo-4-cloro-3-indolil-βD-galactopiranosídeo) como substrato cromogénico. A partir do mesmo estudo também se provou que o aumento da atividade de SA-β-gal está intimamente relacionado com a acumulação de células senescentes durante o envelhecimento *in vivo*, especificamente em fibroblastos dérmicos e queratinócitos epidérmicos ^{44,70,71}. Desde então, a SA-β-gal é o marcador relacionado com a atividade lisossomal mais comumente usado para avaliar a senescência celular. Contudo, ressalva-se que esta não é uma enzima específica da senescência ⁷². Segundo Lee e colaboradores, a atividade de SA-β-gal não é necessária para a senescência e o aumento da mesma é mais uma consequência que uma causa da senescência ⁷³. Por esta razão, não se considera que esta enzima seja um determinante do fenótipo senescente, pelo menos isoladamente. É necessário combinar a presença de atividade aumentada de SA-β-gal com outras características primordiais da senescência ^{48,56}.

Mais recentemente, demonstrou-se que a lipofuscina - um agregado de proteínas, lípidos e metais - também se acumula em tecidos envelhecidos e que a sua deteção por coloração histoquímica pode ser usada como uma técnica auxiliar à da atividade da SA-β-gal na identificação de células senescentes, uma vez que a lipofuscina coabita com a SA-β-gal em amostras *in vitro* e *in vivo*. Desta forma, concluiu-se que a lipofuscina pode ser usada como um biomarcador, à semelhança da SA-β-gal ^{12,42,44,74}.

B.2.4. Reorganização da cromatina e mudanças epigenéticas

A nível nuclear, o fenótipo mais marcante da senescência celular é a formação de domínios de heterocromatina, conhecidos como focos de heterocromatina associados à senescência (SAHF). Estes focos são compostos por cromatina compactada e vários marcadores heterocromáticos, nomeadamente algumas histonas epigeneticamente modificadas [como as histonas 3 trimetiladas no nono e vigésimo sétimo resíduos de lisina (H3K9me3 e H3K27me3)] ou proteínas como a proteína heterocromatina 1, por exemplo ⁷⁵. Os SAHF são detetáveis após a sua coloração com o marcador fluorescente 4',6'-diamino-2-fenil-indol (DAPI) ^{21,41,42,44,76}.

A formação do SAHF depende, não só do aparecimento e redistribuição de marcas epigenéticas, mas também de outras mudanças moleculares e de cromatina importantes. A principal mudança molecular que potencia a formação do SAHF é a ativação da via p16^{INK4a}/Rb, evidenciando a interligação entre a formação de SAHF e a paragem do ciclo

celular, aquando da senescência ⁷⁶. Contudo, sabe-se que o SAHF não é, à semelhança de outros marcadores, considerado universal para todos os tipos de células senescentes. Num estudo com fibroblastos de doentes com Síndrome Progeróide de *Hutchinson-Gilford* (HGPS) propensos a senescência, não se detetaram SAHF, por exemplo ^{75,77}. Quando há indução da senescência, a cromatina é sujeita a uma reorganização. Devido à perda de lâmina B1, uma proteína da lâmina nuclear, a heterocromatina presente na periferia nuclear é dissociada, descondensada e reorganiza-se espacialmente de forma distinta do normal, resultando em focos como os SAHF ^{57,78}. A presença e regulação da lâmina B1 é fulcral neste processo e pode inclusivamente ser tida em conta como um biomarcador de senescência celular ⁷⁹. Esta proteína parece ser regulada através da sua ligação a locais que contenham por exemplo H3K27me3 e que estão por sua vez associados a repressão transcricional. Efetivamente, as marcas epigenéticas como as histonas H3K9me3 e H3K27me3 servem para inibir a transcrição de genes primordiais para a proliferação, auxiliando a paragem do ciclo celular ⁸⁰. No entanto, o SAHF nem sempre depende das histonas. Outros importantes componentes epigenéticos são as proteínas de elevada mobilidade (HMG), particularmente as HMGA1 e HMGB2. Este grupo de proteínas ligam-se à cromatina e remodelam a sua estrutura. Especificamente as proteínas HMGA colaboram com a paragem do ciclo celular, através da via p16^{INK4a}. Por sua vez, as proteínas HMGB ativam as vias pró-inflamatórias, embora por mecanismos distintos. Em particular, a HMGB1 ativa NF-κB e a HMGB2 liga os *loci* dos principais genes de SASP, evitando assim a sua junção final em SAHF ^{81,82}. Os reguladores epigenéticos de SAHF estão intimamente relacionados com os componentes que intervêm na regulação do SASP. Um exemplo clássico desta evidência é a variante macroH2A1 da histona H2A que, para além de ser um componente do SAHF, ainda é diretamente regulada aquando da expressão de SASP e intervém na sinalização de DDR ^{41,44,56,75}.

O SAHF é especificamente constituído por regiões de heterocromatina facultativa. No entanto, as alterações epigenéticas não ocorrem apenas ao nível deste tipo de heterocromatina. O fenótipo nuclear associado a alterações epigenéticas que ocorrem nas regiões de heterocromatina constitutiva denomina-se de distensão de satélites associada à senescência (SADS). O seu nome advém do facto de a sua formação parecer estar ligada à hipometilação e expressão de DNA satélite pericêntrico, observado durante a senescência celular. Contudo, ao contrário do que acontece com o SAHF, a sua função específica não é claramente conhecida. Sabe-se que o SADS é independente do SAHF e que, ao invés do segundo, tem a particularidade de ser um fenótipo exclusivo de células senescentes, uma vez que não está descrito noutra tipo de células. Concretamente, o

SADS já foi identificado *in vivo* e suspeita-se que também promova o envelhecimento de tecidos ^{75,83-85}.

B.2.5. Alterações metabólicas

As alterações metabólicas mais comuns nas células senescentes (figura 6) são a disfunção mitocondrial, a glicogênese e lipogênese, a desregulação da proteostase e as alterações da autofagia ^{56,73}.

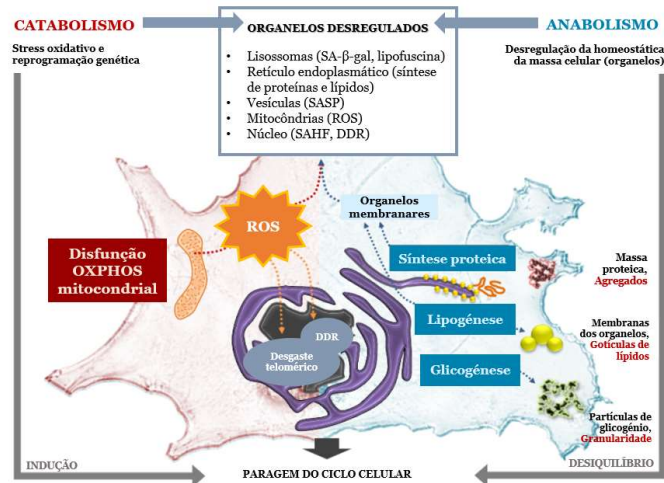


Figura 6 – Resumo das características metabólicas relacionadas com fenótipos de senescência celular ((adaptada a partir da referência ⁸⁶). [DDR: respostas a danos de DNA; OXPHOS: fosforilação oxidativa; ROS: espécies reativas de oxigênio; SA-β-gal: β-galactosidase associada à senescência; SAHF: focos de heterocromatina associados à senescência; SASP: fenótipo secretor associado à senescência]

A mitocôndria é um dos organelos-chave envolvido no metabolismo celular e a sua disfunção pode dever-se a danos na reação de fosforilação oxidativa (OXPHOS) da cadeia transportadora de elétrons da membrana interna deste organelo ou a deleções e/ou mutações no mtDNA, apoiando a teoria mitocondrial do envelhecimento. Durante a senescência, as mitocôndrias exibem uma dinâmica particular, demonstrando ser mitocôndrias pleomórficas de grandes dimensões que, em alguns casos, se tornam interconectadas, através de um processo de fusão mitocondrial. Para além do aumento de tamanho, também demonstram um aumento de massa. Prevê-se que estes aumentos de número, tamanho e massa se devam ao facto de não sofrerem autofagia. A disfunção da OXPHOS mitocondrial é particularmente importante, porque desencadeia uma comunicação análoga entre as mitocôndrias e o núcleo das células, através de uma sinalização retrógrada caracterizada sobretudo pela libertação de ROS e alterações nas taxas de $NAD^+/NADH$ e ADP/ATP . Consequentemente, após a transdução destes sinais, a informação que chega ao núcleo é transcrita por vários fatores de transcrição, inclusivamente $PGC-1\alpha$, $SIRT1$ e $mTOR$, responsáveis por restaurar a função mitocondrial. Dos mensageiros envolvidos na sinalização anormal das mitocôndrias, o

ROS é o mais importante e conhecido. Além de ser principalmente obtido pela cadeia transportadora de elétrons, também pode ser libertado pelo mtDNA, após o mesmo sofrer reações prejudiciais de OXPHOS. Como durante a senescência há muitas e grandes mitocôndrias envolvidas, esta resposta é exacerbada e o stress oxidativo acaba por ser um estímulo à desregulação da proteostase e ao desenvolvimento de fenótipos senescentes ^{42,86-93}.

A biogênese do glicogénio e sua resposta a estímulos fisiológicos têm sido frequentemente descritas em doenças associadas à idade. A glicogénese é um processo bioquímico envolvido na senescência celular, através da via modeladora GSK3 / GS (cinase 3 de glicogénio sintase/glicogénio sintase) ^{86,94}. O principal componente regulador desta via é a proteína GSK3. Esta é inativada pela fosforilação das suas cinases a montante, nomeadamente a AKT. A desfosforilação da GSK3, por sua vez, ativa a GS, aumentando a glicogénese. Este eixo modelador está ainda intimamente ligado à cascata de sinalização semelhante à insulina (via de sinalização insulina/IGF1, IIS) e à restrição calórica (RC), através da relação ilustrada pela figura 7. Esta figura mostra os efeitos do comprometimento da via IIS e da RC na função mitocondrial e, conseqüentemente, no envelhecimento. O comprometimento referido faz com que a produção intracelular de glicose reduza e, por sua vez, que a taxa de AMP/ATP aumente, ativando a cinase aumentada por AMP (AMPK). Esta cinase ativa a PGC-1 α responsável por aumentar o metabolismo mitocondrial e a taxa respiratória. Quando tal acontece, também se ativam enzimas de sequestro que promovem a diminuição dos níveis de ROS, importante para combater o envelhecimento. Além disto, a RC também medeia positivamente a SIRT1 e PGC-1 α . Esta última, como já foi anteriormente mencionado, é rigidamente controlada pela GSK3, especificamente a GSK3 β ^{86,87}.

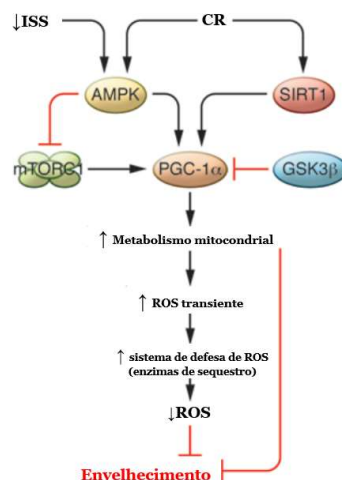


Figura 7 – Relação entre IIS, CR e via GSK3/GS da glicogénese e suas implicações no envelhecimento (adaptada a partir da referência ⁸⁷). [AMPK: proteína cinase aumentada pela adenosina monofosfato; CR: restrição calórica; GSK3 β : proteína reguladora da via GSK3 / GS (cinase 3 da glicogénio sintase/glicogénio sintase); ISS: via de

sinalização insulina/IGF1; mTORC1: alvo mecanístico do complexo 1 da rapamicina; PGC-1 α : co ativador 1 alfa do recetor gama ativado por proliferadores de peroxissoma; SIRT 1: sirtuína da família 1]

Os grânulos de glicogénio podem alojar-se em tecidos do fígado de ratos idosos. Esta particularidade denominada granularidade ocorre na senescência e está relacionada com a capacidade de se detetarem partículas densas por microscopia eletrónica de transmissão ^{86,94}.

A lipogénese, à semelhança da glicogénese, também possui um componente-chave na sua regulação. Neste caso, o fator de transcrição que se encontra aumentado em estados de senescência é a proteína 1 ligada ao elemento regulador de esterol (SREBP1). Tal como acontece na glicogénese, os agentes reguladores mTOR, GSK3 e AMPK mediam esta proteína. Concretamente, a mTOR ativa e GSK3 e AMPK regulam negativamente a SREBP1. Ao ser estimulada, a lipogénese promove a formação de organelos com excesso de lípidos (como acontece por exemplo no retículo endoplasmático), aumentando tanto a massa do organelo em si, como o número de gotículas lipídicas dentro da própria célula, o que se pensa poder ser uma explicação para a redistribuição da gordura associada à idade ^{86,95}.

A desregulação da proteostase reduz a eficiência das vias de reparação do DNA e as próprias vias da proteostase, incluindo a autofagia (principalmente a autofagia mediada por chaperonas e macroautofagia que se costumam encontrar diminuídas com a idade) e a degradação de proteínas danificadas mediadas pelo sistema ubiquitina-proteassoma durante o envelhecimento e a ele associadas, o que contribui ainda mais para os efeitos destrutivos de ROS na integridade mitocondrial e homeostase celular ^{29,42,56,86,96-98}.

O anexo I trata-se de uma figura que sumaria as principais características das células senescentes, mencionadas e discutidas na secção B.

Secção C: Estratégias Senolíticas em Fase de Ensaio Pré-Clínicos e Clínicos

Ao longo deste trabalho foi sendo discutido o impacto que o envelhecimento acarreta para a predisposição de várias doenças crónicas e o papel fundamental que as características da senescência celular têm nestas patologias ⁹⁹.

Especialmente desde 2015, as células senescentes têm sido identificadas em locais específicos do corpo humano e pensa-se que essa acumulação (devida ao aumento da sua produção e/ou diminuição da taxa de eliminação) esteja na base da predisposição para as diversas patologias típicas do envelhecimento ^{100,101}. Foi ao perceber a relação de

intimidade entre o envelhecimento biológico, a senescência celular e o aparecimento de patologias associadas à idade que a comunidade científica se consciencializou da importância de testar as implicações da remoção das células senescentes ¹⁰².

Em 2012, no decorrer do estudo levado a cabo por Baker e seus colegas comprovou-se que a remoção das células senescentes em roedores progeróides BubR1 retardou o aparecimento dos fenótipos de certas patologias, pelo menos nos três tecidos estudados: tecido adiposo, músculo esquelético e olho. Durante este trabalho científico, a equipa de investigadores desenvolveu um modelo de roedores transgénico denominado INK-ATTAC que, desde então, tem permitido a análise de outros tecidos, sendo pois, um dos contribuintes para os avanços na área da senescência celular. Neste modelo de animal transgénico, a caspase 8 é induzida pelo fármaco AP20187 sob o controlo de um promotor associado a um dos biomarcadores mais importantes da senescência celular: o p16^{INK4A}. Como já foi referido, atualmente não há apenas um biomarcador universalmente aceite. Contudo, sabe-se que a maioria das células expressa este inibidor da cinase dependente de ciclina associada à paragem típica do ciclo celular das células senescentes, razão pela qual se privilegiou o mesmo. Desta forma, ao aplicar esta estratégia, consegue-se eliminar de forma seletiva as células senescentes positivas para o p16^{INK4A}, através da apoptose ⁵⁴. No entanto, por si só, este modelo mostra limitações relativas à sua sensibilidade e especificidade para a morte das células senescentes, uma vez que nem todas as células com alta expressão de p16^{INK4A} são senescentes e que nem todas as que são senescentes expressam p16^{INK4A} ^{99,103}. Em associação, as informações destes modelos de carácter genético - que demonstraram existir uma relação inversa entre a acumulação de células senescentes e a melhoria da qualidade de vida - foram cruciais para abrir caminho para a investigação de estratégias farmacológicas que atuam sobre a senescência celular ¹⁰⁴.

Tendo em conta o que a Gerociência defende, é pertinente direcionar as investigações para intervenções terapêuticas que atuem nos mecanismos biológicos fundamentais do envelhecimento. Assim, será possível prevenir, atrasar ou aliviar as patologias típicas do envelhecimento como um grupo e não cada uma de forma isolada ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Terapeuticamente, a diversidade de estratégias com o intuito de eliminar células senescentes tem sido considerável e passa, por exemplo, por mudanças nas necessidades nutricionais associadas à restrição calórica ¹⁰⁸. Idealmente, para que as intervenções farmacológicas sejam passíveis de tradução no ser humano, convinha que logo à partida fossem de encontro a certas características desejáveis, das quais se salienta: a baixa toxicidade e reduzida presença de efeitos secundários; a demonstração de eficácia por administração oral em oposição à administração parenteral; baixa frequência de dosagem, o que se pressupõem um tempo de meia-vida relativamente longo; estabilidade

confirmada; baixo custo de produção; fácil detecção no sangue e, por último mas não menos importante, eficácia garantida, caso as intervenções ocorram numa fase tardia da vida ou somente quando há desenvolvimento de sintomas ¹⁰⁹.

As abordagens senoterapêuticas podem ser divididas em dois tipos de estratégias farmacológicas, sendo que ambas integram tanto compostos naturais como sintéticos. Estas categorias basilares incluem os senolíticos – que seletivamente eliminam as células senescentes – e os senomórficos ou senostáticos – cuja função é inibir ou reduzir os efeitos celulares extrínsecos e prejudiciais associados às células senescentes, como é o caso do SASP ¹⁰⁰.

O caminho percorrido até à descoberta dos primeiros senolíticos foi conturbado. Após uma primeira abordagem mais tradicional não bem-sucedida (seguindo o princípio de para um alvo, existir um mecanismo e, conseqüentemente, um fármaco), decidiu-se enveredar por uma linha de pensamento baseada em hipóteses. Sabendo que células senescentes conseguem resistir ao seu próprio microambiente pró-apoptótico, Zhu e seus colegas perceberam que a resposta deveria estar na identificação das linhas de defesa anti-apoptóticas. Assim sendo, usando uma exaustiva análise bioinformática de dados proteômicos e transcriptômicos, comparando células senescentes e não senescentes, conseguiu-se identificar vias anti-apoptóticas das células senescentes (SCAPs, do inglês *senescent cell anti-apoptotic pathway*), como são exemplo as que afetam os ligantes da efrina (EFN, do inglês *ephrin ligand*) B1 e EFNB3, o inibidor da cinase dependente da ciclina 1A (p21), o inibidor ativado do plasminogénio-2 (PAI-2, do inglês *plasminogen-activated inhibitor-2*), a subunidade catalítica delta 3 do fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato e BCL-xL associada à mitocôndria. Para comprovar o papel destas vias, recorreu-se a RNA de interferência, testando-o em pré-adipócitos humanos e células endoteliais da veia umbilical humana senescentes e não senescentes, comparando assim os resultados obtidos. Logo aqui foi possível compreender que há um grau de especificidade associado ao tipo de célula senescente que é eliminado, uma vez que, por exemplo, as SCAPs que evitam a morte auto programada de pré-adipócitos humanos senescentes são diferentes dos alvos que induzem morte nas células endoteliais da veia umbilical humana. Sabendo assim *a priori* que as células senescentes dependem destes alvos moleculares para se defenderem do seu microambiente prejudicial e que a desativação dessas vias pode matar seletivamente as células senescentes que se identificaram os fármacos potencialmente senolíticos *in vitro* ou *in vivo* ⁸.

Genericamente, pode então definir-se os senolíticos como fármacos que visam induzir a apoptose, desativando transitoriamente as vias pró-sobrevivência que permitem que somente as células senescentes evitem essa paragem do ciclo celular. Por esta razão é que, por definição, o alvo dos senolíticos são as células senescentes e não somente uma

molécula ou uma única via bioquímica ^{102,106}. Isto justifica o facto de os senolíticos não precisarem de estar continuamente presentes para exercer o seu efeito e estarem associados a regimes de administração intermitentes – estratégia farmacológica comumente designada de *hit and run* ^{8,105}. Como será possível reconhecer de seguida, esta classe de agentes farmacológicos tem potencial de desacelerar a deterioração da função orgânica associada à idade e à senescência celular, ao mesmo tempo em que aumenta a expectativa de vida saudável em modelos de animais idosos ¹¹⁰. Demonstrou que uma eliminação de apenas 30% das células senescentes de roedores progeróides é suficiente para reduzir a carga de senescência acumulada nestes organismos ⁵⁴.

Apesar das evidências desta área específica da investigação serem precoces, os primeiros mas fundamentais avanços começam a ser notórios. Poucos são os candidatos a senoterapêuticos que se encontram em fase de ensaios clínicos ¹⁰⁰. Ainda assim, até ao momento, os resultados obtidos com os senolíticos são indicadores científicos promissores para o futuro próximo da farmacologia. Por esta razão, de seguida, serão discutidos os resultados pré-clínicos e de ensaios clínicos decorrentes do estudo da associação dasatinib e quercetina, enquanto estratégias senolíticas.

C.1. Aplicações da associação “Dasatinib e Quercetina” em doenças associadas ao envelhecimento

Para validar possíveis candidatos a fármacos *in vitro*, das quarenta e seis moléculas testadas por Zhu e seus colegas, duas demonstram resultados particularmente promissores na eliminação seletiva de células senescentes – dasatinib e quercetina. Assim, em 2015, estes passaram a ser descritos como os dois primeiros compostos considerados candidatos promissores a fármacos senolíticos. ⁸

Dasatinib é um potente inibidor de várias tirosina-cinases aprovado pela FDA. Trata-se de um fármaco anticancerígeno, para administração oral, que está indicado para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com leucemia mielogénica crónica e leucemia linfoblástica aguda ⁶. Na qualidade de senolítico, atua interferindo na apoptose dependente de EFN β , uma das vias descobertas por Zhu e seus colegas ⁸.

Quercetina é um flavonoide encontrado em muitas frutas e vegetais, por esta razão classificado como fármaco de origem natural ⁷. Este parece ser um fármaco com bioatividade oral com função senolítica (cujo alvo são os componentes da rede BCL-2, insulina/IGF-1 e HIF-1 α das vias SCAP), mas também senostática devido às suas propriedades antioxidantes ^{8,99,111}. Contudo, até ao momento, foi sobretudo descrito como sendo um fármaco senolítico, em associação com o dasatinib ⁸.

Tanto um fármaco como outro, isoladamente ou em combinação causam a apoptose sem promover efeitos significativos nos restantes tipos de células, nomeadamente nas células quiescentes ou em proliferação. Dasatinib reduziu a viabilidade e causou morte celular de pré-adipócitos humanos senescentes, mostrando, por sua vez, menor eficácia em células da veia umbilical humana. Já a quercetina, mesmo em baixas concentrações, reduziu a viabilidade e induziu a morte de células da veia umbilical humana senescentes em maior extensão, sendo menos eficaz nos pré-adipócitos. Desta forma, conseguiu-se perceber que estes compostos têm mais atividade senolítica contra alguns tipos de células senescentes do que outros e, no geral, parecem funcionar melhor em combinação do que individualmente, aumentando a gama de células afetadas pela sua atividade sinérgica ^{8,101}.

Tal como acontece com outros senolíticos, o efeito do dasatinib e quercetina (DQ) proporciona uma diminuição de carga de células senescentes fomentando uma mudança na composição celular e não um efeito *out off-target* que requer a administração contínua dos fármacos ⁸. Como será possível perceber pelos efeitos descritos nos diferentes estudos analisados, muitos são os casos em que se foi percebendo que, mesmo administrando uma só dose, os resultados promissores eram logo notórios ^{8,101,112}. Embora o tempo de meia-vida de eliminação destes fármacos seja aproximadamente inferior a onze horas ⁹⁹, tem-se demonstrado que a tipologia de tratamento curto intermitente pode ser promissora para atrasar, prevenir, aliviar ou reverter doenças crónicas associadas à idade ^{8,106}. O facto de se ir demonstrando a eficácia da administração intermitente destes compostos é importante porque mostra que é possível reduzir a presença de eventuais efeitos adversos que seriam decorrentes da sua eventual frequente utilização ¹⁰⁶.

C.1.1. Aplicações demonstradas em ensaios pré-clínicos

A combinação farmacológica DQ tem sido responsável por algumas consequências benéficas testadas experimentalmente, aliviando condições e doenças associadas à idade, sobretudo em modelos animais como os roedores ¹¹³. Considerando os artigos obtidos pelo fluxograma da figura 1, a tabela 3 comprova esta premissa anterior, sumariando os seguintes pontos: categoria e patologia ou característica do envelhecimento estudada, artigo e ano de publicação, objetivo(s) do trabalho laboratorial, regime terapêutico aplicado com a associação farmacológica em estudo, modelo(s) biológico(s) utilizados, marcadores de senescência celular avaliados, principais resultados obtidos e primordiais conclusões.

Tabela 3 – Resumo dos principais dados dos artigos científicos obtidos, relativos a ensaios laboratoriais onde se testa a aplicação senolítica da associação “dasatinib e quercetina”.

[Legenda da tabela | AAA - Aneurisma Abdominal da Aorta; ACTA2 - proteína do citoesqueleto; ADA - Artroplastia de Distração Articular; ATM - articulação temporomandibular; CA - ceramidase ácida; CA3 - sub-região Cornu amonis 3 do hipocampo; CBP - Colangite Bilia Primária; CC – cultura celular/de células; CCP - células condrogênicas progenitoras; CD - células dendríticas; CDK – cinases dependentes de ciclina; CEB - células epiteliais biliares; CEH - células estreladas hepáticas; CEM - células estaminais mesenquimais; CHC - carcinoma hepatocelular; CPO - células progenitoras de oligodendrócitos; D – Dasatinib; DA – Doença de Alzheimer; DAPI - 4',6'-diamino-2-fenil-indol; DECF - Distrofia Endotelial da Córnea de Fuchs; DEN – dietilnitrosamina; DM2 – Diabetes Mellitus Tipo 2; DOX – doxorrubicina; DQ – associação farmacológica de Dasatinib e Quercetina; DRG – dieta rica em gordura; EHNA - Esteatose Hepática não Alcoólica; FAT – focos associados a telômeros; FAV - Fístula Arteriovenosa; FBP1 – enzima gluconeogénica frutose 1,6-bisfosfatase 1; FH - fibroblastos humanos; FPI - Fibrose Pulmonar Idiopática; HbA1c – hemoglobina glicada; HMG - proteínas de elevada mobilidade; IL – interleucina; LIR - lesão de isquemia e reperfusão; MMP - metaloproteinases da matriz; MO - Medula Óssea; mtDNA - DNA mitocondrial; OA – Osteoartrite; Q – Quercetina; QHO - queratinócitos humanos orais; RT – radioterapia; SADS - distensão de satélites associada à senescência; SASP - fenótipo secretor associado à senescência; SA-β-gal - β-galactosidase associada à senescência; SC – senescência celular; SEN – senescente(s); SNAI2 - indicador de transição endotelial-mesenquimal; TEM - transição endotelial-mesenquimal; TGF-β - fator de crescimento transformador beta; TNF – fator de necrose tumoral; TNFT – tranças neurofibrilares de Tau; βA - péptido β-amilóide]

Categoria/ Patologia		Artigo, Ano	Objetivo(s) Principal(ais)	Regime(s) Terapêutico(s)	Modelo(s) Biológico(s)	Marcadores de SC	Resultados obtidos com DQ
Condições Metabólicas	Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)	(a), 2019 ¹¹⁴	- Estudar os efeitos da terapia DQ em roedores idosos com DM2.	<i>In vitro</i> : D (50mM) + Q (250nM) <i>In vivo</i> : Administração oral de D (5mg/kg) + Q (50mg/kg) - 1x/semana.	- <i>In vitro</i> : células MIN6; - Tecido pancreático de doadores adultos humanos <i>postmortem</i> ; - <i>In vivo</i> : roedores	- SA-β-gal - SASP	- ↓40% das células SEN <i>in vitro</i> ; - ↓níveis de glicose no sangue <i>in vivo</i> ; - ↑ de células SA-β-gal+ e de fatores SASP em ilhéus pancreáticos de doadores idosos e com DM2.
	Obesidade	(b), 2019 ¹¹⁵	- Comparar a eficácia de navitoclax com DQ em tecido adiposo branco perigonadal.	<i>In vivo</i> : Administração oral de D (5mg/kg) + Q (50mg/kg) - 5x/semana, durante 16 semanas.	Roedores com obesidade induzida pela dieta e intolerância à glicose.	- SA-β-gal - Cdkn2a-p16, Cdkn2a-p19, Cdkn2a-p21 - IL-1b, IL-6, TNF.	- ↓ da carga de células SEN e ↓ da expressão de citocinas; - ↓ de Cdkn2a-p16 e Cdkn2a-p19; - Melhoria transitória da homeostase da glicose.
		(c) 2019 ¹⁰³	- Perceber se a remoção seletiva de células SEN por DQ melhora os fenótipos metabólicos associados à obesidade.	<i>In vivo</i> : Administração oral de D (5mg/kg) + Q (50mg/kg).	- Roedores; - Pré-adipócitos isolados de biópsias de tecido adiposo subcutâneo abdominal.	- SA-β-gal - SASP - p16 ^{Ink4a}	- Alívio da disfunção metabólica; - ↑ da tolerância à glicose (↓HbA1c); - ↑ da sensibilidade à insulina; - ↓ de alguns componentes do SASP; - Melhoria da adipogênese; - ↓ a hipertrofia dos adipócitos.
		(d) 2019 ¹¹⁶	- Estudar a hipótese de DQ eliminar células SEN cerebrais de roedores obesos com distúrbios semelhantes à ansiedade.	<i>In vivo</i> : Administração oral de D (5mg/kg) + Q (50mg/kg), durante 5 dias a cada 2 semanas, (total=8 meses).	- Roedores: com e sem acesso a dieta rica em gorduras e obesos; - Cultura de fibroblastos de roedores adultos; - Astrócitos neocorticais de cérebros de roedores.	- SA-β-gal - p16 ^{Ink4a} - Focos de danos no DNA associados aos telômeros (FAT) - SASP	- Tecido adiposo perigonadal: ↓ SA-β-gal, p16 ^{Ink4a} e FAT; - A nível plasmático, nos roedores obesos: ↓ SASP.
Doenças e Distúrbios Neurodegenerativos	Doença de Alzheimer (DA)	(e) 2018 ¹¹⁷	- Testar a hipótese de DQ eliminar tranças neurofibrilares de tau (TNFT) com fenótipo SEN.	<i>In vivo</i> : Administração oral de D (5mg/kg) + Q (50mg/kg) em intervalos quinzenais, durante 3 meses.	- 4 modelos de roedores idosos com doença de Alzheimer (DA); - Tecido cerebral <i>postmortem</i> de humanos.	- Histona γ-H2ax - Cdkn1a e Cdkn2a - SASP (ex.: IL-1b) - Regulador NFκB p65	- ↓ carga cortical TNFT; - ↓ atrofia cerebral; - ↓ perda de neurónios; - Melhoria do fluxo sanguíneo cerebral; - ↓ do SASP.
		(f) 2019 ⁷	- Avaliar se DQ pode ser usado na DA, ao atuar em células progenitoras de oligodendrócitos (CPO) e no péptido β-amilóide (βA).	<i>In vivo</i> : Nos roedores idosos, administração oral de D (12mg/kg) + Q (50mg/kg), durante 11 semanas.	- Roedores transgênicos que expressam formas mutantes de βA e presenilina-1; - Cérebros de pacientes com DA.	- p21/ Cdkn1a - p16 ^{Ink4} / Cdkn2a - SA-β-gal	<u>Roedores idosos</u> - Eliminação de CPOs SEN, ↓ a inflamação associada à presença de βA e melhora os déficits cognitivos.
	Déficits Cognitivos	(g) 2020 ⁹⁹	- Concluir o impacto do tratamento DQ no alívio do comprometimento cognitivo associado à idade.	<i>In vivo</i> : Administração oral de D (5mg/kg) + Q (10mg/kg) em regime intermitente (total=8 semanas).	Hipocampo de roedores jovens (4 meses) e roedores idosos (24 meses).	- p16 ^{Ink4A} e p21 - HMGB1, LMNB1 e IL-1α da sub-região Cornu amonis 3 (CA3) do hipocampo	- ↓p16 ^{Ink4A} em células microgliais o que ↓ ativação mitocondrial e ↓ SASP; - ↓HMGB1, LMNB1 e IL-1α de CA3; - ↓ soma da microglia do hipocampo; - ↓ infiltração de células T

		(h) 2021 ¹¹⁸	- Investigar papel de DQ perante os fatores que afetam o envelhecimento cerebral desencadeado pelo stress crónico.	<i>In vivo</i> : Administração oral de D (5mg/kg) + Q (50mg/kg), 5 dias por semana, durante 2 semanas.	Roedores de 8 semanas de idade.	- p16 ^{INK4} - SA-β-gal - Fatores SASP séricos: IL-1β, IL-6 e IL-13.	<u>Hipocampos de roedores com stress crónico</u> - ↓ células SEN p16 ^{INK4+} e SA-β-gal; - ↓ fatores de SASP séricos; - Melhoria global das funções cognitivas.
Perturbações oculares	Distrofia Endotelial da Córnea de Fuchs (DECF)	(i) 2021 ¹¹⁹	- Perceber o mecanismo molecular da SC induzida por luz ultravioleta A (UVA) em células pós-mitóticas; - Estudar a relação entre essa SC e a resposta fibrótica, na DECF.	<i>In vitro</i> (aplicado às linhas celulares): -Pré-tratamento com Q (30μm) -Tratamento D (200nm) + Q (30μm) para limpeza das células SEN na fase tardia de DECF.	- Córneas preservadas de pacientes com DECF e sujeitos a ceratoplastia ou dadores-controlo; - Linhas celulares de células endoteliais da córnea; - Roedores: irradiação de um dos olhos com UVA.	- SA-β-gal - Cdkn1a - SNAI2 (indicador de transição endotelial-mesenquimal (TEM)) - ACTA2	- ↓ n° de células SA-β-gal+ - ↓ Cdkn1a, SNAI2 e ACTA2.
Alterações Vasculares	Distfunção Vasomotora	(j) 2016 ¹²⁰	- Estudar os efeitos a longo prazo do tratamento senolítico DQ na função vascular de roedores idosos e com hipercolesterolemia.	<i>In vivo</i> : Roedores idosos - administração oral de D (5mg/kg) + Q (10mg/kg), 1x/mês, durante 24-27 meses.	-Roedores idosos (únicos tidos em conta nos dados apresentados nesta tabela) -Roedores com hipercolesterolemia	- FAT -Focos de γ-H2AX	<u>Roedores idosos</u> - ↓ FAT e γ -H2AX nas camadas endoteliais e musculares lisas dos vasos sanguíneos; - ↑ relaxamento vascular; - ↓ calcificação vascular - camada média da aorta.
	Fístula Arteriovenosa (FAV)	(k) 2018 ¹¹²	- Estudar o papel senolítico da associação DQ a curto prazo na FAV.	<i>In vivo</i> : Administração oral de D (5mg/kg) + Q (50mg/kg), nos 4º e 5º dia após a formação da FAV.	Redores com doença renal crónica.	- Cdkn2a (p16 ^{INK4}) e Cdkn1a (p21 ^{CIP1}) -p53 - miR-21 e miR-92a - SA-β-gal	- SC vascular exibida na FAV dos roedores: ↑ p16 ^{INK4} e p21 ^{CIP1} ; indução da proteína p53; ↑ de miR-21 e ↓ miR-92a; expressão ↓ de ≈ 900 genes e outros 66 genes praticamente indetetáveis; ↑ SA-β-gal. - Após 1 semana de DQ: ↓ p16 ^{INK4} .
	Aneurisma Abdominal da Aorta (AAA)	(l) 2020 ¹²¹	- Perceber se DQ elimina células SEN presentes na parede aórtica e tecidos circundantes de roedores idosos e consequente ↓ da gravidade do AAA decorrente do uso de angiotensina II.	<i>In vivo</i> : Administração oral intermitente de D (5mg/kg) + Q (50mg/kg) aos roedores coadministrados com angiotensina II.	- Roedores jovens e idosos sujeitos a tratamento prévio com Ang-II, sendo que a administração DQ apenas ocorreu nos roedores idosos.	- Cdkn1a e Cdkn2a - SA-β-gal - HMGB-1 - Metaloproteinases da matriz: MMP-2 e MMP9	<u>Roedores idosos</u> - Preservação da integridade da elastina; ↓ MMP-2 e MMP9, marcadores inflamatórios, SA-β-gal e HMGB-1 no tecido aórtico e tecido adiposo perivascular circundante.
Doenças Pulmonares	Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI)	(m) 2017 ¹²²	- Perceber a eficácia da associação senolítica DQ na FPI.	<i>In vivo</i> : Administração oral de D (5mg/kg) + Q (50mg/kg). <i>In vitro</i> : linhas celulares analisadas tratadas com DQ (20mM + 15 mM), durante 48h.	- Amostras humanas de tecido pulmonar controlo e com FPI; - Roedores idosos com FPI; - Linhas celulares de fibroblastos e células endoteliais dos brônquios.	- Cdkn2a (p16) - FAT / δ-H2AX - Fatores SASP pró-inflamatórios e pró-fibróticos: IL-1a; MCP-1; PAI-1; TNF-α; MMP10; MMP12; Col1a1; TGF-β; etc. - SA-β-gal	- DQ elimina fibroblastos de natureza SEN (cujo secretoma mostra ser fibrinogénico com ↑ dos fatores SASP).
Patologias Hepáticas	Esteatose Hepática não Alcoólica (EHNA)	(n) 2017 ¹⁰⁸	- Estudar o papel senolítico de DQ na EHNA.	<i>In vivo</i> : Administração oral de D (5mg/kg) + Q (50mg/kg), 5 dias consecutivos a cada 2 semanas, perfazendo um total de 4 ciclos de tratamento.	- Fibroblastos e hepatócitos de roedores adultos; - Roedores; - Biopsias hepáticas de pacientes com EHNA.	- FAT / δ-H2AX - SADS - Cariomegalia - SA- β-gal - DAPI - p21	- Roedores idosos: eliminação de células SEN com DQ ↓ gordura hepática.

Colangite Biliar Primária (CBP)	(o) 2020 ¹²³	- Estudar a possibilidade de DQ ser aplicável à regressão da CBP.	<i>In vitro</i> : Administração de D (0,2-1µM) + Q (20-1000µM).	- Amostras de tecido hepático com/sem CBP; - Cultura de células (CC) epiteliais biliares (CEB) de tecidos intra-hepáticos dos ductos biliares pequenos de roedores fêmea.	- p21 ^{WAF1/CIP1} - p16 ^{INKa4} - SA- β-gal - DAPI	<u>Culturas celulares</u> : Através da deteção diminuída das colorações com SA-β-gal e DAPI, demonstra-se que a SC das CEB ↓ por vários tratamentos: um dos que induz eficazmente a apoptose é DQ.	
	Carcinoma Hepatocelular (CHC)	(p) 2020 ¹²⁴	- Evidenciar o papel do tratamento senolítico DQ na depuração de células estreladas hepáticas (CEH) SEN e seu contributo na regressão do CHC.	<i>In vivo</i> : Administração oral de D (5mg/kg) + Q (50mg/kg), 1x/mês, durante 3 meses.	- Roedores - Culturas celulares (CC) de CEH de humanos e roedores (10 semanas).	- SASP: principalmente IL-6 - p21 - FOXO5 - δ-H2AX - SA- β-gal - HMGB1	- DQ <i>in vitro</i> : apoptose de CEH SEN dependente da dose. - DQ <i>in vivo</i> : ↓ número e progressão das lesões microscópicas associadas ao CHC, ↓ SASP e SA-β-gal+ de CEH.
		(q) 2020 ¹²⁵	- Testar se DQ pode ser uma terapêutica usada no CHC mais grave, em que a quimioterapia (mimetizada por doxorubicina (DOX)) já não é uma opção viável.	<i>In vitro</i> : D (1 µM) + Q (1 µM), durante 24h. <i>In vivo</i> : Administração oral de D (5mg/kg) + Q (50mg/kg), após xenoenxerto subcutâneo com CHC.	- Linhas celulares humanas cancerígenas e roedores previamente enxertados: 1) Controlo 2) Tratamento DOX 3) Tratamento DQ 4) DOX+DQ	- Substrato fluorogénico C12FDG para a coloração com SA- β-gal - p16 - p21 - δ-H2AX	<u>Culturas celulares</u> - DQ, com e sem associação à DOX: não removeu SA-β-gal+ e não ↓ p16, p21 e δ-H2AX. <u>Roedores</u> - DQ é ineficaz na eliminação seletiva de células SEN induzidas por DOX; isoladamente, promoveu efeitos cancerígenos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .
		(r) 2021 ¹²⁶	- Avaliar o papel senolítico de DQ em roedores com CHC, idosos e obesos (dieta rica em gordura, DRG).	<i>In vivo</i> : Administração oral de 100-150µL de D (5mg/kg) + Q (50mg/kg), 1x/mês, durante 5 meses.	- Grupos de roedores: 1) Controlo; 2) Sujeitos a DQ (da 24 ^a à 43 ^a semana); 3) Indução com dietilnitrosamina (DEN) e DRG; 4) DEN+DRG+DQ.	- SA- β-gal - p16	<u>Roedores dos grupos 3) e 4)</u> - Não há alterações metabólicas e histopatológicas - Dados da coloração SA- β-gal e análise de células p16+ provam a ineficácia do tratamento.
Patologias Ósseas	Danos ósseos induzidos por RT	(s) 2020 ¹²⁷	- Perceber a função das terapêuticas senolíticas (como DQ) no alívio dos danos ósseos (osteoporose) provenientes da SC induzida por radioterapia (RT).	<i>In vivo</i> : Administração oral por sonda de D (5mg/kg) + Q (50mg/kg), no dia 0 e 14 após RT.	Roedores – fémures expostos a uma única dose de 24 Gy (mimetiza a radiação recebida pelos indivíduos com cancros olimetastáticos da coluna vertebral).	- SA- β-gal - FIT - p21 e p16 ^{INKa4} - Fatores SASP (MMP-12, IL-10, ICAM-1, Cxcl-1, Ccl1, etc).	- D e Q aliviam o dano ósseo dos fémures sujeitos a RT, sobretudo em células ósseas envelhecidas. - DQ mostra os melhores resultados: ↓ de osteócitos SEN, células de revestimento ósseo SEN e células da medula óssea SEN FIT+.
	Osteoartrite (OA)	(t) 2020 ¹²⁸	- Perceber o impacto da administração de DQ com o tratamento prévio de artroplastia de distração articular (ADA) na melhoria da OA.	<i>In vitro</i> : D (2044µg) + Q (33, 4mg), durante 24h. <i>In vivo</i> : Administração injetável de solução de DQ no joelho do roedor após ADA, 1x/semana, durante 4 semanas.	- Amostras de cartilagem de doentes submetidos a ADA do tornozelo por OA pós-traumática; - Roedores de 3, 8 e 60 semanas de idade; - Linhas celulares de CCP cultivadas em cartilagem colhida de roedores.	- CD105 - p53 - SASP (sobretudo IL-1β) - SA- β-gal	- <u>Modelo <i>in vitro</i></u> : DQ induziu a apoptose prévia das células condrogénicas progenitoras (CCP) SEN, promovendo ↑ da condrogénese e ↓ de IL-1β. - <u>Modelo <i>in vivo</i></u> : a administração intra-articular DQ prévia à ADA ↑ restauração da camada de cartilagem e a ↓ mais proeminente de IL-1β.

Distúrbios da ATM	(u) 2021 ¹²⁹	- Demonstrar os benefícios de DQ intermitente na degeneração da articulação temporomandibular (ATM) associada ao envelhecimento.	<i>In vivo</i> : Administração oral de D (5mg/kg) + Q (50mg/kg), 3 dias consecutivos em intervalos intermitentes, durante 6 semanas.	- Roedores de 4 e 23-24 meses de idade.	- p21 - Rela (homólogo A de oncogene associado à via NF-κB) - MMP-13	- ↓ p21, Rela e MMP-13 da ATM (roedores idosos); - Não invade a cartilagem mineralizada; - ↓ a redução de osteoclastos associada à idade; - ↑ espessura da cartilagem da ATM; - ↑ volume ósseo da ATM de roedores idosos; - ↑ densidade mineral óssea de ATM de roedores idosos machos apenas.
	(v) 2021 ¹³⁰	- Demonstrar o papel senolítico de DQ <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , na melhoria da capacidade osteogénica de células estaminais mesenquimais (CEM) SEN da MO, durante o envelhecimento.	Tratamento das culturas celulares de CEM com D (0,2μM) + Q (20μM) durante 24h – regime usado para implantação <i>in vivo</i> nas calvárias e caracterização <i>in vitro</i> .	- Modelo <i>in vitro</i> : cultura celular de CEM de roedores jovens e idosos tratados com veículo e DQ. - Modelo <i>in vivo</i> : calvárias de roedores implantadas com CEM e posteriormente dissecadas.	- SA- β-gal - Marcadores de SC e inflamação: p21, p16, IL-6, Cxcl-2, MCP-1	<i>In vitro</i> - CEM idosas tratadas com DQ: ↓ de 20-30% de CEM SEN; ↓ SA-β-gal+; ↓ marcadores de SC e inflamação; ↑ a taxa de proliferação e diferenciação osteogénica. <i>In vivo</i> - dados histológicos: DQ ↑ capacidade osteogénica de CEM idosas; aparecimento de organoides ósseos com remodelação óssea restaurada e ↑ área de MO funcional.
Disfunções Genitúrinárias	(w) 2020 ¹³¹	- Testar os potenciais efeitos anti fibróticos da aplicação senolítica DQ nos mecanismos fisiopatológicos associados ao envelhecimento uterino.	<i>In vivo</i> : Administração oral de 100-150μL de D (5mg/kg) + Q (50mg/kg), intermitente, durante 10 semanas.	40 roedores virgens: 20 fêmeas jovens + 20 fêmeas idosas, divididos em grupos controlo e sujeitos a DQ em ambas as faixas etárias.	- mRNA de p53 (gene supressor de tumor – associado a tumores de idosos) - mRNAs associados ao processo de fibrose (exemplo mRNA34)	Tratamento DQ: - ↑ mRNA de p53; - ↓ miR34a (indica possível efeito anti fibrótico) especificamente em roedores idosos.
Problemas Oncológicos	(x) 2020 ¹³²	- Demonstrar que as células SEN presentes em úlceras de radiação podem ser eliminadas por DQ, mitigando eficazmente os efeitos secundários da mesma (sem potenciar o crescimento do tumor).	<i>In vivo</i> : Administração oral ou injeção intra-peritoneal de D (5mg/kg) + Q (50mg/kg), durante 5 dias. <i>In vitro</i> : D (1mM) + Q (20 mM)	- Amostras clínicas de tecidos da pele do peito de participantes saudáveis e sujeitas a RT para o cancro da mama; - Roedores; - CC de QHO, FH e células humanas CAL27 e MCF-7.	- Marcadores exibidos pelos roedores: p16, p21 e PAI-1 e SASP (IL-1β, IL-6, TNF-α, MMP3, MMP12, MCP1, etc). - ki67 (proliferação celular)	<u>Roedores</u> : DQ preveniu a mucosite oral; ↑ Ki67; ↓ úlceras induzidas por radiação, descamação e edema; ↓ γ-H2AX, p16 e SASP. <u>Culturas celulares</u> (coloração SA-β-gal): DQ de dose única eliminou 40-60% dos QHO e 10-20% dos FH SEN, em 24h e induziu a apoptose de CAL27 e MCF-7.
Transplantes	(y) 2018 ¹⁰¹	- Estudar o efeito do tratamento DQ perante o declínio da função física associado ao envelhecimento do mesmo modelo biológico.	<i>In vivo</i> : Administração oral intermitente de 100-150μL de D (5mg/kg) + Q (50mg/kg)	- Transplante intra peritoneal de pré-adipócitos SEN e de controlo isolados de roedores expostos a SC em animais singénicos jovens e idosos, com e sem restrição calórica. - Explante de tecido adiposo visceral humano com células SEN.	- SA- β-gal - Cdkn2A (p16 ^{INKa4}) - FIT - TNFα - SASP: IL-6, IL-8, MCP-1, PAI-1 - Marcadores de macrófagos (CD68 e EMR1)	- DQ em roedores idosos (mesmo que tarde) ↑ em 36% o tempo médio de vida e ↓ risco de mortalidade em 64,9%. - Explantes de tecido humano tratados com DQ: ↓ de SA-β-gal+, p16 ^{INKa4} e FIT+; ↓ secreção SASP, embora não alterando os marcadores de macrófagos.

Disfunção Física específica de Patologias típicas do Envelhecimento	(Z) 2015 ⁸	- Demonstrar as capacidades de indução de apoptose de D, Q e DQ, perante células SEN, <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , na função cardiovascular, resistência ao exercício físico e redução da osteoporose e da fragilidade associada ao envelhecimento.	<i>In vivo</i> : Administração oral de D (5mg/kg) + Q (50mg/kg).	- CC de pré-adipócitos e células das veias umbilicais humanas com SC induzida; - Roedores idosos [1]; - Roedores expostos a radiação (10Gy) num dos membros inferiores [2]; - Roedores que mimetizam a progeria humana (expectativa de vida de 6 meses e doenças crônicas associadas à idade) [3].	- SA- β-gal - p16	<i>In vitro</i> : DQ elimina pré-adipócitos e células endoteliais SEN. <i>In vivo</i> , DQ em: - [1]: ↓ células SEN e melhora fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a função endotelial vascular e a sensibilidade do músculo liso vascular ao nitroprussiato. Dose única: ↓ SA-β-gal+ e mRNA de p16 da gordura ↓ células p16+ no fígado; - [2]: ↑ tempo de exercício, distância percorrida e trabalho realizado até exaustão; - [3]: ↓ marcadores SC (≠ tecidos), ↓ sintomas associados à idade e ↑ nível de proteoglicanos no núcleo pulposo do disco intervertebral.
	(α) 2020 ¹¹⁰	- Estudar efeito senolítico de DQ nas células SEN responsáveis por libertar mtDNA durante a lesão de isquemia e reperfusão (LIR) dos tecidos (pós transplante de órgãos).	<i>In vivo</i> : Administração oral de D (5mg/kg) + Q (50mg/kg): - Durante 3 dias consecutivos nos roedores idosos que foram depois eutanasiados; - Dose única para monitorizar a sobrevivência do aloenxerto cardíaco.	- Roedores machos jovens e idosos; - Amostras de sangue de dadores falecidos; - Cultura celular de CD isoladas de fígados de roedores jovens e idosos; - Excertos de pele, coração e rins extraídos dos roedores.	- mtDNA - p21 - p16 ^{INKa4} - SA- β-gal	- ↓ carga de células SEN; - ↓ p21, p16 ^{INKa4} da pele e coração; - ↓ SA-β-gal dos rins; - ↓ níveis sistémicos de mtDNA livre; - ↓ células T pró-inflamatórias após LIR renal – alivia a inflamação associada à idade; - ↑ sobrevivência de aloenxertos cardíacos de dadores mais velhos.
Proteína expressa na SC	(β) 2021 ¹³³	-Identificar proteínas diferencialmente expressas na SC e estudar o impacto da proteína CA na senólise das células SEN associada ao tratamento DQ.	-----	- Cultura celular de fibroblastos diploides humanos SEN.	- p16 - p21 - p53 - SA- β-gal	- Silenciamento da proteína CA: ↓ p16, p21, p53 e SA-β-gal, atrasando ou ↓ SC e metabolitos associados; - Inibição de CA (com inibidor de CA IV): ↓ ≈20% da viabilidade das células SEN. - Inibição de CA + DQ: exacerba a ↓ de viabilidade de células SEN e ↑ a atividade da caspase 3/7.

C.1.2. Aplicações demonstradas em ensaios clínicos

Segundo Kirkland e Tchkonja, têm sido estabelecidas alianças multicêntricas para conduzir ensaios clínicos com fármacos senolíticos e outras intervenções que visam o estudo dos processos fundamentais de envelhecimento, incluindo a *Translational Geroscience Network* e a *Alliance for Healthy Aging* ¹⁰⁵.

Tendo em conta as duas publicações obtidas a partir do fluxograma da figura 1 referentes a ensaios clínicos e os dados identificados na tabela 1, a tabela 4 sintetiza os seguintes pontos: patologia estudada, ensaio e ano da publicação, tipo de ensaio clínico, objetivo(s) do trabalho, regime terapêutico aplicado com a associação farmacológica em estudo, amostra(s) selecionada(s), resultados obtidos e principais conclusões.

Tabela 4 – Resumo dos principais dados dos artigos científicos obtidos, relativos a ensaios clínicos onde se testa a aplicação senolítica da associação “Dasatinib e Quercetina”. [Legenda da tabela | CD – célula dendrítica; D – Dasatinib; DQ – associação farmacológica de Dasatinib e Quercetina; FPI – Fibrose Pulmonar Idiopática; IL- interleucina; MMP - metaloproteinases da matriz; Q – Quercetina; SASP - fenótipo secretor associado à senescência; SA-β-gal - β-galactosidase associada à senescência; SC – senescência celular; SEN – senescente(s)]

	Ano	Tipo de Ensaio	Objetivo(s)	Regime Terapêutico	Amostra(s)	Resultados
FPI	(V) 2019 ¹¹³	Fase I	-Testar o potencial impacto do tratamento intermitente DQ no alívio da disfunção física em pacientes com FPI.	Administração intermitente de D (100mg/dia) + Q (1250mg/dia), 3 dias/semana, durante 3 semanas.	- 14 pacientes (2 mulheres e 12 homens) com FPI estável leve a grave; - Não há grupo placebo.	-Nenhum participante teve variação significativa do peso corporal, sinais vitais ou de química clínica. -Maioria dos utentes mostrou melhoria ≥ a 5% da função física. - Efeitos relativos à relação entre DQ e os constituintes de SASP foram inconclusivos.
Nefropatia Diabética	(8) 2019 ¹⁰⁶	Fase I	- Avaliar se o tratamento oral e intermitente com DQ num único curso de 3 dias atinge eficaz e seletivamente as células SEN de humanos. - Analisar a abundância de células SEN, 11 dias após a última dose de DQ, em indivíduos com nefropatia diabética.	Administração intermitente oral de D (100mg/dia) + Q (500mg/2x por dia), durante 3 dias.	-Amostras de tecido adiposo, biópsias de pele e de sangue de 9 participantes com nefropatia diabética, analisadas antes do tratamento DQ e 11 dias após o mesmo.	<u>Tecido adiposo subcutâneo DQ:</u> - ↓ células SEN em 11 dias, dado que há ↓ de p16INK4A+, p21CIP1+, SA-β-gal+; - ↓ nº de macrófagos por adipócitos; - ↓ estruturas em forma de coroa, típicas do tecido adiposo de diabéticos e obesos; - ↑ densidade das células progenitoras dos adipócitos; <u>Células epidérmicas DQ:</u> ↓ p16INK4A+ e p21CIP1+ <u>Sangue DQ:</u> ↓ muito os fatores SASP IL-1α, IL-6 e MMP-9, MMP-12.

5. Qualidade dos Artigos Selecionados

A avaliação do risco de viés é uma das fases fundamentais de qualquer revisão sistemática. O viés refere-se a um erro sistemático que, tendo possibilidade de se replicar, pode conduzir a um desvio dos resultados globais obtidos, refletindo possíveis variações da questão central, não obstante os metódicos procedimentos efetuados. Assim sendo, a avaliação do risco de viés dos artigos selecionados funciona como um pertinente indicador da qualidade do estudo, garantindo uma válida justificação nos casos de heterogeneidade de resultados face ao objetivo da revisão sistemática. Ao assegurar-se a validade dos dados e a qualidade dos resultados garante-se que se formulam conclusões confiáveis. A veracidade das conclusões de uma revisão sistemática depende sempre muito da qualidade global e individual dos artigos selecionados para dar resposta à questão base do trabalho ¹³⁴.

A metodologia de avaliação usada em cada estudo depende do tipo de artigo científico. Os artigos selecionados neste trabalho são referentes a ensaios pré-clínicos e ensaios clínicos não randomizados (de fase I). Por esta razão, optou-se pelas ferramentas de avaliação de viés *Syracle* (do inglês, *SYstematic Review Center for Laboratory animal Experimentation*) e *Newcastle-Ottawa*, respetivamente.

5.1. Avaliação do risco de viés dos ensaios pré-clínicos

A ferramenta de avaliação de viés *Syracle* é baseada no instrumento de avaliação de ensaios clínicos randomizados - a ferramenta de avaliação de viés *Cochrane* - ajustando os parâmetros analisados para estudos que recorrem a análises de intervenção em animais. A criteriosa avaliação é realizada através da verificação de dez itens relacionados com o viés de seleção, viés de desempenho/performance, viés de deteção, viés de atrito, viés do relatório e outros tipos de vieses não mencionados anteriormente, como descrito pela tabela do anexo II ¹³⁴.

Vinte e oito ensaios pré-clínicos foram analisados através desta ferramenta, recorrendo ao código de cores verde, amarelo e vermelho para responder, respetivamente, que “sim”, “informação incerta, insuficiente ou incompreensível” e “não” às questões de cada domínio de viés avaliado. Através destas respostas obtêm-se parâmetros de risco de viés baixos, dúbios ou altos ¹³⁴. Os resultados individuais são apresentados na tabela 5 e os resultados globais de cada domínio, em percentagem, na figura 8.

Tabela 5 – Resultados individuais da análise de viés dos ensaios pré-clínicos, usando a ferramenta *Syrcl*.

Tipo de Viés	Domínio Avaliado	Artigos Estudados																												
		(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)	(i)	(j)	(k)	(l)	(m)	(n)	(o)	(p)	(q)	(r)	(s)	(t)	(u)	(v)	(w)	(x)	(y)	(z)	(α)	(β)	
1	Viés de Seleção	Geração da Sequência	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
2		Características base	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
3	Viés de Performance	Ocultação da alocação	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
4		Condições de habitat aleatórias	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
5	Viés de Detecção	Cegamento	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
6		Avaliação de resultados aleatórios	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
7	Viés de Atrito	Cegamento	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
8		Dados de resultados incompletos	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
9	Viés do Relatório	Relatório de resultados seletivo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
10	Outros	Outras fontes de viés	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde

Legenda: ■ Baixo risco de viés ■ Risco de viés incerto ■ Alto risco de viés

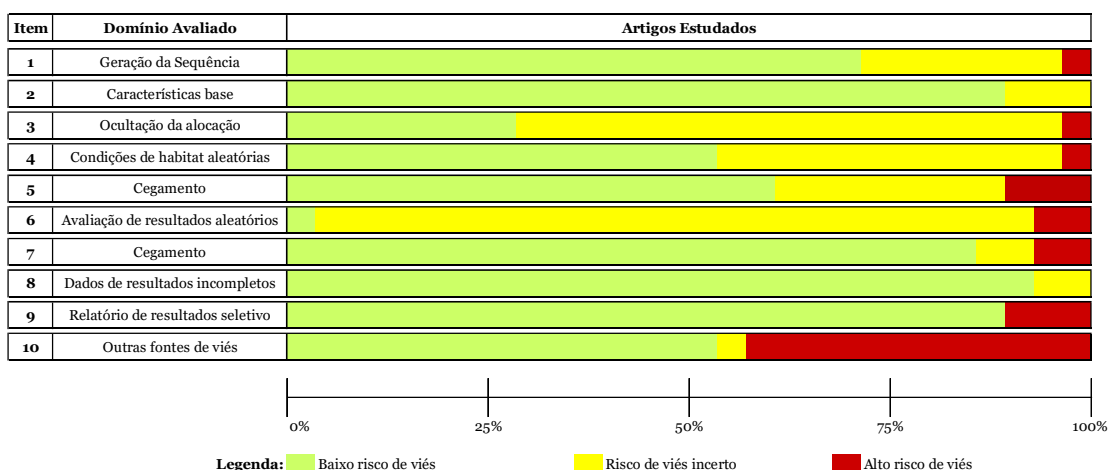


Figura 8 - Resultados globais de cada domínio da análise de viés dos ensaios pré-clínicos, em porcentagem, usando a ferramenta *Syrcl*.

Apenas o artigo (o) não incluiu o recurso a nenhum animal, aplicando a sua metodologia somente *in vitro* ¹²³. Ainda assim, aplicou-se a ferramenta *Syrcl*, uma vez que, à parte das questões especificamente dirigidas para os animais, o desenho de estudo adequava-se às interrogações analisadas. Para além de que, recorrendo à mesma ferramenta de análise de viés, tornou-se mais simples avaliar de forma integrada os resultados globais mencionados na figura 8.

No que concerne à seleção de animais, alguns dos estudos citam a aprovação prévia por comités científicos como *Animal Care and Use Committee - Joslin Diabetes Center* ¹¹⁴, *Animal Care and Use Committee of the National Institute on Aging Intramural Research Program 7*, *Brigham and Women’s Hospital Institutional Animal Care and Use Committee* ¹¹⁰, *Central Commission for Animal Welfare of Ministry of Agriculture (Czech Republic)* ¹²⁶, *Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas - Institute of Health Carlos III Ethics Committee for Research and Animal Welfare* ¹¹⁵, *Ethical Committee of Estonian Ministry of Agriculture* ¹²⁵, *Institutional Animal Care and Use Committee of Mayo Clinic* ^{8,99,101,103,108,112,116,121,122,127}, *Institutional Animal Care and Use Committee of Nanjing First Hospital* ¹²⁸, *Institutional Animal Care and Use Committee*

of the College of Medicine, National Cheng Kung University ¹¹⁸, *Institutional Animal Care and Use Committee of UConn Health (University of Connecticut)* ¹³⁰, *Institutional Animal Care and Use Committee of the University of Central Florida* ¹³², *Institutional Animal Care and Use Committee of University of Pennsylvania* ¹²⁴ e *National Institutes of Health and University of Texas Health Science Center at San Antonio - Institutional Animal Care and Use Committee* ¹¹⁷ – todos eles responsáveis pela uso consciente de animais (neste caso, roedores) e seu estudo no âmbito laboratorial.

Através da tabela 5 entende-se que há artigos com maior grau de ambiguidade face aos vieses de seleção, performance e detecção. Muitos deles são casos em que há falta de informação clara sobre a metodologia aplicada nas diferentes etapas do estudo.

O trabalho laboratorial com melhores resultados de viés é o artigo (h), onde, excluindo o item 6 (avaliação de resultados aleatórios) se detetou um risco de viés global baixo. Este é inclusivamente o único estudo que explica o porquê de se recorrer somente a roedores machos, ao contrário do que acontece nos restantes estudos com seleção específica deste género no modelo biológico ¹¹⁸.

O artigo (a) demonstra ser o trabalho laboratorial com maior risco de viés, uma vez que muitos dos critérios da amostra e condições de alojamento eram específicos e previamente controlados e não se recorreu a qualquer tipo de estratégia aleatória ou que permitisse a ocultação durante o estudo ¹¹⁰.

Analisando a figura 8, compreende-se que, genericamente, o parâmetro com menor risco de viés é o que se refere aos dados de resultados incompletos (aproximadamente 93% de risco de viés baixo), uma vez que a maioria dos artigos disponha toda a informação relativa aos protocolos e resultados, sem qualquer tipo divulgação seletiva dos dados obtidos. O domínio avaliado com superior risco de viés incerto ou dúbio é o que se refere à avaliação de resultados aleatórios (aproximadamente 90% de viés incerto), porque na maioria dos estudos todos os roedores foram avaliados e não se refere qualquer tipo de avaliação aleatória (como a escolha aleatória do animal ou recurso a um componente digital de geração de sequência de recolha). O superior risco de viés detetou-se no último domínio (relativo a outros possíveis riscos de vieses), com aproximadamente 43% dos artigos nesta situação. Isto deve-se ao facto de se terem considerado quatro situações de risco de viés não descritas nos itens anteriores: (1) a comparação da abordagem farmacológica em estudo com a abordagem farmacogenética (recorrendo ao modelo INK-ATTAC) ^{99,101}, (2) a pesquisa ou comparação da associação farmacológica em análise com outros fármacos (*pool* de fármacos) ^{103,115,116,122–124,127}, (3) limitações descritas no artigo científico que podem gerar viés ^{99,121} e (4) interesse financeiro declarado ¹²⁰.

5.2. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos

A escala de avaliação de *Newcastle-Ottawa* advém de uma colaboração contínua entre as Universidades de Newcastle (Austrália) e Ottawa (Canadá) e serve para avaliar a qualidade de estudos não randomizados (como casos-controlo e coorte). Apesar de ser aplicável a estes dois tipos de estudos, as questões levantadas na análise de cada um deles são diferentes ^{135,136}.

Os dois ensaios clínicos não randomizados de fase I avaliados são exemplos de estudos coorte pelo que, através desta ferramenta, foi possível verificar a qualidade dos estudos face à seleção de participantes (generalidade e aplicabilidade), à comparabilidade entre grupos, métodos de avaliação de resultados para possíveis desfechos de interesse e adequabilidade do acompanhamento dos participantes. A tabela de questões consultada para o efeito encontra-se disponível no anexo III. Os estudos com somatório de três a quatro pontos no domínio da seleção e um ou dois pontos no domínio de comparabilidade e três no domínio da exposição/avaliação são de alta qualidade. Os estudos com somatório de dois pontos no domínio da seleção e um ou dois pontos no domínio de comparabilidade e dois ou três no domínio da exposição/avaliação são de qualidade mediana. Os estudos com somatório de, no máximo, um ponto no domínio da seleção ou nenhum ponto no domínio de comparabilidade ou, no máximo, um ponto no domínio da exposição/avaliação são de baixa qualidade ^{136,137}.

Os resultados obtidos são apresentados na tabela 6.

Tabela 6 – Resultados de cada domínio da análise de viés dos ensaios clínicos coorte analisados, usando a ferramenta *Newcatsle-Ottawa*.

Item	Tipo de Viés	Domínio Avaliado	Artigos	
			(γ)	(δ)
1	Seleção	Representatividade do coorte exposto	0	0
2		Seleção de coorte não exposto	0	0
3		Verificação da exposição	1	1
4		Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo	0	1
5	Comparabilidade	Comparabilidade de coortes com base no projeto ou análise	0	0
6	Resultados	Avaliação dos resultados	1	1
7		Acompanhamento longo o suficiente	1	1
8		Adequabilidade do acompanhamento de coortes	1	1
Total de pontos			4	5

Tendo em conta a informação anterior, entende-se que, perante os resultados da análise de viés obtidos não se consegue classificar os artigos com qualidade baixa ou intermédia. Não obstante, entende-se que a qualidade dos mesmo deva estar entre uma destas avaliações. Pensa-se que se careça de artigos com melhor qualidade por apenas existir uma amostra de dois artigos desta natureza e de os mesmos serem referentes a ensaios

clínicos em fases muito precoces do processo de desenvolvimento clínico. Ainda assim, compreende-se a validade do recurso aos mesmos nesta revisão sistemática, uma vez que a sua expressão demonstra os esforços científicos feitos na tradução dos resultados obtidos nos ensaios pré-clínicos em ensaios em modelos humanos.

6. Discussão

A presente revisão sistemática demonstra a amplitude de patologias e condições a que o processo de senescência celular está associado. A partir da mesma constata-se a diversidade de estudos em que a associação de dasatinib e quercetina (DQ) já foi testada, quer *in vitro* quer *in vivo*, em ensaios pré-clínicos. Com o mesmo propósito base de atenuar as implicações que as patologias associadas ao envelhecimento têm na qualidade de vida geriátrica, apresentam-se ainda dois dos primeiros ensaios clínicos de fase I em que esta associação evidenciou efeitos promissores.

6.1. Análise dos resultados obtidos

Como descrito no ponto A.3., não obstante as suas desvantagens, os roedores têm sido dos modelos mais amplamente usados em estudos laboratoriais que potenciam a análise de terapias farmacológicas. Corrobora-se esta evidência ao perceber que dos vinte e oito estudos pré-clínicos descritos, vinte e seis recorrem a este modelo biológico. Contudo, é igualmente evidente que há preferência por roedores machos, em detrimento de fêmeas. O artigo (h) aponta como possível justificação o facto das alterações hormonais naturais que ocorrem ao longo da vida das fêmeas serem acompanhadas de diferenças nas respostas ao stress ¹¹⁸, o que pode conduzir a resultados experimentais incertos. Porém, este não é um argumento plausível para todos os estudos analisados.

Das doenças e condições onde a acumulação prejudicial das células senescentes foi descrita neste modelo, destacam-se as analisadas neste trabalho, nomeadamente: (1) condições como a diabetes mellitus tipo 2 ^{114,115} ou outros distúrbios metabólicos associados à obesidade ^{101,103,116}; (2) as doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer ⁷ ou outras taupatias ¹¹⁷, perturbações associadas à ansiedade que prejudicam a neurogénese através da acumulação de células gliais senescentes ¹¹⁶ e o próprio declínio cognitivo associado à idade (relacionado com o envelhecimento natural do hipocampo ⁹⁹ ou com contextos de stress crónico responsáveis pela depressão ¹¹⁸); (3) a cegueira e/ou outras perturbações oculares como a distrofia endotelial de Fuchs na córnea ¹¹⁹; (4) alterações vasculares ¹²⁰, nas quais se inclui a fístula arteriovenosa ¹¹² e o aneurisma da aorta abdominal ¹²¹; (5) condições pulmonares, nomeadamente a fibrose pulmonar idiopática ¹²²; (6) patologias hepáticas como são exemplo a doença hepática gordurosa não alcoólica ¹²⁶ e a esteatose hepática ¹⁰⁸, a colangite biliar primária ¹²³ e o carcinoma

hepatocelular ^{124,125}; (7) problemas ósseos ¹³⁰ como a osteoartrite ¹²⁸, osteoporose induzida por radioterapia focal ¹²⁷ e distúrbios degenerativos da articulação temporomandibular ¹²⁹; (8) disfunções geniturinárias como a fibrose uterina ¹³¹; (9) a mucosite oral e úlceras de pele como exemplos de efeitos colaterais da radioterapia para o cancro da cabeça e pescoço e cancro da mama, respetivamente ¹³². Sabe-se ainda que mesmo o transplante de um pequeno número de células senescentes proveniente de doadores idosos em modelos recetores jovens causa danos funcionais ¹⁰¹.

Perante os resultados apresentados no modelo murino, são variados os tipos de células caracterizados pelo fenótipo de senescência: desde as células β pancreáticas ¹¹⁴, células do tecido adiposo (nomeadamente o tecido adiposo branco perigonadal) ^{103,115}, células gliais ¹¹⁶, neurónios com tranças neurofibrilares de tau ¹¹⁷, células progenitoras de oligodendrócitos ⁷ e da microglia ⁹⁹, células endoteliais da córnea ¹¹⁹, células endoteliais e musculares lisas das paredes dos vasos sanguíneos dos roedores ¹²⁰, artérias e tecidos circundantes ¹²¹; até aos fibroblastos e células epiteliais pulmonares ¹²², hepatócitos ¹⁰⁸, células hepáticas estreladas ¹²⁴, osteoblastos e osteócitos ¹²⁷, células condrogénicas progenitoras ¹²⁸ e células estaminais mesenquimais senescentes da medula óssea ¹³⁰. Além disso, considera-se que os efeitos da senescência celular não se limitam a estas células, afetando também todo o microambiente envolvente, como é descrito nos artigos (s) e (y) ^{101,127}.

Como referido no ponto A.2., uma das formas de representar a idade biológica em estudos laboratoriais é exprimir os resultados em termos de esperança de vida, fragilidade e carga celular senescente. Em quase todos os estudos admitidos, estima-se a carga celular senescente antes e após a exposição à terapia farmacológica, através de contagens diretas, recorrendo sobretudo a colorações com X-gal ou DAPI (para deteção de SA- β -gal e SAHF, respetivamente), ou medições indiretas provenientes da presença de outros marcadores de senescência celular [p16^{INK4}/ Cdkn2a, interleucinas, histona γ -H2AX e focos associados a telómeros reduzidos (FAT), por exemplo]. A fragilidade associada ao envelhecimento é somente referida no artigo (z) ⁸.

Das cinco principais características das células senescentes descritas no ponto B.2. deste trabalho, as mais referidas e tidas em conta durante as metodologias aplicadas são a interrupção do ciclo celular e resistência à apoptose (ao mencionar-se as vias p21/ Cdkn1a e p16^{INK4}/ Cdkn2a), a presença de SASP e o aumento da atividade de SA- β -gal. O artigo (i) refere concretamente o caso particular da paragem do ciclo celular ocorrer entre as fases G2 e M do ciclo celular, desencadeando senescência prematura das células endoteliais da córnea ¹¹⁹, ao contrário do que acontece tradicionalmente (com a descrição da paragem nas fases G1 ou S). Na tabela 3, quando não era meticulosamente referido nos artigos, o termo genérico SASP foi aplicado como marcador de senescência. Contudo,

nos casos em que havia uma descrição mais pormenorizada, valorizou-se a referência minuciosa dos componentes. Corroborou-se, assim, a ideia apresentada no ponto B.2.2. relativamente à complexidade e heterogeneidade deste fenótipo característico das células senescentes, percebendo-se ainda que os fatores de SASP séricos mais privilegiados são as interleucinas, provavelmente pela sua presença sistémica e papel pró-inflamatório importante em diversas patologias do envelhecimento. Concretamente, o artigo (f) demonstra que, mais que a eliminação em si das células senescentes a nível neuronal, a terapia farmacológica analisada é igualmente vantajosa na melhoria da inflamação decorrente da presença da proteína β -amiloide ⁷.

Relativamente ao regime posológico testado nos ensaios pré-clínicos, existiram semelhanças e diferenças importantes de referir. Constatou-se que muitos dos artigos mencionavam um regime terapêutico com a dose de 5 mg/kg e 50 mg/kg de dasatinib e quercetina, respetivamente, através da administração oral. Esta evidência torna-se importante, porque permite perceber que se pode estar a chegar a um consenso posológico passível de se uniformizar em futuras comparações, no modelo murino. Contudo, as frequências de administração não foram sobreponíveis, variando muito de estudo para estudo. O período de exposição mais curto da associação farmacológica foi o de três dias consecutivos aplicado a roedores idosos com lesão de isquemia e reperfusão após transplante de órgãos [mencionado no artigo (α)] ¹¹⁰. O tempo de aplicação mais longo foi o de vinte e quatro a vinte e sete meses de exposição aplicado a roedores idosos para estudo da função vascular [relatado no artigo (j)] ¹¹⁹. O facto de existirem períodos de administração não padronizados não é algo particularmente desvantajoso, pois permite ir analisando o comportamento do modelo biológico face a efeitos secundários decorrentes de aplicações mais ou menos prolongadas, embora não seja diretamente conclusivo sobre efeitos a curto e longo prazo. Na maioria dos casos, os roedores foram eutanasiados após a exposição ao fármaco, não se estudando os efeitos vindouros da terapêutica em estudo. Não obstante os períodos díspares de exposição, ficou clara a evidente tendência de administrar intermitentemente a associação farmacológica. Esta ideia comprova a legitimidade da estratégia farmacológica *hit and run* associada ao mecanismo de ação comumente descrito nos senolíticos. Para além disso, mesmo em regimes de aplicação longos, os resultados significativos podem ser obtidos precocemente, como está descrito no artigo (b). Durante este estudo laboratorial, aplicaram-se cinco ciclos de tratamento previamente definidos. Contudo, ao fim do terceiro e/ou quarto ciclos já se relataram alterações positivas – neste caso, melhorias na tolerância à glicose ¹¹⁵. Nesta situação em concreto, as melhorias foram transitórias. Ainda assim, a aplicação de um período de exposição superior ao necessário faz questionar a vantagem de expor prolongadamente os roedores aos tratamentos, uma vez

que, como defendido no artigo (l), também se devem considerar os possíveis efeitos sistêmicos da administração oral concomitante de DQ ¹²¹.

6.1.1. Condições metabólicas

Em termos metabólicos, o tratamento DQ *in vivo* mostra reverter parcialmente a resistência à insulina ¹¹⁴, melhorar o metabolismo da glicose ^{103,114,115} e restaurar a identidade das células β pancreáticas ¹¹⁴. O estudo (b) mostra que as melhorias metabólicas são transitórias, embora isso também possa depender das doses e frequências de administração da associação farmacológica. Além disso, também se pensa que esta melhoria seja dependente das intervenções nutricionais. Os dados mostram que o estilo de vida e predisposição metabólica influenciam a resposta individual ao tratamento, o que parece fazer todo o sentido, uma vez que um dos pilares do envelhecimento e que se interliga com a senescência celular é a ingestão desregulada de nutrientes ¹¹⁵. O estudo (c) sublinha ainda que esta terapia farmacológica demonstra ter um papel importante nas complicações da diabetes como a microalbuminúria, função desregulada dos podócitos e alterações na função diastólica ¹⁰³.

6.1.2. Doenças e distúrbios neurodegenerativos

Atualmente, defende-se que o intestino é o segundo cérebro do ser humano. Será esta premissa traduzível no modelo murino? Segundo os dados do artigo (d), é no modelo animal obeso que as consequências cerebrais da presença de senescência celular se tornam mais notórias. As semelhanças ocorrem *in vitro* e *in vivo*. Todavia, a dieta rica em gordura não parece afetar uniformemente o cérebro, mas sim partes específicas do mesmo, como o hipotálamo e a amígdala, o que se torna preocupante dado o papel destas zonas no processo de neurogênese. Neste contexto, o tratamento DQ mostrou ter um papel importante na melhoria da neurogênese. Ao atuar sistemicamente, diminui de forma geral todas as células cerebrais senescentes, o que é principalmente vantajoso nestes casos porque alivia distúrbios de ansiedade associados a roedores obesos ¹¹⁶.

A doença de Alzheimer é uma das principais doenças neurodegenerativas que continua a afetar a velhice e qualidade vida do ser humano. Segundo os dados dos artigos (e) e (f) a associação farmacológica DQ poderá também ser caracterizada como neuroprotetora ^{7,117}. A toxicidade da proteína tau parece ser decorrente, em parte, da senescência celular, dado o seu evidente fenótipo senescente com incremento de SASP. Pensa-se que esta toxicidade das tranças neurofibrilares de tau (TNFT) possa inclusivamente ser transversal a outras patologias neurodegenerativas. Em termos cerebrais, o tratamento com associação farmacológica em estudo conseguiu diminuir a carga cortical de TNFT, a atrofia cerebral e a perda de neurónios, melhorou o fluxo sanguíneo cerebral aberrante e

permitiu diminuir a presença de SASP. Contrariamente aos outros estudos incluídos neste trabalho no âmbito das doenças neurodegenerativas, o estudo (e) mostrou dados que comprovam os efeitos de longa duração da terapia farmacológica na doença de Alzheimer, através de análises histopatológicas e de ressonância magnética ¹¹⁷. A proteína β -amilóide (que há semelhança da tau, é um dos principais intervenientes da doença de Alzheimer) também demonstrou ser importante para avaliar os efeitos da senescência a nível neurológico. Nem todas as células cerebrais são afetadas pela senescência celular de igual forma. Segundo o estudo (f), dos três principais tipos de células cerebrais analisados e expostos à proteína β -amilóide (astrócitos, microglia e células progenitoras de oligodendrócitos) apenas as últimas mostraram exibir um fenótipo senescente. Curiosamente, a presença elevada de β -amilóide era sobreponível à de células SA- β -gal positivas em duas zonas concretas dos cérebros dos roedores: o hipocampo e córtex cerebral ⁷.

Os distúrbios neurodegenerativos não incluem unicamente a doença de Alzheimer. Muitos dos idosos apresentam estados de demência e de comprometimento cognitivo sem uma patologia de base clinicamente identificada. Os estudos (g) e (h) debruçaram-se nestas questões e permitiram perceber que o tratamento concomitante de DQ pode neutralizar os efeitos do envelhecimento cerebral ^{99,118}. No artigo (g) o hipocampo também foi particularmente avaliado em roedores, quando se pretendeu estudar os efeitos mais generalistas do envelhecimento cerebral responsável por conduzir ao comprometimento cognitivo, em casos em que não existe patologia neurológica descrita. Para tal, analisou-se uma zona muito particular do hipocampo dos roedores, a sub-região *Cornu ammonis 3*. Neste artigo, apesar dos resultados positivos e específicos que a terapia senolítica apresenta a nível cerebral em roedores idosos, é apontada uma limitação de cariz indispensável à discussão do tema. Como a nível cerebral também se observou uma diminuição da infiltração de células T na região supraventricular do cérebro dos roedores, impõe-se a dúvida de a neutralização evidente do declínio cognitivo associado à idade se dever somente à depuração farmacológica de células senescentes limitada ao sistema nervoso central ou à limpeza geral dos órgãos periféricos (incluindo o papel das células do sistema imunológico). Este artigo destaca-se ainda por justificar a evidência do papel seletivo dos senolíticos analisados em idades avançadas, em comparação com idades mais jovens dos roedores ⁹⁹. Perante os dados do artigo (h), percebe-se que a associação DQ também é válida de aplicar em estados de *déficit* cognitivo decorrentes de episódios de stress crónico imprevisível responsáveis por promover comportamentos depressivos que comprometem a memória ¹¹⁸.

6.1.3. Perturbações oculares

Em termos oftálmicos, após exposição à radiação com luz ultravioleta A, as células endoteliais da córnea tornam-se senescentes. *In vitro*, demonstrou-se que, recorrendo a DQ, se atenua a transição endotelial-mesenquimal das células senescentes, responsável por edema da córnea, fibrose e, em última instância, perda de visão. Esta parece ser uma abordagem terapêutica pertinente de ponderar na distrofia endotelial de Fuchs da córnea, em substituição da ceratoplastia (transplante da córnea) ¹¹⁹.

6.1.4. Alterações vasculares

Sendo as doenças cardiovasculares as protagonistas da grande maioria das mortes dos idosos a nível mundial ¹³⁸, compreender os efeitos de DQ na função e estrutura dos vasos sanguíneos torna-se muito importante. A nível vascular, avaliou-se a pertinência da associação DQ em três situações distintas: disfunção vasomotora decorrente da idade ¹²⁰, fístula arteriovenosa (decorrente de stress vasculopático como a senescência celular) associada à diálise de roedores com doença renal crónica ¹¹² e em casos de aneurisma abdominal da aorta ¹²¹.

Segundo os dados do artigo (j), há evidências que a administração a longo prazo desta terapêutica intermitente traz melhorias nas camadas endoteliais e musculares lisas das paredes de alguns vasos sanguíneos dos roedores. Os efeitos ao nível das grandes artérias não são tão protuberantes quanto nos outros vasos sanguíneos. Contudo, considerando o carácter de progressão lenta das doenças associadas aos vasos sanguíneos, estima-se que a regressão dos efeitos estruturais possa acompanhar essa mudança de natureza gradual. Por esta razão, não se interpretaram estes dados como fruto da ineficácia desta associação farmacológica, uma vez que os mesmos podem dever-se a um período de administração inapropriado à evolução positiva da patologia ou decorrer de uma posologia inadequada ¹²⁰.

Enquanto no estudo (j) se pretendeu avaliar a terapêutica a longo prazo ¹²⁰, no estudo (k) examinou-se o papel senolítico de DQ a curto prazo. Após uma semana de tratamento, os roedores apresentaram melhorias, demonstrando que, num curto espaço de tempo, esta terapia permite não só diminuir a carga de células senescentes, mas também reduzir a presença de espécies vasculopáticas que prejudicam a maturação e funcionalidade da fístula arteriovenosa de roedores com doença renal ¹¹². Tanto o estudo (j) como o (l) mostraram os benefícios de DQ ao nível da aorta, o primeiro reconhecendo que a associação permite a diminuição da calcificação vascular da camada média desta importante artéria e o segundo identificando o seu papel na eliminação de células senescentes dos tecidos diretamente lesados e circundantes, atenuando o crescimento da aorta abdominal proveniente do aumento de angiotensina II a que os roedores foram

sujeitos ^{120,121}. Contudo, para além do facto de DQ poder ter efeitos sistémicos, o estudo (l) aponta ainda outra limitação importante: a ausência de grupos controlo. Apesar das limitações apontadas no estudo (l), o mesmo ainda serviu para reconhecer que o uso concomitante de DQ tem influência positiva nas características histopatológicas e genes-chave encarregues do desenvolvimento do aneurisma da aorta abdominal ¹²¹.

6.1.5. Doenças pulmonares

No contexto pulmonar, foi estudada a eficácia da associação senolítica em roedores com fibrose pulmonar idiopática (FPI) e cujas lesões de natureza senescente foram previamente induzidas por bleomicina. Demonstrou-se que a terapia em estudo melhora a função pulmonar e revela resultados positivos ao nível da composição corporal e saúde física, carecendo de vantagens a nível histopatológico, dado os resultados menos promissores na redução da fibrose pulmonar. Juntamente com a deteção precoce da doença, a administração conjunta de DQ mostrou poder ser uma nova abordagem farmacológica passível de se considerar no tratamento da FPI em humanos ¹²², o que dois anos mais tarde se veio a testar, no ensaio clínico de fase I também aqui considerado ¹¹³.

6.1.6. Patologias ósseas ou das articulações

Os osteoblastos e osteócitos senescentes são as principais células ósseas responsáveis por danos nos tecidos circundantes ao da zona sujeita a radioterapia, como acontece em doentes que sofrem de osteoporose. Segundo o trabalho laboratorial descrito no artigo (s), a estratégia farmacológica em estudo mostrou ser útil em roedores com esta condição, dada a sua capacidade de suprimir células e características fenotipicamente senescentes ¹²⁷. Os resultados são igualmente favoráveis ao dispor deste tipo de tratamento antes de submeter os roedores à artroplastia de distração articular na osteoartrite. Administrando de forma intra-articular DQ, promove-se a restauração da cartilagem e reduz-se a formação de SASP, principalmente de IL-1 β ¹²⁸. Os efeitos benéficos ao nível da cartilagem demonstrados no artigo (t) são comprovados pelo estudo (u), embora neste último no contexto dos distúrbios da articulação temporomandibular. Dada a natureza degenerativa desta última condição, a dupla função (eliminação seletiva das células senescentes e preservação da espessura da cartilagem) da associação farmacológica promove a qualidade de vida. Algo que não se consegue explicar e pode ser interessante de explorar futuramente é a razão de o aumento de densidade mineral óssea ocorrer apenas em roedores idosos machos e não em fêmeas. Questiona-se, por isso, se o género pode ser um obstáculo nestas situações, nomeadamente por as patologias ósseas e das articulações serem tipicamente observadas em mulheres ¹²⁹. Esta questão relativa à influência do género vai claramente de encontro há já anteriormente

mencionada e também referida no artigo (h). [310] Relativamente ao impacto na medula óssea, DQ ainda comprovou ser um tratamento que melhora a função das células estaminais mesenquimais, fomentando a sua capacidade osteogénica, *in vivo* ¹³⁰.

6.1.7. Disfunções geniturinárias

Os roedores idosos tendem a apresentar útero dilatado e, segundo os dados histológicos do artigo (w), mostram deposição de colagénio (fibrose) nas camadas uterinas musculares e do endométrio. Ao nível uterino, a associação farmacológica DQ caracteriza-se por um possível efeito anti fibrótico, ao contrário do que se descreve no artigo (m) para a FPI ^{122,131}. Esta suposição advém sobretudo da diminuição notória de certos micro-RNAs (miR) da família do miR34, nomeadamente o miR34a. Este grupo de miR está relacionado com o processo de fibrose e ainda parece estar diretamente associado ao envelhecimento, uma vez que o miR34c mostra ser seletivamente reduzido em roedores idosos sujeitos a este tipo de terapêutica. Desta forma, depreende-se que o recurso a DQ por um período de tempo superior ao testado (dez semanas) pode conferir proteção contra alterações histológicas resultantes da idade uterina ou de problemas do foro oncológico ¹³¹.

6.1.8. Problemas oncológicos

Aquando da exposição à radiação proveniente de tratamentos oncológicos, surgem efeitos secundários indesejáveis. No caso do cancro da cabeça e pescoço e cancro da mama, a radioterapia pode conduzir ao aparecimento de úlceras de radiação, onde se acumulam marcadores de senescência celular. Os efeitos adversos considerados no artigo (x) foram a mucosite oral e as úlceras da pele, como consequência das patologias oncológicas mencionadas, respetivamente. Apesar da posologia considerada ter sido a mais proposta nos outros artigos considerados neste trabalho (5 mg/Kg de dasatinib e 50 mg/Kg de quercetina), as via de administração foram diferentes – oral no caso do cancro da cabeça e pescoço e injeção intra peritoneal para o cenário de cancro da mama. Ainda assim, os resultados foram coerentes, mostrando que DQ eliminou seletivamente as células senescentes e aliviou os danos de DNA, mitigando as consequências da exposição à radiação sem potenciar o crescimento do tumor. *In vitro*, a associação farmacológica ainda mostrou aumentar a radiosensibilidade das células cancerosas ¹³².

6.1.9. Transplantes

Em doentes idosos cujo estado fisiológico deteriorado seja irreversível pode fazer sentido optar por um transplante do órgão lesado. No entanto, se o órgão possuir células senescentes, quão prejudicial será esse transplante? O artigo (y) demonstra que, em

roedores, o transplante de um número relativamente pequeno de células senescentes causa disfunção física geral e persistente, diminuindo parâmetros como a velocidade máxima de caminhada, a força muscular, a resistência física, a atividade diária, a ingestão de alimentos e o peso corporal do modelo murino. Para além disso, os danos são exacerbados em roedores idosos e obesos (sem restrição calórica). Em roedores idosos, a vantajosa associação farmacológica DQ aumenta em 36% o tempo médio de vida e diminui em 64,9% o risco de mortalidade destes modelos biológicos. Porém, os efeitos agudos sobre os macrófagos não mostraram ser significativos ¹⁰¹. De forma coerente, segundo o artigo (z), nos roedores idosos, DQ também diminui o fenótipo de senescência, melhorando a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a função endotelial vascular e a sensibilidade do músculo liso vascular ao nitroprussiato. Em roedores de envelhecimento acelerado com mimetização da progeria humana, para além de se reduzirem os marcadores de senescência celular, retardam-se sintomas associados à idade (nomeadamente cifose, distonia, tremores, perda de força de preensão, ataxia, incontinência urinária, marcha prejudicada e paralisia dos membros inferiores) e algumas das patologias típicas do envelhecimento (como a osteoporose e perda de proteoglicanos do disco vertebral) ⁸.

Após o transplante de órgãos durante o envelhecimento, podem ocorrer complicações como a lesão de isquemia e reperfusão, desencadeando uma resposta inflamatória sistémica mediada por danos moleculares como a libertação de DNA mitocondrial de células senescentes. O DNA mitocondrial libertado promove a ativação de células dendríticas do sistema imunológico. Segundo o artigo (α), perante estes contextos de transplante em idades avançadas, DQ permite diminuir a carga de células senescentes da pele, coração e rins dos roedores e reduzir os níveis de DNA mitocondrial livre, alivia a inflamação associada à idade e prolonga a sobrevivência de aloenxertos cardíacos de roedores idosos. Por esta razão, DQ mostra ser promissor de considerar em dadores mais velhos, diminuindo os motivos de rejeição de transplante, uma vez que apazigua a lacuna existente entre a disponibilidade de órgãos e as necessidades elevadas de muitos pacientes em lista de espera ¹¹⁰.

6.1.10. Inibição da proteína ceramidase ácida

Apesar de apenas expor resultados *in vitro*, o artigo (β) mostra como a seleção e inibição ou silenciamento de uma proteína importante no processo de senescência celular pode ser um alvo terapêutico a associar à administração conjunta de DQ ¹³³.

Através do estudo do silenciamento da ceramidase ácida, comprovou-se que esta proteína promove a sobrevivência das células senescentes e confere resistência a DQ. Isoladamente, a inibição da ceramidase ácida não teve um impacto significativo na

viabilidade das células senescentes. Porém, ao testar a inibição da proteína em concomitância com a estratégia farmacológica em estudo, reconheceu-se que a sinergia dos mecanismos de ação diminuiu de forma eficaz a viabilidade das células senescentes. Apesar de ser uma proposta mais tóxica, a inibição da proteína induz as células a sofrer senólise por DQ. Monitorizando a caspase 3/7 (indicativa de apoptose), demonstrou-se que a inibição da ceramidase ácida aumentou significativamente a sua atividade em células senescentes tratadas com a associação DQ. ¹³³

Esta estratégia conjunta é um bom exemplo do que provavelmente no futuro pode vir a fazer sentido de se aplicar, em casos em que terapia senolítica com DQ é insuficiente, como está já descrito em alguns dos estudos que exploram a aplicação desta associação farmacológica ao nível das patologias hepáticas.

6.1.11. Patologias hepáticas

Todos os casos anteriormente referidos nas diferentes categorias patológicas podem ser considerados casos de sucesso da aplicação DQ *in vitro* e/ou *in vivo*. Contudo, dois dos vinte e oito estudos analisados, mostram que DQ é uma associação farmacológica ineficaz para o carcinoma hepatocelular ^{125,126}.

Relativamente às patologias hepáticas, esta revisão apresenta resultados da associação DQ demonstrados em roedores com patologias como a esteatose hepática não alcoólica, a colangite biliar primária e carcinoma hepatocelular. Nas duas primeiras doenças, os resultados da terapêutica são promissores ^{108,123}.

A esteatose é sobretudo progressiva em roedores sem restrição calórica, uma vez que esta condição se deve à acumulação de gordura hepática com aumento da presença de um fenótipo senescente (dado o aumento de FAT, de SADS e cariomegalia dos hepatócitos). DQ elimina seletivamente as células senescentes do fígado, reduzindo a progressão da esteatose hepática não alcoólica ¹²³.

In vitro, testou-se o papel de DQ como terapia senolítica conjunta de aplicar em casos de insucesso do ácido ursodesoxicólico - a primeira linha de tratamento da colangite biliar primária. Neste estudo, avaliaram-se algumas terapias senolíticas, mas uma das que induziu eficazmente a apoptose foi DQ, ao reconhecer a diminuição da senescência celular por meio das colorações SA-β-gal e DAPI nas células epiteliais biliares ¹²³.

Portanto, em termos hepáticos e perante os resultados obtidos, DQ é uma terapia promissora de considerar na esteatose hepática não alcoólica ¹⁰⁸ e na colangite biliar primária ¹²³. Contudo, no contexto específico do carcinoma hepatocelular, os resultados não são coerentes ¹²⁴⁻¹²⁶.

No artigo (p) evidenciou-se o papel do tratamento DQ na depuração de células estreladas hepáticas senescentes e seu contributo na regressão do carcinoma hepatocelular, ao

focar-se na enzima gluconeogénica FBP1 (do inglês, *fructose 1,6-bisphosphatase 1*). Esta enzima torna-se gradualmente diminuída com a progressão da patologia hepática oncológica, induzindo a senescência celular das células estreladas hepáticas, tornando-as menos fibróticas, mas mais pro-inflamatórias devido à presença de SASP. Administrando DQ *in vivo*, em roedores, há uma clara diminuição desta população de células senescentes, acompanhada de uma diminuição do número e progressão das lesões microscópicas hepáticas associadas a este cancro. Assim, percebe-se que DQ é uma terapia responsável por contrariar a progressão do carcinoma hepatocelular afetado pela perda de FBP1 ¹²⁴.

Porém, os artigos (q) e (r) refutam os resultados positivos da aplicação DQ no carcinoma hepatocelular, frisando que esta associação farmacológica é ineficaz na melhoria e progressão da patologia, isoladamente ou em concomitância com a quimioterapia ¹²⁵ ou quando a mesma é resultado de esteatose hepática não alcoólica associada à idade e obesidade ¹²⁶. Em ambos os artigos, para além de inadequado, o tratamento senolítico mostra promover efeitos cancerígenos *in vitro* e *in vivo* ¹²⁵, apresentando atividade pró-tumoral sobretudo em roedores com dieta rica em gordura ¹²⁶. Curiosamente, antes destas duas publicações, segundo os resultados do artigo (c), a própria produção hepática da glicose sob condições basais, hiperglicémicas e hiperinsulinémicas mostrou-se inalterada após o tratamento DQ, em roedores com obesidade induzida pela dieta ¹⁰³.

Globalmente, comprova-se que *in vitro* e *in vivo* DQ é uma terapia com especificidade para a idade, o que torna a sua aplicação muito atraente no campo das patologias do envelhecimento, como concretamente se demonstra nos artigos (g), (n), (u) e (v) ^{99,108,129,130}. Perante uma visão macro, ainda se pode notar a relevância da restrição calórica, transversal a alguns dos trabalhos laboratoriais obtidos, como são exemplos os artigos (n) e (r) ^{108,126}.

6.1.12. Resultados dos ensaios clínicos

Não obstante todos os avanços aqui descritos, o uso clínico concomitante de DQ aguarda a realização de estudos onde se possa avaliar a segurança, identificação de alvos e eficácia para determinar a dosagem ideal necessária à remoção das células senescentes ¹²⁶. Por esta razão, desde 2019, iniciou-se o estudo de DQ em ensaios clínicos com o objetivo de perceber a tradução destes resultados promissores no modelo humano.

No presente trabalho, discutem-se os resultados dos artigos (γ) e (δ) relativos à aplicação da associação farmacológica na FPI e nefropatia diabética ¹¹³.

Os resultados do primeiro ensaio clínico com agentes senolíticos [artigos (γ)] descrevem que a terapia DQ melhorou a função física de pacientes com FPI. Neste ensaio estudou-

se o tratamento intermitente e de curto prazo, aplicando a seguinte estratégia oral: 100 mg/dia de dasatinib e 1250 mg/dia de quercetina, três dias por semana, durante três semanas. O estudo foi conduzido em catorze participantes com a patologia para avaliar a viabilidade da intervenção senolítica combinada, assim como a sua aceitabilidade, melhores métodos e as características de medição dos potenciais resultados. A função física foi significativamente melhorada com resultados de incremento superior a 5%, sendo que a mesma foi medida antes e cinco dias após a última toma de DQ - muito depois de se ter atingido o tempo de meia-vida dessa última dose. Não foram detetadas alterações nos testes laboratoriais sugestivas de toxicidade renal ou hepática e a função pulmonar permaneceu inalterada. Este regime farmacológico reduziu significativamente o marcador de senescência p16^{INK4A} no pulmão, assim como os fatores de SASP ¹¹³. Não obstante o facto dos dados deste estudo piloto relativos ao papel clínico promissor de DQ ainda terem de ser confirmados noutra tipo de ensaios clínicos de fases superiores, os mesmos são concordantes com os que foram obtidos no artigo (m), em 2016 ^{113,122}. Os efeitos adversos descritos não foram graves, contemplando apenas casos de sintomas respiratórios (como tosse, falta de ar e rinorreia), irritação da pele, hematomas, desconforto gastrointestinal e azia. Foram ainda reportados dois eventos considerados graves e relativos a cefaleias responsáveis por uma interrupção temporária do esquema terapêutico ¹¹³.

Uma vez que não se compararam resultados com um grupo controlo, todas as conclusões que se podem tirar deste ensaio clínico devem ser interpretadas com cautela, pois este não é o tipo de ensaio que dê indicações relativas à eficácia da terapêutica com DQ. Embora ainda se tenha de confirmar se estes senolíticos eliminam diretamente as células senescentes do pulmão para melhorar a função pulmonar em humanos com FPI, como ocorre em roedores ¹²², os dados deste primeiro ensaio em humanos indicam as potenciais melhorias clinicamente significativas na função física. Por esta razão, tendo em conta o carácter crónico da FPI e o design do estudo, futuramente há necessidade de desenvolver ensaios com grupos controlo e randomizados, com períodos de exposição mais longos e uma amostra menos modesta ¹¹³.

No mesmo ano, dirigiu-se o estudo piloto aberto de fase I em pacientes com nefropatia diabética, a causa mais comum de insuficiência renal e que é caracterizada por aumento progressivo da carga de células senescentes. Analisaram-se três tipos de amostras - tecido adiposo, biópsias de pele e sangue - em nove indivíduos, quanto à presença de células senescentes antes do tratamento senolítico oral de três dias com DQ (em regime de 100 mg + 1000 mg, respetivamente) e após onze dias do mesmo ¹⁰⁶.

A administração concomitante de DQ reduziu a carga de células senescentes do tecido adiposo. A confirmação foi obtida através da diminuição indicada pelos níveis de

marcadores de senescência. Como se sabe que não há nenhum marcador individual que pareça ser totalmente sensível e específico para este tipo de células, consideraram-se três deles, nomeadamente as vias p16^{INK4A} e p21^{CIP1} e o SA-β-gal. Concretamente, no tecido adiposo, mostrou-se que DQ diminuiu o número de células que expressam p16^{INK4A} e p21^{CIP1}, bem como células com evidente atividade da SA-β-gal e ainda progenitores de adipócitos com potencial replicativo limitado. Demonstrou-se ainda que, ao nível do tecido adiposo, as células senescentes têm a capacidade de atrair, ativar e fixar-se sobre si macrófagos, pelo que a depuração das células senescentes está intrinsecamente associada à diminuição de macrófagos. Estes resultados foram concordantes com os das duas restantes amostras, resultantes das biópsias da pele e sangue. Demonstrou-se que as células epidérmicas da pele que expressam p16^{INK4A} e p21^{CIP1} também se encontravam reduzidas e que, a nível plasmático, se tinham detetado uma diminuição dos principais fatores de SASP, nomeadamente das IL-1 e IL-6 e das metaloproteinases da matriz 9 e 12. As mudanças na pele, juntamente com as diminuições nas células senescentes no tecido adiposo e a identificação de fatores SASP circulantes, sugerem que a administração oral de DQ diminui a carga total de células senescentes do organismo. Desta forma, contrariando as metodologias que visam alvejar células senescentes dentro de um único órgão ou estrutura, constatou-se o papel sistémico e global da terapia no corpo humano. Independentemente da abordagem sistémica de DQ, não foi descrito nenhum evento adverso grave (como a hospitalização, lesão renal que exija diálise ou morte) em qualquer um dos participantes ¹⁰⁶.

De notar que, embora distinto do regime posológico mais descrito nos roedores (5 mg/Kg de dasatinib e 50 mg/Kg de quercetina), o esquema de dosagem diário usado nos dois ensaios clínicos é semelhante - apenas diferindo ligeiramente na dose de quercetina ^{106,113}.

Em ambos os ensaios clínicos, os cientistas envolvidos relembram que, face aos resultados preliminares, a natureza das conclusões é precoce. E, por esta mesma razão, advertem contra o uso concomitante de DQ em contextos externos ao dos ensaios clínicos ^{106,113}.

6.2. Pontos fortes e limitações deste trabalho

Diante a crescente urgência de respostas que os recentes estudos visam explorar quanto ao papel senolítico de DQ em diferentes patologias associadas ao envelhecimento, a presente revisão sistemática mostra ser atual e necessária. Numa sociedade mundialmente envelhecida, em que os profissionais de saúde cada vez mais valorizam a prevenção e o bem-estar, a investigação de estratégias que promovam a capacidade funcional dos idosos passa a ter uma pertinência superior, dando resposta às diretrizes apontadas para a *Década do Envelhecimento Saudável 2020-2030*, da OMS. Este

trabalho é particularmente relevante porque discute de forma sistematizada os resultados obtidos pelas primeiras estratégias senolíticas identificadas, em concomitância, em ensaios *in vitro*, *in vivo* em modelos murinos e ensaios clínicos de fase I. Através desta investigação corroboram-se muitos dos aspetos relativos à senescência celular previamente estudados. Perante os promissores resultados obtidos em diferentes patologias, justifica-se a necessidade de continuar a considerar o estudo clínico desta associação farmacológica.

De uma forma geral, as investigações aqui mencionadas carecem de referência a efeitos secundários a curto e longo prazo, uma vez que os modelos tendem a ser eutanasiados aquando da conclusão dos estudos. É ainda evidente que muitos dos estudos não têm em conta a análise das consequências sistémicas da terapia oral, quando comparada com a sua administração local, por exemplo. Além disto, apenas alguns artigos científicos expõem as vantagens biológicas de administrar esta estratégia em populações especificamente idosas, o que condiciona as conclusões, uma vez que tende a faltar provas da especificidade da terapia em algumas patologias.

6.3. Possibilidades futuras

Futuramente, penso que faz sentido as investigações avaliarem detalhadamente o carácter senolítico de DQ em roedores e humanos com síndrome progeróide, uma vez que esta patologia mimetiza o envelhecimento precoce. Porque o envelhecimento é normalmente caracterizado por um conjunto heterogéneo de doenças, será igualmente imprescindível perceber os efeitos conjuntos da estratégia terapêutica, quando aplicada a modelos que possuam duas ou mais comorbidades. Assim, poder-se-á testar a validade da teoria da gerociência, diminuindo os encargos económicos associados à aplicação de diferentes terapêuticas. Será ainda oportuno compreender as implicações que as diferenças de género têm para a eficácia da terapia, tanto em doenças transversais como às características de cada género. Nos casos de insucesso relatados, pode ainda ser pertinente considerar a aplicação da associação senolítica a outras estratégias de inibição de intervenientes nefastos à senescência celular, tendo como exemplo o caso de sinergia de mecanismos reportado no artigo (β).

7. Conclusão

Mundialmente, a esperança média de vida da sociedade tem aumentado. Contudo, de que vale viver mais, se não for com qualidade? Sendo o envelhecimento uma fase da vida caracterizada por complexas mas típicas doenças que influenciam a qualidade da mesma, é fundamental debruçar-se sobre a velhice, encarando-a como um problema de saúde pública.

Não obstante o papel benéfico da senescência celular no organismo humano, sabe-se que, com o envelhecimento, os efeitos negativos da presença de células senescentes tendem a ser prevalentes, constituindo um ponto comum responsável por muitas das patologias associadas à velhice.

A investigação no âmbito do envelhecimento tem sido notoriamente valorizada nos últimos anos, em particular desde 2015, aquando da descoberta dos primeiros agentes senolíticos. Desde então, a associação DQ tem sido estudada no sentido de perceber o seu potencial como terapêutica senolítica versátil e específica de administrar em populações idosas. Sobretudo desde 2018, nota-se um esforço crescente por comprovar os seus efeitos de maneira transversal a algumas das doenças mais associadas ao envelhecimento, demonstrando a sua ação numa ampla gama de células senescentes.

Os modelos biológicos privilegiados incluem o modelo murino e humano. No primeiro, o regime terapêutico de eleição caracteriza-se por 5 mg/kg de dasatinib e 50 mg/kg de quercetina. No segundo, o esquema terapêutico aponta um aporte de aproximadamente 100 mg de dasatinib e 1000 mg de quercetina. Em qualquer um dos casos, as administrações são feitas de forma intermitente, atendendo à estratégia *hit and run* típica desta categoria de fármacos.

Partindo de ensaios pré-clínicos, este trabalho demonstra que DQ é uma estratégia farmacológica promissora de considerar em patologias como: diabetes mellitus tipo 2; obesidade; doença de Alzheimer; déficits cognitivos associados à idade e stress crónico; distrofia endotelial de Fuchs na córnea; fístula arteriovenosa; aneurisma da aorta abdominal; fibrose pulmonar idiopática; doença hepática gordurosa não alcoólica; esteatose hepática; colangite biliar primária; osteoartrite; osteoporose induzida por radioterapia; distúrbios degenerativos da articulação temporomandibular; fibrose uterina. Para além disto, a terapia senolítica conjunta mostra atenuar efeitos adversos como a mucosite oral e úlceras da pele subsequentes de tratamentos de radioterapia aplicados no cancro da cabeça e pescoço e cancro da pele, respetivamente. Ainda foi possível compreender que DQ consegue colmatar efeitos nefastos associados ao transplante de células senescentes. Também se evidenciou que esta se trata de uma terapia passível de associar a outras estratégias farmacológicas como o recurso ao inibidor da ceramidase ácida, uma proteína importante no processo de senescência celular. Assim, conclui-se que a implementação de DQ *in vivo* mostra ser transversal a várias categorias de patologias preocupantes na velhice.

No entanto, também se conclui que DQ é ineficaz na regressão do carcinoma hepatocelular. Genericamente, as controvérsias sugerem que, apesar da eliminação de células senescentes ser benéfica para o envelhecimento saudável e vida útil como um todo, é deveras importante identificar quais as células senescentes são concretamente

alvo destes senolíticos específicos e, conseqüentemente, quais os efeitos das mesmas na saúde. Pensa-se, pois, que há possibilidade de outros agentes senolíticos terem efeitos distintos ou complementares ao da terapêutica estudada.

Os dois ensaios clínicos incluídos e discutidos neste trabalho também permitem concluir que DQ é uma terapia promissora. O primeiro, relativo à FPI, corrobora o estudo previamente feito em roedores, demonstrando o papel de DQ na melhoria da condição física destes doentes. O segundo, aponta o tratamento DQ como promissor de considerar em doentes com nefropatia diabética.

Apesar dos últimos e importantes avanços científicos, ainda são necessários mais estudos da associação DQ, tanto *in vivo*, como em ensaios clínicos mais abrangentes e randomizados. É de particular importância perceber o contributo das diferenças de género, genéticas e metabólicas.

Em suma, tendo como alvo as células senescentes, é terapêuticamente possível melhorar a esperança e qualidade de vida, assim como a expectativa de saúde na fase final da mesma, considerando a associação DQ. No entanto, a implementação desta estratégia farmacológica fará somente sentido se aplicada conscientemente e em sinergia com outras ações comportamentais, respeitando um estilo de vida saudável.

8. Referências

1. United Nations. Envelhecimento. <https://unric.org/pt/envelhecimento/>
2. World Health Organization. *Decade of Healthy Ageing: Baseline Report.*; 2020. <https://www.who.int/ageing/decade-of-healthy-ageing>
3. Urtamo A, Jyväkorpi SK, Strandberg TE. Definitions of successful ageing: A brief review of a multidimensional concept. *Acta Biomed.* 2019;90(2):359-363. doi:10.23750/abm.v90i2.8376
4. Cosco TD, Howse K, Brayne C. Healthy ageing, resilience and wellbeing. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2017;26(6):579-583. doi:10.1017/S2045796017000324
5. Gonos ES, Chondrogianni N, Djordjevic AM. Where ageing goes nowadays: Mechanisms, pathways, biomarkers and anti-ageing strategies. *Mech Ageing Dev.* 2019;177(December 2018):1-3. doi:10.1016/j.mad.2018.12.002
6. EMA. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento - SPRYCEL. Published online 2010:1-29. http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
7. Zhang P, Kishimoto Y, Grammatikakis I, et al. Senolytic therapy alleviates A β -associated oligodendrocyte progenitor cell senescence and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *Nat Neurosci.* 2017;176(10):139-148. doi:10.1038/s41593-019-0372-9. Senolytic
8. Zhu Y, Tchkonja T, Pirtskhalava T, et al. The achilles' heel of senescent cells: From transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell.* 2015;14(4):644-658. doi:10.1111/accel.12344
9. ClinicalTrials.gov. Network Clinical Trials. Published 2021. <https://www.tgerosci.net/>

10. ClinicalTrials.gov. Lista de resultados obtidos com “dasatinib + quercetin.” Published 2021.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=dasatinib+%2B+quercetin&cntry=&state=&city=&dist=>
11. Lees H, Walters H, Cox LS. Animal and human models to understand ageing. *Maturitas*. 2016;93:18-27. doi:10.1016/j.maturitas.2016.06.008
12. Kritsilis M, Rizou S V., Koutsoudaki PN, Evangelou K, Gorgoulis VG, Papadopoulos D. Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10). doi:10.3390/ijms19102937
13. Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature*. 2016;344(7628):1173-1178. doi:10.1038/nature20411.Ageing
14. da Costa JP, Vitorino R, Silva GM, Vogel C, Duarte AC, Rocha-Santos T. A synopsis on aging—Theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Res Rev*. 2016;29:90-112. doi:10.1016/j.arr.2016.06.005
15. Galkin F, Mamoshina P, Aliper A, de Magalhães JP, Gladyshev VN, Zhavoronkov A. Biohorology and biomarkers of aging: Current state-of-the-art, challenges and opportunities. *Ageing Res Rev*. 2020;60(February):101050. doi:10.1016/j.arr.2020.101050
16. Schmeer C, Kretz A, Wengerodt D, Stojiljkovic M, Witte OW. Dissecting Aging and Senescence—Current Concepts and Open Lessons. *Cells*. 2019;8(11):1-28. doi:10.3390/cells8111446
17. Craig T, Smelick C, Tacutu R, et al. The Digital Ageing Atlas: Integrating the diversity of age-related changes into a unified resource. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(D1):D873-D878. doi:10.1093/nar/gku843
18. Kaeberlein M, Tyler JK. A new era for research into aging. *Elife*. 2021;10:1-2. doi:10.7554/elife.65286
19. Imbert I. Biomarkers and aging. *Biomark Med*. 2014;8(5):621-623. doi:10.2217/bmm.14.40
20. Manuscript A. The Hallmarks of Aging. *Cell*. 2013;22(6):941-949. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039.The
21. Niedernhofer LJ, Kirkland JL, Ladiges W. Molecular pathology endpoints useful for aging studies. *Ageing Res Rev*. 2017;35:241-249. doi:10.1016/j.arr.2016.09.012
22. Gems D, Pedro De Magalhães J. The hoverfly and the wasp: A critique of the hallmarks of aging as a paradigm. 2021;(May):1-20. doi:10.20944/preprints202105.0310.v1
23. Balistreri CR. Anti-Inflamm-Ageing and/or Anti-Age-Related Disease Emerging Treatments: A Historical Alchemy or Revolutionary Effective Procedures? *Mediators Inflamm*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/3705389
24. Vanhooren V, Libert C. The mouse as a model organism in aging research: Usefulness, pitfalls and possibilities. *Ageing Res Rev*. 2013;12(1):8-21. doi:10.1016/j.arr.2012.03.010
25. Huffman DM, Justice JN, Stout MB, Kirkland JL, Barzilai N, Austad SN. Evaluating Health Span in Preclinical Models of Aging and Disease: Guidelines, Challenges, and

- Opportunities for Geroscience. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(11):1395-1406. doi:10.1093/gerona/glw106
26. Kōks S, Dogan S, Tuna BG, González-Navarro H, Potter P, Vandenbroucke RE. Mouse models of ageing and their relevance to disease. *Mech Ageing Dev*. 2016;160:41-53. doi:10.1016/j.mad.2016.10.001
 27. Ashapkin V V., Kutueva LI, Kurchashova SY, Kireev II. Are there common mechanisms between the Hutchinson-Gilford progeria syndrome and natural aging? *Front Genet*. 2019;10(MAY):1-14. doi:10.3389/fgene.2019.00455
 28. Gonzalo S, Kreienkamp R, Askjaer P. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A premature aging disease caused by LMNA gene mutations. *Ageing Res Rev*. 2017;33:18-29. doi:10.1016/j.arr.2016.06.007
 29. N. Kuben TM. Shared molecular and cellular mechanisms of premature ageing and ageing-associated diseases. *Physiol Behav*. 2017;176(5):139-148. doi:10.1038/nrm.2017.68.Shared
 30. J. Campisi, P. Kapahi, G. J. Lithgow, S. Melov, J. C. Newman EV. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*. 2020;571(7764):183-192. doi:10.1038/s41586-019-1365-2.From
 31. Sierra F, Kohanski R. Geroscience and the trans-NIH Geroscience Interest Group, GSIG. *GeroScience*. 2017;39(1):1-5. doi:10.1007/s11357-016-9954-6
 32. Lundebjerg NE, Decabo R, Ph D, et al. Models and Studies of Aging: Executive Summary of a Report from the U13 Conference Series. *J Am Geriatr Soc*. 2020;67(3):428-433. doi:10.1111/jgs.15788.Models
 33. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, et al. Geroscience: Linking aging to chronic disease. *Cell*. 2014;159(4):709-713. doi:10.1016/j.cell.2014.10.039
 34. Gladyshev TV. A Disease or not a Disease? Aging as a Pathology Timothy. *Physiol Behav*. 2017;176(10):139-148. doi:10.1016/j.molmed.2016.09.009.A
 35. Rattan SIS. Aging is not a disease: Implications for intervention. *Aging Dis*. 2014;5(3):196-202. doi:10.14336/AD.2014.0500196
 36. de Magalhães JP, Passos JF. Stress, cell senescence and organismal ageing. *Mech Ageing Dev*. 2018;170(March 2017):2-9. doi:10.1016/j.mad.2017.07.001
 37. Easter M, Bollenbecker S, Barnes JW, Krick S. Targeting aging pathways in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):1-17. doi:10.3390/ijms21186924
 38. Song S, Tchkonina T, Jiang J, Kirkland JL, Sun Y. Targeting Senescent Cells for a Healthier Aging: Challenges and Opportunities. *Adv Sci*. 2020;7(23):1-14. doi:10.1002/advs.202002611
 39. Anderson R, Lagnado A, Maggiorani D, et al. Length-independent telomere damage drives post-mitotic cardiomyocyte senescence. *EMBO J*. 2019;38(5):1-21. doi:10.15252/embj.2018100492
 40. Tominaga K. The emerging role of senescent cells in tissue homeostasis and pathophysiology. *Pathobiol Aging Age-related Dis*. 2015;5(1):27743.

- doi:10.3402/pba.v5.27743
41. Bernadotte A, Mikhelson VM, Spivak IM. Markers of cellular senescence. Telomere shortening as a marker of cellular senescence. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(1):3-11. doi:10.18632/aging.100871
 42. Machado-Oliveira G, Ramos C, Marques ARA, Vieira O V. Cell Senescence, Multiple Organelle Dysfunction and Atherosclerosis. *Cells*. 2020;9(10). doi:10.3390/cells9102146
 43. Zhu Y, Armstrong JL, Tchkonina T, Kirkland JL. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype in age-related chronic diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(4):324-328. doi:10.1097/MCO.000000000000065
 44. Mohamad Kamal NS, Safuan S, Shamsuddin S, Foroozandeh P. Aging of the cells: Insight into cellular senescence and detection Methods. *Eur J Cell Biol*. 2020;99(6):151108. doi:10.1016/j.ejcb.2020.151108
 45. Campisi J. Aging, Cellular Senescence, and Cancer. *Annu Rev Physiol*. 2012;23(1):1-7. doi:10.1146/annurev-physiol-030212-183653.Aging
 46. Ogrodnik M. Cellular aging beyond cellular senescence : Markers of senescence prior to cell cycle arrest in vitro and in vivo. *Aging Cell*. 2021;(February):1-19. doi:10.1111/ace1.13338
 47. Tchkonina T, Zhu Y, Van Deursen J, Campisi J, Kirkland JL. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: Therapeutic opportunities. *J Clin Invest*. 2013;123(3):966-972. doi:10.1172/JCI64098
 48. Song S, Lam E, Tchkonina T, Kirkland JL, Sun Y. Senescent Cells: Emerging Targets for Human Aging and AgeRelated Diseases. *Trends Biochem Sci*. 2017;176(5):139-148. doi:10.1016/j.tibs.2020.03.008.Senescent
 49. He S, Sharpless NE. Senescence in Health and Disease. *Cell*. 2019;176(3):139-148. doi:10.1016/j.cell.2017.05.015.Senescence
 50. Calcinotto A, Kohli J, Zagato E, Pellegrini L, Demaria M, Alimonti A. Cellular senescence: Aging, cancer, and injury. *Physiol Rev*. 2019;99(2):1047-1078. doi:10.1152/physrev.00020.2018
 51. Childs BG, Durik M, Baker DJ, Van Deursen JM. Cellular senescence in aging and age-related disease: From mechanisms to therapy. *Nat Med*. 2015;21(12):1424-1435. doi:10.1038/nm.4000
 52. Conley SM, Hickson LTJ, Kellogg TA, et al. Human Obesity Induces Dysfunction and Early Senescence in Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stromal/Stem Cells. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8(March):1-11. doi:10.3389/fcell.2020.00197
 53. Palmer AK, Gustafson B, Kirkland JL, Smith U. Cellular senescence: at the nexus between ageing and diabetes. *Diabetologia*. 2019;62(10):1835-1841. doi:10.1007/s00125-019-4934-x
 54. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonina T, et al. Clearance of p16 Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*. 2011;479(7372):232-236. doi:10.1038/nature10600
 55. Chinta SJ, Woods G, Rane A, Demaria M, Campisi J, Andersen JK. Cellular senescence

- and the aging brain. *Exp Gerontol.* 2015;68:3-7. doi:10.1016/j.exger.2014.09.018
56. Herranz N, Gil J. Mechanisms and functions of cellular senescence. *J Clin Invest.* 2018;128(4):1238-1246. doi:10.1172/JCI95148
 57. Van Deursen JM. The role of senescent cells in ageing. *Nature.* 2014;509(7501):439-446. doi:10.1038/nature13193
 58. Prata LGPL, Ovsyannikova IG, Tchkonina T, Kirkland JL. Senescent cell clearance by the immune system: Emerging therapeutic opportunities. *Semin Immunol.* 2018;40(November 2018):101275. doi:10.1016/j.smim.2019.04.003
 59. Mao Z, Ke Z, Gorbunova V, Seluanov A. Replicatively senescent cells are arrested in G1 and G2 phases. *Ageing (Albany NY).* 2012;4(6):431-435. doi:10.18632/aging.100467
 60. Sun Y, Coppé JP, Lam EWF. Cellular Senescence: The Sought or the Unwanted? *Trends Mol Med.* 2018;24(10):871-885. doi:10.1016/j.molmed.2018.08.002
 61. Pazolli E, Alspach E, Milczarek A, Prior J, PiwnicaWorms D, Stewart S. Chromatin remodeling underlies the senescence-associated secretory phenotype of tumor stromal fibroblasts that supports cancer progression. *Cancer Res.* 2012;9(23):2251-2261. doi:10.1016/s0960-9822(00)80071-8
 62. Rodier F, Coppé J, Patil CK, et al. Persistent DNA damage signaling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat Cell Biol.* 2009;11(8):973-979. doi:10.1038/ncb1909.Persistent
 63. Correia-Melo C, Marques FD, Anderson R, et al. Mitochondria are required for pro-ageing features of the senescent phenotype. *EMBO J.* 2016;35(7):724-742. doi:10.15252/embj.201592862
 64. Lopes-Paciencia S, Saint-Germain E, Rowell MC, Ruiz AF, Kalegari P, Ferbeyre G. The senescence-associated secretory phenotype and its regulation. *Cytokine.* 2019;117(January):15-22. doi:10.1016/j.cyto.2019.01.013
 65. Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, et al. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Dev Cell.* 2014;31(6):722-733. doi:10.1016/j.devcel.2014.11.012
 66. Salotti J, Johnson PF. Regulation of senescence and the SASP by the transcription factor C/EBP β . *Exp Gerontol.* 2019;128(October):110752. doi:10.1016/j.exger.2019.110752
 67. Reinhardt HC, Yaffe MB. Kinases that control the cell cycle in response to DNA damage: Chk1, Chk2, and MK2. *Curr Opin Cell Biol.* 2009;21(2):245-255. doi:10.1016/j.ceb.2009.01.018
 68. Salama R, Sadaie M, Hoare M, Narita M. Cellular senescence and its effector programs. *Genes Dev.* 2014;28(2):99-114. doi:10.1101/gad.235184.113
 69. Carmona-Gutierrez D, Hughes AL, Madeo F, Ruckenstein C. The crucial impact of lysosomes in aging and longevity. *Ageing Res Rev.* 2016;32:2-12. doi:10.1016/j.arr.2016.04.009
 70. Dimri GP, Lee X, Basile G, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(20):9363-9367. doi:10.1073/pnas.92.20.9363

71. Kurz DJ, Decary S, Hong Y, Erusalimsky JD. Senescence-associated β -galactosidase reflects an increase in lysosomal mass during replicative ageing of human endothelial cells. *J Cell Sci.* 2000;113(20):3613-3622.
72. Piechota M, Sunderland P, Wysocka A, et al. Is senescence-associated β -galactosidase a marker of neuronal senescence? *Oncotarget.* 2016;7(49):81099-81109. doi:10.18632/oncotarget.12752
73. Lee BY, Han JA, Im JS, et al. Senescence-associated β -galactosidase is lysosomal β -galactosidase. *Aging Cell.* 2006;5(2):187-195. doi:10.1111/j.1474-9726.2006.00199.x
74. Georgakopoulou EA, Tsimaratou K, Evangelou K, et al. Specific lipofuscin staining as a novel biomarker to detect replicative and stress-induced senescence. A method applicable in cryo-preserved and archival tissues. *Aging (Albany NY).* 2013;5(1):37-50. doi:10.18632/aging.100527
75. Nacarelli T, Liu P, Zhang R. Epigenetic basis of cellular senescence and its implications in aging. *Genes (Basel).* 2017;8(12). doi:10.3390/genes8120343
76. Narita M, Nunez S, Heard E, et al. Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence. *Cell Press.* 2003;113(6):703-716. doi:10.1016/S0092-8674(03)00401-X
77. Chandra T, Ewels PA, Schoenfelder S, et al. Global reorganization of the nuclear landscape in senescent cells. *Cell Rep.* 2015;10(4):471-483. doi:10.1016/j.celrep.2014.12.055
78. Chandra T, Kirschner K. Chromosome organisation during ageing and senescence. *Curr Opin Cell Biol.* 2016;40:161-167. doi:10.1016/j.ceb.2016.03.020
79. Freund A, Laberge RM, Demaria M, Campisi J. Lamin B1 loss is a senescence-associated biomarker. *Mol Biol Cell.* 2012;23(11):2066-2075. doi:10.1091/mbc.E11-10-0884
80. Shah PP, Donahue G, Otte GL, et al. Lamin B1 depletion in senescent cells triggers large-scale changes in gene expression and the chromatin landscape. *Genes Dev.* 2013;27(16):1787-1799. doi:10.1101/gad.223834.113
81. Davalos AR, Kawahara M, Malhotra GK, et al. p53-dependent release of Alarmin HMGB1 is a central mediator of senescent phenotypes. *J Cell Biol.* 2013;201(4):613-629. doi:10.1083/jcb.201206006
82. Aird KM, Iwasaki O, Kossenkov A V., et al. HMGB2 orchestrates the chromatin landscape of senescence-associated secretory phenotype gene loci. *J Cell Biol.* 2016;215(3):325-334. doi:10.1083/jcb.201608026
83. Swanson EC, Manning B, Zhang H, Lawrence JB. Higher-order unfolding of satellite heterochromatin is a consistent and early event in cell senescence. *J Cell Biol.* 2013;203(6):929-942. doi:10.1083/jcb.201306073
84. Farr JN, Fraser DG, Wang H, et al. Identification of Senescent Cells in the Bone Microenvironment. *J Bone Miner Res.* 2016;31(11):1917-1919. doi:10.1002/jbmr.2994
85. Swanson EC, Rapkin LM, Bazett-Jones DP, Lawrence JB. Unfolding the story of chromatin organization in senescent cells. *Nucleus.* 2015;6(4):254-260. doi:10.1080/19491034.2015.1057670
86. Kwon SM, Hong SM, Lee YK, Min S, Yoon G. Metabolic features and regulation in cell

- senescence. *BMB Rep.* 2019;52(1):5-12. doi:10.5483/BMBRep.2019.52.1.291
87. Bratic A, Larsson NG. The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest.* 2013;123(3):951-957. doi:10.1172/JCI64125
 88. Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nat Rev Genet.* 2007;6(5):389-402. doi:10.1038/nrg1606.MITOCHONDRIAL
 89. Lee HC, Chang CM, Chi CW. Somatic mutations of mitochondrial DNA in aging and cancer progression. *Ageing Res Rev.* 2010;9(SUPPL.):S47-S58. doi:10.1016/j.arr.2010.08.009
 90. DeBalsi KL, Hoff KE, Copeland W. Role of the mitochondrial DNA replication machinery in mitochondrial DNA mutagenesis, aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev.* 2016;176(12):139-148. doi:10.1016/j.arr.2016.04.006.Role
 91. Jones AWE, Yao Z, Vicencio JM, Karkucinska-Wieckowska A, Szabadkai G. PGC-1 family coactivators and cell fate: Roles in cancer, neurodegeneration, cardiovascular disease and retrograde mitochondria-nucleus signalling. *Mitochondrion.* 2012;12(1):86-99. doi:10.1016/j.mito.2011.09.009
 92. Ballinger SW. Beyond Retrograde and Anterograde Signaling: Mitochondrial – Nuclear Interactions as a means for Evolutionary Adaptation and Contemporary Disease Susceptibility. *Biochem Soc Trans.* 2014;23(1):1-7. doi:10.1042/BST20120227.Beyond
 93. Vizioli MG, Liu T, Miller KN, et al. Mitochondria-to-nucleus retrograde signaling drives formation of cytoplasmic chromatin and inflammation in senescence. *Genes Dev.* 2020;34(5):428-445. doi:10.1101/gad.331272.119
 94. Seo YH, Jung HJ, Shin HT, et al. Enhanced glycogenesis is involved in cellular senescence via GSK3/GS modulation. *Aging Cell.* 2008;7(6):894-907. doi:10.1111/j.1474-9726.2008.00436.x
 95. Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Res Rev.* 2009;8(4):339-348. doi:10.1016/j.arr.2009.06.001
 96. Cuervo AM. Autophagy and aging: keeping that old broom working. *Trends Genet.* 2012;23(1):1-7. doi:10.1016/j.tig.2008.10.002.Autophagy
 97. Cuervo AM, Wong E. Chaperone-mediated autophagy: Roles in disease and aging. *Cell Res.* 2014;24(1):92-104. doi:10.1038/cr.2013.153
 98. Rana A, Rera M, Walker DW. Parkin overexpression during aging reduces proteotoxicity, alters mitochondrial dynamics, and extends lifespan. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(21):8638-8643. doi:10.1073/pnas.1216197110
 99. Ogrodnik M, Evans SA, Fielder E, et al. Whole-body senescent cell clearance alleviates age-related brain inflammation and cognitive impairment in mice. *Aging Cell.* 2021;20(2):1-16. doi:10.1111/acel.13296
 100. Lagoumtzi SM, Chondrogianni N. Senolytics and senomorphics: Natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases. *Free Radic Biol Med.* 2021;171(May):169-190. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.003
 101. Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, et al. Senolytics Improve Physical Function and Increase Lifespan in Old Age. *Nat Med.* 2019;24(8):1246-1256. doi:10.1038/s41591-018-0092-9.Senolytics

102. Kirkland JL, Tchkonina T. Clinical strategies and animal models for developing senolytic agents. *Exp Gerontol.* 2015;68:19-25. doi:10.1016/j.exger.2014.10.012
103. Palmer AK, Xu M, Zhu Y, et al. Targeting senescent cells alleviates obesity-induced metabolic dysfunction. *Aging Cell.* 2019;18(3):1-15. doi:10.1111/accel.12950
104. Kang C. Senolytics and senostatics: A two-pronged approach to target cellular senescence for delaying aging and age-related diseases. *Mol Cells.* 2019;42(12):821-827. doi:10.14348/molcells.2019.0298
105. Kirkland JL, Tchkonina T. Senolytic drugs: from discovery to translation. *J Intern Med.* 2020;288(5):518-536. doi:10.1111/joim.13141
106. Hickson LTJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine.* 2019;47:446-456. doi:10.1016/j.ebiom.2019.08.069
107. Kirkland JL, Tchkonina T, Zhu Y, Niedernhofer LJ, Robbins PD. The Clinical Potential of Senolytic Drugs. *J Am Geriatr Soc.* 2016;176(1):100–106. doi:10.1111/jgs.14969.
108. Ogrodnik M, Miwa S, Tchkonina T, et al. Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis. *Nat Commun.* 2017;8. doi:10.1038/ncomms15691
109. Kirkland JL. Translating advances from the basic biology of aging into clinical application. *Exp Gerontol.* 2013;48(1):1-5. doi:10.1016/j.exger.2012.11.014
110. Iske J, Seyda M, Heinbokel T, et al. Senolytics prevent mt-DNA-induced inflammation and promote the survival of aged organs following transplantation. *Nat Commun.* 2020;11(1):1-13. doi:10.1038/s41467-020-18039-x
111. Gurău F, Baldoni S, Prattichizzo F, et al. Anti-senescence compounds: A potential nutraceutical approach to healthy aging. *Ageing Res Rev.* 2018;46(May):14-31. doi:10.1016/j.arr.2018.05.001
112. Nath KA, O'Brien DR, Croatt AJ, et al. The murine dialysis fistula model exhibits a senescence phenotype: Pathobiological mechanisms and therapeutic potential. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2018;315(5):F1493-F1499. doi:10.1152/ajprenal.00308.2018
113. Justice JN, Nambiar AM, Tchkonina T, et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine.* 2019;40:554-563. doi:10.1016/j.ebiom.2018.12.052
114. Aguayo-Mazzucato C, Andle J, Lee TB, et al. Acceleration of β Cell Aging Determines Diabetes and Senolysis Improves Disease Outcomes. *Cell Metab.* 2019;30(1):129-142.e4. doi:10.1016/j.cmet.2019.05.006
115. Sierra-Ramirez A, López-Aceituno JL, Costa-Machado LF, Plaza A, Barradas M, Fernandez-Marcos PJ. Transient metabolic improvement in obese mice treated with navitoclax or dasatinib/quercetin. *Aging (Albany NY).* 2020;12(12):11337-11348. doi:10.18632/aging.103607
116. Ogrodnik M, Zhu Y, Langhi LGP, et al. Obesity-Induced Cellular Senescence Drives Anxiety and Impairs Neurogenesis. *Cell Metab.* 2019;29(5):1061-1077.e8. doi:10.1016/j.cmet.2018.12.008

117. Musi N, Valentine JM, Sickora KR, et al. Tau protein aggregation is associated with cellular senescence in the brain. *Aging Cell*. 2018;17(6). doi:10.1111/accel.12840
118. Lin YF, Wang LY, Chen CS, Li CC, Hsiao YH. Cellular senescence as a driver of cognitive decline triggered by chronic unpredictable stress. *Neurobiol Stress*. 2021;15:100341. doi:10.1016/j.ynstr.2021.100341
119. White TL, Deshpande N, Kumar V, Gauthier AG, Jurkunas U V. Cell cycle re-entry and arrest in G2/M phase induces senescence and fibrosis in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Free Radic Biol Med*. 2021;164(December 2020):34-43. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.445
120. Roos CM, Zhang B, Palmer AK, et al. Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice. *Aging Cell*. 2016;15(5):973-977. doi:10.1111/accel.12458
121. Parvizi M, Franchi F, Arendt BK, Ebtehaj S, Rodriguez-Porcel M, Lanza IR. Senolytic agents lessen the severity of abdominal aortic aneurysm in aged mice. *Exp Gerontol*. 2021;151(May):111416. doi:10.1016/j.exger.2021.111416
122. Schafer MJ, White TA, Iijima K, et al. Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease. *Nat Commun*. 2017;8. doi:10.1038/ncomms14532
123. Sasaki M, Sato Y, Nakanuma Y. Increased p16INK4a-expressing senescent bile ductular cells are associated with inadequate response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis. *J Autoimmun*. 2020;107(September 2019):102377. doi:10.1016/j.jaut.2019.102377
124. Li F, Huangyang P, Burrows M, et al. FBP1 loss disrupts liver metabolism and promotes tumorigenesis through a hepatic stellate cell senescence secretome. *Physiol Behav*. 2017;176(1):139-148. doi:10.1038/s41556-020-0511-2.FBP1
125. Kovacovicova K, Skolnaja M, Heinmaa M, et al. Senolytic cocktail dasatinib+quercetin (D+Q) does not enhance the efficacy of senescence-inducing chemotherapy in liver cancer. *Front Oncol*. 2018;8(OCT):1-7. doi:10.3389/fonc.2018.00459
126. Raffaele M, Kovacovicova K, Frohlich J, et al. Mild exacerbation of obesity- and age-dependent liver disease progression by senolytic cocktail dasatinib + quercetin. *Cell Commun Signal*. 2021;19(1):1-9. doi:10.1186/s12964-021-00731-0
127. Chandra A, Lagnado AB, Farr JN, et al. Targeted Reduction of Senescent Cell Burden Alleviates Focal Radiotherapy-Related Bone Loss. *J Bone Miner Res*. 2020;35(6):1119-1131. doi:10.1002/jbmr.3978.Targeted
128. Dai H, Chen R, Gui C, et al. Eliminating senescent chondrogenic progenitor cells enhances chondrogenesis under intermittent hydrostatic pressure for the treatment of OA. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):1-18. doi:10.1186/s13287-020-01708-5
129. Zhou Y, Al-Naggar IMA, Chen PJ, et al. Senolytics alleviate the degenerative disorders of temporomandibular joint in old age. *Aging Cell*. 2021;(December 2020):1-5. doi:10.1111/accel.13394
130. Zhou Y, Xin X, Wang L, et al. Senolytics improve bone forming potential of bone marrow mesenchymal stem cells from aged mice. *npj Regen Med*. 2021;6(1):1-5.

doi:10.1038/s41536-021-00145-z

131. Cavalcante MB, Saccon TD, Nunes ADC, et al. Dasatinib plus quercetin on uterine age-related dysfunction and fibrosis in mice. *Aging (Albany NY)*. 2019;12(3):2711-2722. doi:10.1101/823229
132. Wang H, Wang Z, Huang Y, et al. Senolytics (DQ) Mitigates Radiation Ulcers by Removing Senescent Cells. *Front Oncol*. 2020;9(February):1-13. doi:10.3389/fonc.2019.01576
133. Munk R, Anerillas C, Rossi M, et al. Acid ceramidase promotes senescent cell survival. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(12):15750-15769. doi:10.18632/aging.203170
134. Hooijmans CR, Rovers MM, De Vries RBM, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14(1):1-9. doi:10.1186/1471-2288-14-43
135. GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos PT. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
136. Sidwell K. Coding Manual of Newcastle-Ottawa Quality Scales. *J Hell Stud*. 1993;113:198-199. doi:10.2307/632432
137. Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scales. doi:10.1080/00358533208450575
138. World Health Organization. Cardiovascular diseases. https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1

Capítulo II – Experiência Profissionalizante em Farmácia Hospitalar: Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, na Covilhã

1. Introdução

Num contexto de farmácia hospitalar, o farmacêutico integra uma vasta equipa multidisciplinar de saúde em concomitância com médicos, enfermeiros, técnicos superiores de diagnóstico e terapeuta (TSDT), assistentes operacionais (AO) e, por vezes, com terapeutas da fala e fisioterapeutas, entre outros.¹

Enquanto profissional de saúde especialista do medicamento, o farmacêutico hospitalar encontra-se diretamente envolvido na aquisição e boa gestão dos medicamentos, na sua preparação e distribuição pelos diferentes serviços, gerando a informação de natureza clínica, científica ou financeira que o sistema carece, especialmente na avaliação da inovação terapêutica e monitorização dos ensaios clínicos ¹.

Os SFH constituem uma estrutura importante dos cuidados de saúde. Estes serviços focam-se num conjunto de atividades farmacêuticas, exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados e são departamentos com autonomia técnica e científica, sujeitos à orientação geral dos Órgãos de Administração dos Hospitais, perante os quais respondem pelos resultados do seu exercício. Por estas razões, os SFH são o serviço que assegura a qualidade, eficácia e segurança da terapêutica medicamentosa, integrando equipas de cuidados de saúde e promovendo ações de investigação científica e de ensino ^{2,3}.

O estágio curricular de Farmácia Hospitalar, enquadrado na unidade curricular “Estágio”, no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas decorreu no período compreendido entre 14 de setembro de 2021 e 28 de outubro de 2021, nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira (CHUCB), na Covilhã. O presente relatório tem como intuito apresentar a dinâmica dos principais setores dos SF desta instituição: logística farmacêutica, farmacotecnia, distribuição individual diária de dose unitária (DIDDU) e distribuição em ambulatório. No final de cada um dos pontos referentes a estas quatro grandes áreas é relatada a experiência pessoal e uma breve visão crítica face às realidades vividas.

2. Enquadramento do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira

O atual Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), pessoa coletiva de direito público com autonomia administrativa, financeira e património próprio foi fundado em 1999, seguindo a legislação contemplada no Decreto-Lei 284/99, de 26 de julho. De acordo com o Decreto-Lei nº426/99, de 21 de outubro, este núcleo de instituições integra o Hospital Pêro da Covilhã, o Hospital do Fundão e o Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental da Covilhã, disponibilizando serviços adequados à população abrangida pelos concelhos de Belmonte, Covilhã, Fundão e Penamacor ⁴.

Após ser transformado em Entidade Pública Empresarial (E.P.E.), em 2018, através do Decreto-Lei nº61/2018, de 3 de agosto, a instituição passa a denominar-se Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E., instituindo-se como centro académico clínico, formalizando, de forma integrada, o desenvolvimento das atividades assistencial, de ensino e de investigação clínica e de translação.⁴

Os princípios do CHUCB alicerçam-se na legalidade, igualdade, proporcionalidade, colaboração e boa-fé, humanismo, respeito pela dignidade humana, qualidade na ação, competência e responsabilidade. Estes preceitos orientadores fundamentam-se nos valores da instituição que se pauta por: uma atitude centrada no doente e na promoção de saúde da comunidade; uma cultura de excelência técnica, científica e de conhecimento, bem como de multidisciplinariedade e de bom relacionamento no trabalho; e um comportamento com responsabilidade social ⁴.

2.1. Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares

A missão primordial dos SF do CHUCB consiste em proporcionar suporte ao tratamento farmacoterapêutico, aquando do processo de assistência aos utentes da instituição. Desta forma, garante-se uma melhoria da qualidade (avaliada pela efetividade e segurança do uso do medicamento), da eficiência e dos sistemas de trabalho e segurança dos profissionais, primando ainda pelo compromisso com a docência e investigação ⁵.

No CHUCB, os SF estão desenhados para dar resposta a múltiplas funções e valências dos profissionais envolvidos e as três principais áreas de destaque são a logística farmacêutica, a tecnologia farmacêutica e a farmácia clínica, todas elas visando atingir a exigência preconizada pelas Boas Práticas em Farmácia Hospitalar ⁵.

Os recursos humanos do SF do CHUCB, compostos por vinte e oito colaboradores, espelham a equipa multidisciplinar de profissionais envolvidos para a obtenção de resultados de qualidade e que se encontra esquematizada no organigrama da figura 1 ⁶.

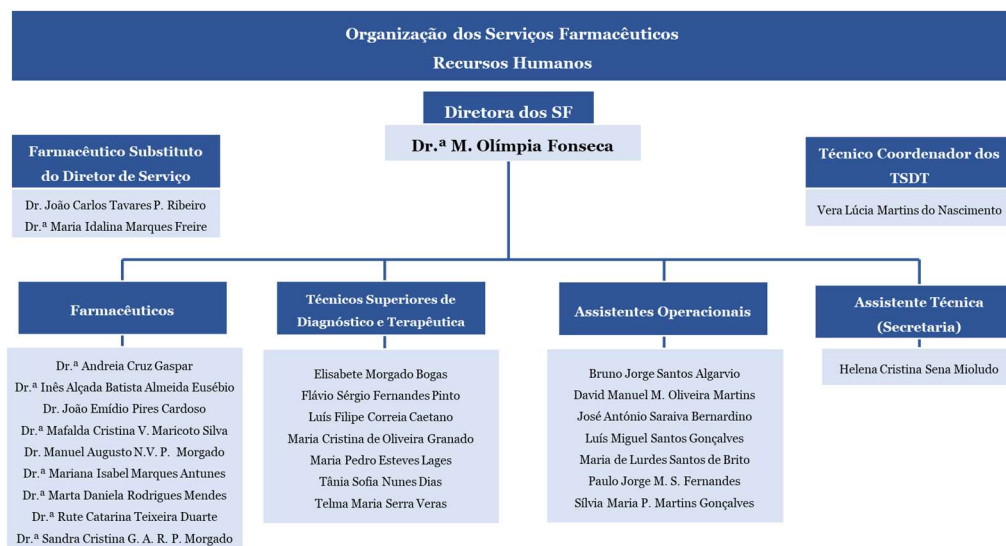


Figura 1 - Organograma dos recursos humanos do Serviço Farmacêutico Hospitalar do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira [Legenda: SF – Serviços Farmacêuticos; TSDT – Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica] ⁶.

3. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos

3.1. Seleção, aquisição, receção e armazenamento

O setor de logística é responsável pela seleção, aquisição, receção e armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde, assegurando, posteriormente, o controlo de existências nos diferentes armazéns do SF. Este setor necessita de ser um elemento que continuamente comunica com outras entidades, nomeadamente o Conselho de Administração, a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), o Serviço de Logística Hospitalar (SLH) e os restantes setores do SF e serviços clínicos (SC) ⁷. O propósito das funções logísticas é que os utentes atendidos pelo CHUCB recebam os seus medicamentos no local e momento precisos, ao menor custo possível. Para atingir este exigente objetivo, é indispensável que os SF se valham de um modelo de gestão eficiente e funcional ⁵.

Os procedimentos que orientam as funções logísticas desempenhadas pelo SF e o SLH do CHUCB preconizam que, inicialmente, o Conselho de Administração e a CFT estão responsáveis pela seleção dos diferentes tipos de produtos. A CFT é um órgão imprescindível aos SF que, correspondendo a um grupo com paridade de médicos e farmacêuticos e valendo-se de conhecimentos técnico-científicos específicos, reúne semanalmente com o intuito de atingir a racionalização de custos, uniformização de critérios e eficácia no tratamento do doente ^{8,9}. A etapa de seleção depreende a escolha do medicamento tendo em conta aspetos económicos, mas também as diretrizes do Guia Farmacoterapêutico do CHUCB (onde constam todos os medicamentos ou produtos de

saúde que se encontram prontamente disponíveis para prescrição e uso dentro da instituição), atualizado anualmente pela CFT ¹⁰.

De seguida, aquando da aquisição, sabendo o medicamento que se pretende adquirir e regendo-se pela contratação pública, define-se o fornecedor adequado. Nesta etapa, o farmacêutico analisa os custos diários e mensais, atualiza os pontos de encomenda, consulta diariamente a lista de produtos abaixo do ponto de encomenda e elabora o pedido de compra do produto que se encontra abaixo do pretendido, na aplicação Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM), usando o código hospitalar nacional do medicamento (CHNM).⁸ Tanto o ponto de encomenda como o *stock* máximo são exemplos de indicadores definidos de gestão para avaliação interna dos consumos, sejam os mesmos regulares ou irregulares. Estes indicadores também têm em conta a categorização por classes dos produtos de saúde. No CHUCB, classificam-se os produtos em A, B ou C, consoante a sua rotatividade, elevado preço ou a combinação destes dois critérios - sendo o grupo A referente aos produtos com custos mais elevados e de maior rotação e por isso que exigem maior atenção e tratamento adequado. Os produtos incluídos na categoria B e C têm de forma sequencial menos necessidade de cautela e/ou reposição ¹¹. Posteriormente, o SLH analisa o pedido de compra, emite e envia a nota de encomenda ao fornecedor e monitoriza a entrega na data pretendida ⁸.

A receção é da responsabilidade de um funcionário do SLH e é realizada num espaço independente, mas com acesso direto ao exterior dos SF, por forma a facilitar as cargas e descargas. Após essa receção, diariamente, um TSDT dos SF procede à conferência dos produtos farmacêuticos e respetivas guias de receção. Este processo de verificação é de natureza qualitativa e quantitativa, uma vez que inclui a confirmação da correspondência entre o produto pedido e o produto enviado pelos laboratórios e a quantidade dos mesmos, respetivamente. É igualmente importante a confirmação do lote, prazo de validade e condições dos artigos adquiridos, recusando-se embalagens danificadas e artigos cujo transporte não respeite as condições de conservação. Durante o processo, realça-se ainda o especial cuidado dos profissionais de saúde perante os medicamentos citotóxicos, os quais *à priori* são separados dos restantes produtos. Perante qualquer dúvida ou não conformidade, contacta-se o farmacêutico responsável pelo setor de aquisição e logística ¹².

Posteriormente, o armazenamento dos produtos procede-se de acordo com as Boas Práticas da Farmácia Hospitalar - controlando a temperatura e humidades dos locais, seguindo os princípios *first in – first out* (FIFO) ou *first expire – first out* (FEFO) e dos prazos de validade. Esta etapa da logística é assegurada pelo TSDT afeto ao armazém central dos SF, exceto quando se trata de estupefacientes ou psicotrópicos (em que o processo é realizado pelo farmacêutico) ¹³. O armazém central é o principal espaço de

armazenamento dos produtos de saúde que o SF receciona e é constituído por: 1) setor geral onde figura uma diversidade grande de produtos mais ou menos específicos - desde antibióticos, anestésicos e formas farmacêuticas de uso oftálmico, a material de penso ou leites, por exemplo; 2) zona de reservas para os produtos que são pedidos em maior quantidade; 3) área de alimentação entérica e parentérica; 4) zona de estupefacientes e psicotrópicos em armário de dupla fechadura; 5) setor de produtos termolábeis; 6) área de matérias-primas; 7) local próprio para injetáveis de grande volume e desinfetantes e, por fim, 6) zona de inflamáveis. É a partir do armazém central que depois é feita a distribuição para os diferentes armazéns periféricos associados aos setores dos SF. Todos estes armazéns são periodicamente auditados pela equipa dos SF, controlando validades (auditoria qualitativa) e os *stocks* (auditoria quantitativa), tendo por base a classificação ABC anteriormente referida. Nos casos em que a validade caduca dentro de quatro meses, recorre-se a uma etiqueta que refira “validade reduzida” ou recolhe-se o material para posterior abate ^{11,13}.

Este setor de logística está ainda intimamente ligado à distribuição de medicamentos no CHUCB, especialmente por distribuição clássica e distribuição por reposição de *stocks* – tópicos abordados mais adiante nos pontos 3.3.1. e 3.3.2, respetivamente.

Não obstante a breve estadia no setor de logística dos SF do CHUCB, a mesma permitiu-me contactar com algumas das atividades das etapas de seleção, aquisição e armazenamento. Relativamente às etapas de seleção e aquisição, acompanhei o processo de pedidos de compras, a preparação de um empréstimo concedido à Unidade Local de Saúde da Guarda e a preparação da reunião semanal da CFT local, concretamente através de um pedido feito por médico de reformulação e adequação do guia farmacoterapêutico da Diabetes *Mellitus* nos protocolos do CHUCB. Aquando da minha presença no armazém, tive oportunidade de ajudar na preparação de “carros” para distribuição por reposição de níveis, preparar medicação e repor a mesma em armários de medicação informatizados (Pyxis™) dos serviços de Urgência Geral, Urgência Pediátrica e Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD). Nos Pyxis™ destes serviços ainda colaborei no processo de controlo de validades e recolha de medicação que caducasse nos próximos quatro meses para posterior envio para abate. Ainda cooperei na análise e controlo de validades de outros medicamentos do armazém central.

Perante a passageira experiência pessoal neste setor, destaco alguns pontos positivos. Primeiramente, realço a informatização de toda a informação de forma integrada nas diferentes etapas intrínsecas a este setor, uma vez que a mesma permite uma clara transparência de comunicação de pedidos, bem como uma rápida articulação em momentos de reajuste e um bom controlo de todo o processo. Enfatizo de forma particular neste setor os cuidados dos SF na garantia das Boas Práticas da Farmácia

Hospitalar, concretamente na zona destinada ao armazenamento onde percebi que todo o espaço de disposição da medicação e restantes produtos de saúde, bem como condições de aprovisionamento foram meticulosamente delineados e são cuidadosamente asseguradas. Na etapa de receção, para além de se promover o controlo por CHNM e respetivo lote com registo individual das embalagens pelo código tridimensional associado diminuindo assim a probabilidade de falsificação, no armazenamento todos os produtos farmacêuticos encontram-se devidamente sinalizados e divididos e as conferências de *stock* periódicas promovem um eficiente controlo de qualidade.

3.2. Farmacotecnia: produção e controlo

Ao contrário do que sucedia há algumas décadas, atualmente são poucos os tipos de medicamentos que se produzem em contexto hospitalar. Todavia, a exigência na produção e controlo de preparações farmacêuticas seguras e eficazes permanece, estando para tal assegurado um sistema de qualidade transversal aos equipamentos de proteção individual (EPI) e locais onde a preparação da medicação é realizada ¹⁴.

As preparações produzidas pelo setor de farmacotecnia do CHUCB podem dividir-se em: 1) preparações estéreis como os citotóxicos injetáveis administrados no Hospital de Dia, misturas para nutrição parentérica por via central ou periférica e outros estéreis, como por exemplo colírios; 2) formas farmacêuticas não estéreis como os manipulados solicitados por certos serviços, nomeadamente soluções ou suspensões (como a suspensão oral de nistatina para doentes oncológicos que, como consequência dos tratamentos, sofram de estomatite aftosa) ou determinadas formas farmacêuticas para patologias dermatológicas (como a pomada de ácido fusídico e betametasona); 3) reembalagem de medicamentos orais sólidos (comprimidos e cápsulas), destinados aos sistemas de DIDDU e aos doentes em regime de ambulatório ^{15,16,17}.

Os recursos humanos intrínsecos a este setor compreendem dois farmacêuticos e um TSDT. Os primeiros são responsáveis pela preparação de medicamentos citotóxicos, biológicos injetáveis e preparações de nutrição parentérica ou outras formulações estéreis. O TSDT tem à sua responsabilidade a preparação de manipulados não estéreis.

3.2.1. Preparação de formulações estéreis

No CHUCB, a unidade de preparações estéreis é constituída por uma área de trabalho com secretárias, alguns armários com medicação citotóxica que pode estar à temperatura ambiente devidamente identificada (anexo IV), arcas frigoríficas, soluções de diluição (soros), algum material clínico como bombas de perfusão, filtros e seringas e ainda um pequeno arquivo onde, entre outras coisas, se organizam os ciclos de quimioterapia dos diferentes doentes afetos a este setor. Além disso, esta unidade compreende duas Salas

Limpas *Misterium* (SLM) (anexo V) para a preparação de soluções estéreis: uma sala equipada com uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal (CFALH) e outra equipada com uma câmara de fluxo de ar laminar vertical (CFALV) descendente classe IIB. Ambas as salas dispõem de uma antecâmara ou pré-sala que separa o restante espaço físico anteriormente descrito da sala principal (o local onde se realiza a preparação asséptica propriamente dita)¹⁵.

A CFALH é adequada à preparação asséptica de soluções injetáveis, como é o caso das bolsas de nutrição parentéricas (NP) que são reconstituídas e aditivadas ou o caso dos colírios. Neste tipo de câmara garante-se somente a proteção microbiológica dos produtos, razão pela qual não se manipulam preparações que coloquem em risco o operador ou ambiente. Por sua vez, a CFALV de classe IIB é uma câmara de segurança biológica adequada à preparação de citotóxicos e por isso é o único local adequado para a preparação dos injetáveis para o Hospital de Dia. Neste tipo de câmara, consegue-se assegurar a proteção do operador e produto, mas também do ambiente, graças aos dois filtros HEPA que permitem uma maior segurança aquando da entrada de ar e expulsão do mesmo para o exterior do edifício – o que significa que o ar do interior da câmara apenas se mistura com o da atmosfera após prévia passagem pelos filtros e que no interior da câmara em si também não há uma recirculação do fluxo de ar. Na CFALV, o acesso à zona de trabalho é limitado por um vidro frontal que protege o operador e que permite que apenas os braços acessem à zona de trabalho, minimizando a turbulência e contribuindo para a assepsia do espaço^{14, 15, 18}.

Tanto na pré-sala como na sala principal de ambas as SLM, as temperaturas e pressões são importantes, sendo por isso diariamente registadas antes da sua utilização. Em ambas as SLM a temperatura deve ser inferior a 25°C. Na CFALH, as pressões das duas salas são positivas relativamente à pressão atmosférica, devendo rondar os 1 a 2 mmH₂O na pré-sala e os 3 e 4 mmH₂O na sala principal. Na CFALV a pré-sala tem pressão positiva (superior a 1 mmH₂O) e a sala principal pressão negativa (inferior a 0 mmH₂O) para que o ar das duas salas apenas circule para o exterior, impedindo a recirculação de ar contaminado da sala principal para a pré-sala e desta última para o exterior da SLM¹⁵.

A forma farmacêutica estéril só pode ser validada pelo farmacêutico após a sua preparação. Durante o processo de validação, o farmacêutico certifica-se que o medicamento será racionalmente usado, garantindo a segurança do doente¹⁵.

A fase de preparação da medicação começa ainda fora da SLM, com a elaboração informática de uma ficha de produção onde constam dados importante sobre o utente, produto e processo de produção, nomeadamente a fórmula, com todas as matérias-primas a utilizar, a sua quantidade, respetivos lotes, prazo de validade e fornecedor/laboratório de origem, assim como o material de embalagem utilizado, com

respetiva validade de esterilização, a técnica de manipulação o prazo de utilização e condições de conservação e os ensaios de verificação necessários, entre outras informações. Para cada preparação também é elaborado um rótulo onde se descrevem algumas das informações da ficha de preparação, mas também outras a considerar na administração do injetável, como por exemplo a via de administração. Depois, selecionam-se as matérias-primas necessárias à preparação (incluindo a medicação), consoante a quantidade necessária a preparar, fazendo, sempre que possível, uma dupla verificação destes aspetos. Tal como noutros setores do CHUCB, registam-se sempre todos os lotes das matérias-primas. Finalmente, dispõem-se todo o material no tabuleiro metálico que irá passar pelo *transfer* para sala principal, pulverizando-o com álcool etílico a 70% ¹⁵.

Antes de entrar na antecâmara, o manipulador (farmacêutico ou, em alguns casos, o TSDT, sob supervisão do primeiro) deve retirar qualquer objeto de bijuteria e vestir-se com a farda hospitalar específica do setor de farmacotecnia dos SF. Na antecâmara existe o material necessário para preparação do manipulador. Após entrar na mesma, garantindo o mínimo de tempo com a porta aberta, o manipulador começa por aplicar o EPI das zonas mais “suja” para as mais “limpas”. Inicialmente calça os cobre-pés e a touca. De seguida, coloca uma máscara (cirúrgica no caso da CFALH ou FFP2 no caso da CFALV), lava as mãos segundo as precauções básicas do controlo de infeção hospitalar, veste uma bata esterilizada, desinfeta as mãos com solução alcoólica, seguindo as normas das precauções de lavagem supracitadas e coloca umas luvas estéreis por cima dos punhos da bata. Na CFALV, para manipulação de citotóxicos, coloca-se ainda mais um par de luvas apropriadas para o efeito e substitui-se este segundo par a cada meia hora. Após entrar na sala principal, o profissional de saúde tem de desinfetar as luvas com álcool isopropílico estéril 70%, deixando-o secar antes de iniciar qualquer tarefa ^{15,18}.

Primeiramente, limpa a superfície de trabalho da câmara de fluxo, da zona mais “limpa” para a mais “suja” – ou seja, da zona mais distante para a menos distante do utilizador. Todo o material ou matéria-prima necessário à manipulação assética entra na sala principal através do *transfer* de dupla porta. É imperativo que quando a porta exterior esteja aberta a interior permaneça fechada e vice-versa, garantindo que não existe qualquer perturbação das pressões da SLM. Pela mesma razão, durante qualquer trabalho, não é admitida a entrada ou saída de pessoas e a comunicação, sempre que necessária, é assegurada por uma membrana de comunicação própria para o efeito ¹⁵.

Aquando da manipulação na câmara (CFALH ou CFALV), é igualmente importante assegurar cuidados transversais a qualquer tipo de preparação estéril, nomeadamente evitar movimentos bruscos dentro da mesma e que possam originar turbulência no fluxo ou mesmo evitar introduzir na câmara materiais que possam gerar um grande número

de partículas, uma vez que tais comportamentos podem comprometer a segurança do utilizador e integridade do produto ¹⁵.

3.2.1.1. Reconstituição e aditivação de bolsas de nutrição parentérica

No CHUCB, reconstituem-se e aditivam-se bolsas de NP *standard* (centrais e periféricas) na CFALH. As características destes dois tipos de bolsas de NP são diferentes, sendo que nas primeiras o aporte calórico e osmolalidade são superiores aos das segundas (anexo VI). Estas bolsas de NP comercializadas pela indústria farmacêutica têm eletrólitos e são compostas por compartimentos de macronutrientes - glucose, aminoácidos e lípidos – que apenas são reconstituídos em ambiente hospitalar, na CFALH, para posterior aditivação, se necessário (consoante as informações da prescrição médica). Normalmente, são aditivadas com oligoelementos ou/e vitaminas hidro e lipossolúveis. Embora existam outros aditivos, estes são os mais comuns ¹⁵.

3.2.1.2. Reconstituição e/ou diluição de fármacos citotóxicos injetáveis

A manipulação de terapêutica injetável com citotóxicos é realizada na CFALV. Os profissionais de saúde envolvidos na reconstituição e/ou diluição destes produtos farmacêuticos tem de ter conhecimento especializado sobre o assunto e prática na sua execução, saber os princípios básicos de desinfecção e higiene e reconhecer e comunicar qualquer problema de saúde (diarreia, infeção ou ferimento, por exemplo) que possa contaminar a preparação. Numa atitude preventiva, têm ainda obrigação de estar atentos a sinais de alarme decorrentes da exposição a estas substâncias e que possam colocar em risco a sua própria saúde, como a pigmentação exagerada de certas zonas da pele, cefaleias, alopecia e alterações de paladar. Estas questões de segurança laboral justificam a importância dos farmacêuticos responsáveis por estas tarefas serem acompanhados nas consultas de medicina do trabalho e ainda estarem periodicamente sujeitos a rotação de setores, diminuindo o seu tempo de exposição. Dado o potencial mutagénico, teratogénico e carcinogénico dos fármacos citotóxicos, a sua manipulação está interdita a grávidas, lactentes, mulheres que tenham tido abortos espontâneos ou filhos com malformações congénitas; pessoas com história de dermatoses, alergias, cancro, imunodepressão e anemia; profissionais que estiveram sujeitos a tratamentos com citostáticos, citotóxicos ou a radiações ionizantes; e pessoas com diminuição acentuada da acuidade visual ¹⁸.

A preparação de citotóxicos só é executada após se confirmar que a terapêutica é adequada à patologia e diagnóstico, se confirmar o esquema terapêutico (protocolo) e fase do tratamento (número e dia do ciclo de quimioterapia) e se as doses são as corretas,

tendo em conta os dados referentes ao peso, altura, área de superfície corporal, creatinina e clearance de creatinina ¹⁸.

Existem ainda alguns pormenores relevantes de ter em conta no manuseamento de um citotóxico, nomeadamente o facto do rótulo dever ser aplicado ainda dentro da câmara, sem nunca limitar a leitura de uma escala de volume. Caso se trate de uma solução fotossensível, esta é embrulhada em papel de alumínio. Por questões de segurança, todos os soros que são alterados são também embrulhados neste tipo de papel, evitando erros de administração nas enfermarias. Para os injetáveis usados em quimioterapia, no CHUCB ainda existe o cuidado de usar uma sinalética específica em soluções ou soros, indicando os que são corrosivos, irritantes ou citotóxicos (anexo VII).

Seja qual for a sua natureza específica, ao dar-se por concluída a manipulação das preparações estéreis, o material utilizado deve ser retirado do interior da câmara e/ou colocado em contentor de resíduos adequado. Deve ainda proceder-se a uma nova limpeza das CFALH ou CFALV, aplicando a mesma técnica inicialmente referida. Depois, mantém-se a câmara em funcionamento durante mais vinte minutos para remoção das partículas que possam estar em suspensão. Além disso, após este intervalo de tempo, a limpeza diária e recolha do lixo das SLM é da responsabilidade do AO ¹⁵.

Consegue-se assim concluir o papel fulcral do farmacêutico durante toda a preparação da medicação estéril. Posteriormente, este profissional de saúde é ainda responsável por: conferir a medicação/preparação, executando ensaios de verificação; solicitar o seu envio para o serviço adequado; organizar os ficheiros com os dados dos doentes (no caso da medicação de citotóxicos para quimioterapia injetável); imputar os consumos; e, no caso concreto do CHUCB, garantir o seguimento farmacoterapêutico dos doentes dos serviços de hematologia, pneumologia, quimioterapia e urologia. Semanalmente, ainda se tem de validar a contagem feita pelos TSDT de *stocks* dos medicamentos existentes nos armazéns 10 (central) e 13 (do setor de preparações estéreis da farmacotecnia).

3.2.1.3 Controlo de preparações estéreis

Relativamente à fase de monitorização das preparações estéreis, existem dois tipos de controlos a considerar: o controlo de qualidade das preparações em si e o controlo microbiológico. O primeiro considera a verificação da correspondência de rótulo à preparação, a garantia de integridade da embalagem e confirmação do prazo de validade, ausência de partículas em suspensão, inexistência de precipitação ou separação de fases, consoante o tipo de preparação. Por fim, a preparação é considerada conforme ou não conforme. O controlo microbiológico inclui: a) semanalmente, o controlo de produto, através da verificação da técnica assética pelo operador; b) quinzenalmente, de forma

alternada, ora amostras de ar passivo (dentro e fora das câmaras, de duração mínima de quatro horas) e de dedadas das luvas em placas de sedimentação de gelose de sangue, ora de zaragatoas de diferentes zonas de superfície da câmara; e c) mensalmente, amostras de superfície das paredes da sala principal da SLM, recorrendo a zaragatoas ¹⁵.

3.2.2. Preparação de formulações não estéreis

Os manipulados não estéreis são preparados no laboratório de preparações não estéreis do setor da farmacotecnia. Estes manipulados - decorrentes de uma prescrição médica, de um pedido de um dado serviço ou de uma requisição de outro setor dos SF - são rececionados e elaborados por um farmacêutico ou TSDT com formação e experiência para tal. Geralmente, no CHUCB, é um TSDT que prepara e um dos farmacêuticos do setor da farmacotecnia que valida ¹⁶.

Antes de começar a preparação do manipulado, o operador precisa de se equipar com o EPI adequado ao efeito: bata e touca descartáveis e luvas, de acordo com as boas práticas na preparação de medicamentos não estéreis. De seguida, necessita de, entre outros cuidados, garantir que: a área de trabalho está limpa; são respeitadas as condições ambientais do medicamento a preparar; dispõe de todas as matérias-primas para a elaboração do manipulado e que as mesmas se encontram dentro do prazo de validade e devidamente rotuladas; tem todos os documentos necessários, bem como os materiais indispensáveis para a preparação e embalamento ¹⁶.

A elaboração do manipulado segue os passos descritos na ficha de preparação previamente preparada e impressa e, à medida que o operador executa as tarefas, rubrica em espaço próprio. Relativamente à pesagem das matérias-primas, a mesmas podem ser executadas por um farmacêutico ou TSDT sob a supervisão do primeiro, dependendo da natureza da preparação. Caso se trate de uma preparação destinada a ser administrada oralmente, a pesagem deve ser feita na presença do farmacêutico. Por sua vez, nos restantes casos, a sua presença não é obrigatoriamente requerida. Contudo, a validação qualitativa de todas as matérias-primas e cálculos necessários é imperativa ¹⁶.

A etapa subsequente à preparação é a de controlo, garantida pelos ensaios de verificação. Estes ensaios variam, consoante o tipo de manipulado em questão. Não obstante este aspeto, o ensaio obrigatório e transversal a qualquer preparação é a verificação das características organoléticas (cor, odor e aspeto). Em situações pontuais, pode ainda haver necessidade de determinar o pH, por exemplo. Com base nos resultados obtidos para estes ensaios de verificação, a preparação é aprovada ou rejeitada – dado informaticamente registado para posterior análise da qualidade da área de preparação de formas farmacêuticas não estéreis ¹⁶.

Posteriormente, procede-se à rotulagem. No rótulo deve constar a identificação do hospital, SF e respetivo contacto e identificação do diretor técnico dos SF; forma farmacêutica; nome genérico; dosagem; composição; quantidade; via de administração; posologia; data de preparação; prazo de validade; condições de conservação; número do lote; precauções e cuidados; identificação do doente, serviço requisitante; etiquetas com indicação de “USO EXTERNO” em fundo vermelho e “Guardar no Frigorífico”, sempre que aplicáveis. Por política interna do hospital, nas embalagens ainda constam pictogramas de cores verde, amarela e vermelha, consoante o grau baixo, intermédio ou alto de toxicidade ¹⁶.

No CHUCB, para a preparação de não estéreis, há então quatro tipos de validações fundamentais de serem realizadas pelo farmacêutico - a validação: 1) da identificação das matérias-primas e excipientes; 2) de todos os cálculos que sejam necessários realizar; 3) dos ensaios de verificação do medicamento preparado; e 4) da preparação final ¹⁶.

Neste laboratório, ao contrário do que acontece noutros setores, o armazenamento das matérias-primas é feito tendo em conta a perigosidade. A matéria-prima fica em quarentena até o farmacêutico a validar, conferindo o boletim de análise obtido para o lote da mesma. Os resultados finais das preparações têm de seguir as normas da Farmacopeia Portuguesa e estar de acordo com as Boas Práticas em Farmácia Hospitalar. Para garantir a uniformidade das preparações, mensalmente faz-se aferição das balanças tendo em conta determinados intervalos de erros de referência. Também mensalmente são enviadas, de forma aleatória, três amostras de manipulados para uma empresa externa (*Labfit*), com o intuito de garantir o controlo microbiológico ¹⁶.

3.2.3. Reembalagem de medicamentos

A reembalagem dos medicamentos orais sólidos que não se apresentem comercializados pela indústria nas doses prescritas ou que sejam fornecidos pela indústria em embalagens multidosas é feita em sala própria incluída no setor da farmacotecnia. Dada a sua função, este espaço serve sobretudo de apoio à DIDDU e à distribuição em regime de ambulatório. Os medicamentos são reembalados e rotulados de forma apropriada, assegurando a estanquicidade, proteção mecânica, proteção da luz e do ar, de modo a preservar a sua integridade, higiene e atividade farmacológica. Assim, é possível administrar ao doente, sem grandes manipulações, a dose individual do medicamento ¹⁷. Qualquer que seja o produto a reembalar, o mesmo é selecionado consoante o respetivo lote, de modo a não existir mistura de lotes durante o processo. Desta forma, apenas um único princípio ativo e um único lote é reembalado de cada vez, evitando a possibilidade de contaminações cruzadas ¹⁷.

No CHUCB, a reembalagem é executada pelos TSDT e validada pelos farmacêuticos. Durante este processo, o TSDT utiliza bata, touca, máscara e luvas. Consoante o tipo de reembalagem, a tarefa é executada em diferentes zonas. Na sala de reembalagem existem áreas distintas: área de fracionamento e desblisteramento, área de reembalados não conferidos (pré-validação) e área de reembalados conferidos (pós-validação)¹⁷.

A primeira área é composta por dois equipamentos essenciais à mesma: a máquina semiautomática de reembalagem (MSAR) e a máquina automática de reembalagem (denominada de FDS, do inglês *Fast Dispensing System*). No entanto, nenhum destes equipamentos serve para reembalagem de medicamentos termolábeis¹⁷.

A MSAR é utilizada para: 1) comprimidos fotossensíveis (inteiros, meios, terços e quartos de comprimidos divisíveis); 2) cápsulas e comprimidos de medicamentos citotóxicos; e 3) meios, terços e quartos de comprimidos divisíveis (mesmo que não fotossensíveis), sendo que o fracionamento de uma forma farmacêutica oral sólida só é permitido quando este processo não altera as características do medicamento (nomeadamente os atributos farmacocinéticos e de libertação do princípio ativo). Antes, durante e após a utilização da MSAR é importante garantir que a área se encontra seca, limpa e protegida de qualquer fonte de contaminação. A manipulação é feita medicamento a medicamento. Findada a reembalagem, todas as unidades do medicamento permanecem em quarentena na área de reembalados não conferidos, até validação pelo farmacêutico e posterior libertação do lote. A validação contempla a verificação integral da manga do medicamento reembalado, bem como todos os elementos que constam no rótulo - substância ativa; forma farmacêutica; laboratório, dosagem, lote e validade do medicamento de origem; dosagem, lote e validade do medicamento reembalado; e número de unidades reembaladas. Como forma de comprovativo destes dados, anexam-se ao documento de validação a informação presente nas cartonagens dos medicamentos ou blister vazio. A cada lote do princípio ativo do medicamento está associada uma folha de registo que é devidamente arquivada nos SF, por ordem alfabética¹⁷.

A FDS é usada na reembalagem de comprimidos inteiros e cápsulas. Esta máquina que permite a preparação mais rápida da medicação é sobretudo indispensável para a DIDDU. Cada cassete deste equipamento corresponde um determinado fármaco de peso e calibre específico de um certo laboratório e, somente após aviso dado pela máquina, é que se procede novamente ao carregamento total da cassete. O carregamento tem de ser obrigatoriamente feito em condições de higiene e segurança adequadas, razão pela qual o operador utiliza o mesmo EPI usado na manipulação da MSAR e preparações não estéreis e as cassetes são previamente limpas com compressas embebidas em álcool a 70%. Após o seu carregamento, no *software* da FDS introduzem-se os dados do medicamento a carregar: lote, validade e quantidade a introduzir. O processo de

enchimento da FDS é validado pelo farmacêutico e é muito semelhante ao referido para a MSAR. Para tal, este confere o medicamento introduzido (substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, laboratório fornecedor, lote e validade de origem), quantidade de unidades colocadas, validade atribuída ao medicamento reembalado e técnico responsável pela operação, valendo-se também de dados referidos nas cartonagens da embalagem do medicamento que são anexadas ao impresso de validação, concluindo o processo com a decisão de conformidade ou não conformidade do produto. São ainda registadas informaticamente as discrepâncias de *stock* verificadas na FDS, aquando do carregamento. Todos estes registos de conformidades ou não conformidades são importantes, uma vez que são considerados indicadores de qualidade deste setor ¹⁷.

Durante o período que estagiei no setor da farmacotecnia contactei com as diversas funções do farmacêutico afeto a este setor.

No laboratório de preparações estéreis, diariamente, registei as temperaturas e pressões das salas das duas SLM e ajudei na preparação de medicação para o Hospital de Dia, apoiando externamente à CFALV, através da recolha e desinfeção do material e medicamentos, bem como colaborando no seu embalamento, servindo-me da sinalética própria sempre que se tratasse de soros e seringas com citotóxicos injetáveis. Também acompanhei o processo de validação destas preparações. Na CFALH, tive oportunidade de, autonomamente, mas sempre com supervisão exterior, reconstituir e aditivar várias bolsas de NP centrais e periféricas. Ainda na área de preparações estéreis, ajudei na verificação de lotes e armazenamento de material destinado ao laboratório em questão, assisti à imputação de bolsas de NP e medicação no sistema informático, anotei dados para o seguimento farmacoterapêutico dos doentes dos serviços de hematologia, pneumologia, quimioterapia e urologia, arqueei as folhas dos ciclos de citotóxicos feitos pelos doentes e contabilizei o tempo e média final de cada preparação desde o momento do pedido até à sua entrega – dados usados como indicadores de qualidade do setor. Na primeira semana, após o trabalho mais urgente estar assegurado, fui ajudando na limpeza e organização do arquivo deste laboratório. Num dos dias, acompanhei a preparação dos controlos microbiológicos semanais e quinzenais. Também me solicitaram que acompanhasse o cálculo de dose (dependente de peso e superfície corporal) de um citotóxico aleatoriamente escolhido e posterior comparação do resultado manual com o resultado obtido informaticamente. Este parâmetro não é um indicador de qualidade. Contudo, este cálculo é feito periodicamente e, por vezes, em auditoria é uma forma de demonstrar que o processo de cálculos usado está validado.

No laboratório de preparações não estéreis, colaborei na preparação de dois manipulados, sob supervisão e orientação de um TSDT: preparação de um xarope de hidrato de cloral solicitado pelo serviço de neonatologia e preparação de uma pomada de

ácido fusídico e betametasona para condição dermatológica de um doente do serviço de urologia. Aquando destas preparações, acompanhei o processo de receção do pedido, preparação do material, medicação e bancada, realização dos ensaios de controlo e validação dos manipulados. Posteriormente, ainda tive oportunidade de observar um TSDT a preparar (sob supervisão de farmacêutico) papéis medicamentosos com pó proveniente de cápsulas, a ser administrado a uma criança que daria entrada no CHUCB. Relativamente à área de reembalagem, a minha experiência passou pela validação da reembalagem de alguns medicamentos retirados das MSAR e FDS e de um carregamento de cassete deste último equipamento.

Após permanecer neste setor dos SF, constatei que existem alguns aspetos positivos a enaltecer. Destes, destaco a implementação, ainda que recente, da consulta farmacêutica aos doentes do Hospital de Dia. Esta atividade diferenciadora do farmacêutico encontra-se numa fase inicial, sendo por agora apenas aplicada aos doentes do serviço de pneumologia. Ainda assim, considero a iniciativa de elevado valor, uma vez que visa acompanhar a terapia do doente e, assim, despistar reações adversas aos medicamentos (RAM), prescrições de medicamentos inapropriados ou medicamentos potencialmente omissos, através da aplicação dos critérios de *Beers* e *STOPP/START* como agentes auxiliares da reconciliação farmacoterapêutica. Para além disso, este espaço tem servido para o doente se sentir à vontade para expor dúvidas e preocupações e, conseqüentemente, sair mais esclarecido e informado. Também percebi que, neste setor, se valoriza o recurso a materiais de proteção que melhoram a segurança do utilizador, eficácia do processo e integridade do produto, como as conexões de *luer-lock*. Durante a manipulação das preparações estéreis, reparei ainda que há uma preocupação constante em minimizar o desperdício dos produtos. Na sala destinada à reembalagem, realço o facto da mesma possuir meios (semi)automatizados, o que contribui para a reduzir o risco de contaminação de medicamentos, mas também os erros de administração e o tempo dedicado à preparação e seleção de medicamentos. Desta forma, fomenta-se um processo eficiente e seguro para o operador na preparação da DDDU, auxiliando no envio do medicamento correto e na qualidade e quantidades certas.

Como propostas de melhoria, penso que seria vantajoso aumentar os recursos humanos a laborar neste setor aquando da preparação de medicação injetável citotóxica para o Hospital de Dia, em alguns dias específicos da semana. Atualmente os SF têm pedidos de reconstituição de medicação citotóxica não uniformemente distribuídos pelos dias da semana, o que culmina em dias mais sobrecarregados que outros e uma maior necessidade de rotação de pessoal na CFALV.

3.3. Distribuição

Os SF possuem diversos tipos de distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde ajustados às respostas necessárias para os diferentes serviços. Da diversidade de distribuições destacam-se a distribuição tradicional (ou clássica), a distribuição por reposição de *stocks* nivelados, a DDDU e distribuição em ambulatório ¹⁹. Os dois primeiros tipos de distribuição são da responsabilidade dos TSDT e AO encarregues do armazém central e setor de logística e os restantes tipos de distribuição coordenados pelos respetivos setores farmacêuticos associados.

3.3.1. Distribuição tradicional

A distribuição tradicional ou clássica é feita a partir de uma requisição eletrónica quantitativa e qualitativa de um *stock* pré-definido de um dado SC, através da intervenção do diretor de serviço, enfermeiro chefe e farmacêutico responsável por este tipo de distribuição. O pedido informático é realizado pelo enfermeiro chefe aquando alguma há carência de produtos no SC. Nos SF, é o TSDT afeto ao armazém central que recebe, imprime e atende o pedido. Os pedidos de reposição que são gerados até às 14h são atendidos no próprio dia, sendo que os recebidos à *posteriori* ficam com entrega pendente para o dia ou segunda-feira seguinte. Para finalizar o processo, o TSDT confere todos os aspetos de identificação, dosagem, lote e validade do produto e imputa eletronicamente o consumo através do *Personal Digital Assistant* (PDA). Posteriormente um AO encaminha o pedido ao SC em questão, onde o enfermeiro que receciona o mesmo procede à conferência. De referir que este tipo de distribuição só se aplica a produtos farmacêuticos não considerados medicamentos, como alguns soros, soluções desinfetantes e de nutrição que recorrentemente precisam de reposição nos SC do hospital, permitindo o seu bom funcionamento ¹³.

3.3.2. Distribuição por reposição de *stocks* nivelados

Em certos casos, existe a necessidade de garantir que existe acessibilidade imediata ao medicamento, como acontece em serviços como a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD) e Bloco Operatório. Dada a sua natureza, nestes serviços não é viável existir um tempo de espera entre a prescrição e a obtenção do medicamento, pelo que se opta por definir previamente um pequeno *stock* de medicamentos destinados a urgências ou inícios de tratamento ²⁰.

No CHUCB, a distribuição por reposição de *stocks* nivelados é assegurada de duas formas distintas: através de “carros” de armazenamento dos medicamentos ou sem os mesmos, recorrendo a armários de medicação informatizados (Pyxis™). A predefinição de *stock* e as atualizações que vão sendo efetuadas são de responsabilidade partilhada entre o

farmacêutico responsável pela logística, o enfermeiro-gestor e o diretor de serviço de cada unidade. Deve ser estabelecido um *stock* máximo, um *stock* mínimo e uma periodicidade de reposição que tem em conta o perfil de consumo de cada setor ^{13,21}.

Os “carros” de armazenamento dos medicamentos que permitem a reposição por níveis são utilizados nos serviços de UCI, Acidente Vascular Cerebral (AVC), Neonatologia, Unidade de Cirurgia de Ambulatório, Urgência Pediátrica, Urgência Obstétrica e Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER). Cada um destes tem uma composição fixa repostada periodicamente. Depois de carregado pelo TSDT, o carro é enviado pelo AO ao serviço em questão a dias e horas previamente estabelecidas ¹³.

Os serviços UCI, Urgência Pediátrica, UCAD e Bloco Operatório recorrem à utilização de Pyxis™ e também têm *stocks* revistos periodicamente que são repostos sempre que necessário, assegurando um equilíbrio saudável entre o *stock* dos SF e das Pyxis™ ²¹.

Aquando da limpeza trimestral do armário de medicação informatizado, este é inventariado na totalidade, confrontando-se o *stock* informático da Pyxis™ com o *stock* do sistema informático dos SF. Sempre que necessário, efetua-se o acerto, ficando o respetivo registo arquivado num *dossier* ²¹.

Durante o estágio, para além de ajudar o TSDT responsável pelo armazém central na reposição geral de alguns Pyxis™ (como já mencionado no ponto 3.1.), também pude acompanhar farmacêuticos do setor da distribuição em regime de ambulatório na reposição de *stock* de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, nos Pyxis™ do Bloco Operatório, Urgência Geral e Pediátrica e UCAD. Sempre que há necessidade de ir a mais que um serviço, a regra estipula que se deve ir do serviço “mais limpo” para o “menos limpo”. No caso particular do Bloco Operatório, foi obrigatória a mudança de vestiário e calçado - não só por funcionar como equipamento de proteção individual, como por respeito à higienização mais exigente do espaço. Por esta razão, aquando desta atividade, além da farda própria deste serviço, tive de usar touca e pés descartáveis.

3.3.3. Distribuição individual diária por dose unitária

O sistema de DIDDU permite que o farmacêutico intervenha na farmacoterapia, uma vez que é o responsável pela interpretação e validação da prescrição médica, originando o perfil farmacoterapêutico. Tipicamente, caracteriza-se por uma distribuição diária de medicamentos, em dose unitária, para um período de 24 horas, com exceção da sexta-feira em que é disponibilizada medicação para 72 horas. A distribuição de medicamentos por este sistema visa aumentar a segurança no circuito do medicamento, conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes, diminuir o risco de interações, racionalizar convenientemente a terapêutica e reduzir o tempo e trabalho dos enfermeiros destinados à gestão e preparação de medicamentos ²².

Neste setor do CHUCB, o procedimento começa com a validação da prescrição, seguida da preparação da medicação e análise do *stock* de medicamentos, bem como a conferência da medicação preparada e imputação de consumos. Por fim, processa-se à entrega da medicação e, nos casos necessários, à devolução da que não foi administrada²². Destas fases sequenciais do processo de DIDDU, a etapa cuja responsabilidade é inteiramente do farmacêutico é a validação da prescrição.

No setor de DIDDU apenas se validam prescrições para os serviços de internamento, os quais abrangem: Cirurgia I, Cirurgia II, Especialidades Cirúrgicas, Especialidades Médicas, Gastroenterologia, Ginecologia, Infeciologia, Medicina I, Medicina II, Medicina Interna, Medicina Paliativa, Obstetrícia, Ortopedia, Pediatria Médica, Pneumologia, Psiquiatria e abuso de substâncias agudas, Unidade de Acidente Vascular Cerebral, UCAD e UCI. Destes, os serviços especificamente afetos ao Hospital do Fundão são a Unidade de Infeciologia, Medicina Interna e Medicina Paliativa²².

A dispensa de medicamentos só é efetuada pelo farmacêutico mediante uma prescrição médica válida. Esta deve ser preferencialmente informatizada e excepcionalmente manual, obedecendo às regras descritas no seu procedimento interno. Deve efetuar-se um registo individualizado e informatizado da medicação no SGICM de cada doente internado, permitindo a monitorização da terapêutica. *A priori* da validação, é necessário que o farmacêutico identifique a presença de, pelo menos, dois a três elementos de identificação do processo clínico - por norma, o nome e número do processo do utente, bem como a sua idade e data de nascimento. O facto de se apresentarem vários elementos identificativos minimiza a probabilidade de troca de processos clínicos. Assim, garante-se uma maior segurança em todo o processo de validação. Além da medicação, o registo farmacoterapêutico poderá mencionar outras informações úteis como o diagnóstico, alergias e/ou outras patologias crónicas associadas²².

Aquando da validação, o farmacêutico é incumbido de analisar a prescrição por forma a aprovar a escolha de medicação para o diagnóstico transmitido pelo médico, detetar possíveis duplicações, doses, vias ou frequências incorretas, interações, alergias e se a mesma medicação vai de encontro ao cumprimento das recomendações do Guia Farmacoterapêutico do CHUCB. No caso específico de antibióticos de uso restrito, nomeadamente antibióticos de largo espectro (exemplo: meropenem), é necessário ainda confirmar se está descrita a justificação obrigatória protocolada²².

Todo o protocolo de preparação da medicação em si é assegurado pelo TSDT e, quando necessário, os TSDT são auxiliados pelos AO. Primeiramente, o TSDT procede à emissão e impressão do mapa de distribuição de cada serviço de internamento. A preparação da medicação que seguirá nos “carros” de cada SC começa com a identificação de cada gaveta de medicação com os dados relativos ao doente numa etiqueta. Depois os TSDT

preparam manualmente a medicação individualizada e em doses unitárias para 24 horas, auxiliando-se dos sistemas automatizados KARDEX e FDS. Em cada gaveta, consta a medicação de um só doente para, normalmente, pequeno-almoço, almoço, jantar e casos de SOS, exceto para a unidade de Psiquiatria e Abuso de Substâncias que, em vez de ter três períodos de toma de medicação ao longo do dia, tem quatro períodos referentes às 24 horas (não existindo por isso uma zona específica para a medicação SOS). Somente no caso específico da enoxaparina sódica é que não existe qualquer identificação acoplada ao fármaco. Em caso de rutura de *stock* de algum medicamento, coloca-se a etiqueta no interior da gaveta do doente para notificar o serviço. Sempre que for necessário, utiliza-se o *stock* de apoio da sala (armazém 12) ²².

Todas as alterações de medicação são posteriormente preparadas pelo TSDT até ao envio da medicação para o serviço. Após as 17h, o farmacêutico que fica de serviço é responsável tanto por validar, como por preparar alteradas. No caso dos pedidos de medicação urgentes, os farmacêuticos validam os mesmos confrontando com a prescrição de medicação inicial e os TSDT preparam a medicação. Estes pedidos devem ser fornecidos de modo a assegurar a terapêutica até ao próximo envio de medicação ²². Após a entrega da medicação nos SC, os SF asseguram a entrega da medicação prescrita *online* até às 22 horas. Depois deste horário, os SC devem proceder à requisição informática da medicação que necessitem até ao envio da próxima dose unitária ²².

O *stock* de medicamentos do armazém 12 é constituído por toda a medicação existente na sala de distribuição de dose unitária, no KARDEX e na FDS. Sempre que seja necessário repor o *stock* do KARDEX deve ser efetuada uma requisição ao armazém central da farmácia (armazém 10). No CHUCB, a reposição desta natureza é feita todos os dias pelos TSDT, ao fim do dia, acompanhada do respetivo relatório de faltas ²².

A entrega da medicação aos SC é feita por um AO da farmácia, nos horários pré-definidos, exceto aos sábados, domingos e feriados, cuja responsabilidade é dos SC. Os pedidos de medicação urgentes também devem ser assegurados pelos AO dos serviços. Seja qual for o tipo de entrega (urgente ou não) é essencial providenciar um transporte seguro da medicação para assegurar a qualidade e integridade dos medicamentos. Os medicamentos termolábeis, por exemplo, são retirados do frigorífico imediatamente antes da entrega e são transportados num termoacumulador, de modo a garantir a manutenção da cadeia de frio ²².

As devoluções de medicamentos não administrados (por situações de alta, mudança da medicação ou inutilidade da medicação SOS, por exemplo) são efetuadas por um TSDT. Após devolução, é emitida uma lista das revertências, por serviço e por data de devolução. Um AO deve proceder à conferência das devoluções, comparando a lista com os medicamentos revertidos e arrumando novamente os medicamentos no *stock* da sala de

dose unitária²². As devoluções mais recorrentes do CHUCB correspondem a medicação SOS. A detecção de erros relacionados com a medicação enviada para os serviços deve ser registada através do preenchimento do impresso de não conformidades²².

Durante as duas semanas que contactei com este setor tão importante dos SF, assisti à receção e validação de pedidos urgentes, colaborei em várias pesquisas a pedido dos médicos ou por necessidade de consolidar conhecimentos decorrentes de dúvidas que iam surgindo e experienciei o exercício de validação de prescrições sob a supervisão e aval dos farmacêuticos do setor. Ainda participei proativamente noutras atividades afetas a este setor, mas que, por uma questão de organização estrutural do relatório, são apenas mencionadas nos pontos referentes à farmácia clínica, farmacocinética clínica e farmacovigilância.

A receção e validação de pedidos urgentes é comumente uma das primeiras tarefas da manhã e cujo intuito passa por dar uma resposta com a menor brevidade possível às necessidades que surgiram durante a noite, nos diferentes serviços de internamento. Contudo, durante o dia, pontualmente, também ocorrem alguns pedidos deste carácter. Embora seja um pedido de natureza iminente, o farmacêutico confronta sempre o mesmo com a prescrição para proceder à confirmação e validação, antes da sua entrega. Relativamente às pesquisas efetuadas, destaco apenas algumas das que foram solicitadas por médicos e nas quais dei o meu contributo:

- Pesquisa sobre estudos e ensaios clínicos que descrevem a aplicação de baricitinib no tratamento da infeção pelo vírus SARS-CoV-2, visando a determinação de dose, esquema terapêutico e *guidelines* de aprovação deste tipo de tratamento para um utente infetado com coronavírus.
- Pesquisa sobre a recorrência de efeitos adversos cutâneos (*rash*, síndrome de *Stevens-Johnson*, etc.) associada ao uso de antiepiléticos. Esta pesquisa advertiu para a necessidade de gerar um alerta para os médicos no momento da prescrição de corticoides tópicos para tratamento do *rash* decorrente do uso de antiepiléticos. Este alerta passou a solicitar a preferência dos antiepiléticos não aromáticos, sendo pois um exemplo de uma intervenção numa cascata de prescrição.
- Pesquisa relativa à compatibilidade de tramadol e metoclopramida em solução com cloreto de sódio. Neste caso concreto, a investigação da resposta não passou por uma pesquisa digital, mas sim pela análise da informação disponibilizada em tabelas do livro *Handbook of Injetacble Drugs* (2015), 18^a edição, existente na biblioteca dos SF. Em qualquer uma das situações de pesquisa foram registadas as conclusões-chave de resposta às dúvidas na plataforma existente para o efeito e denominada de “Registo de Informações”, abordada no ponto 9 deste capítulo.

Relativamente à atividade de validação da prescrição, uma das principais funções dos farmacêuticos hospitalares, foi-me dada a possibilidade de exercitar a mesma e, como tal, destaco dois casos em que a deteção e comunicação dos erros foi crucial. Numa das validações, foi importante notificar o médico para a sobredosagem (2x/dia) de estriol, ajustando o regime posológico do fármaco às diretrizes da circular da Agência Europeia de Medicamentos (EMA, do inglês *European Medicines Agency*) de outubro de 2020 (onde menciona um máximo de 2x/semana, durante quatro semanas)^{23,24}. Este aviso advém da informação proveniente do Comité de Avaliação de Risco de Farmacovigilância da EMA (PRAC, do inglês *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) que recomendou limitar o uso de cremes de estradiol 100 µg/g (0,01%) a um único período de tratamento de até quatro semanas. Desta forma, procura-se minimizar o risco de efeitos secundários causados pelo estradiol ao ser absorvido na corrente sanguínea a partir de cremes aplicados no interior da vagina para tratar sintomas de atrofia vaginal em mulheres na pós-menopausa²⁵. Noutra das validações, a deteção de um erro de duplicação da medicação foi imprescindível, uma vez que, por lapso o médico tinha prescrito desloratadina e Aerius - denominação comum internacional (DCI) e nome comercial, respetivamente, do mesmo princípio ativo.

Sendo o CHUCB um hospital universitário com uma tripla vocação que vai ao encontro de 1) assistência técnica altamente diferenciada e especializada; 2) ensino pré e pós-graduado; e 3) investigação, exige-se uma permanente atualização dos seus profissionais face às novas terapêuticas e à grande complexidade que as mesmas apresentam⁵. Sem dúvida que, durante o período em que estagiei no setor de DDDU, constatei de perto esta notória formação contínua dos seus profissionais, providos de elevado conhecimento e rigor científicos nas diferentes áreas. Por esta razão, como aspetos positivos, realço a acessibilidade e disponibilidade de ensino e transmissão de conhecimentos de todos os profissionais deste setor. Além disso, destaco como benéfico e altamente construtivo o bom ambiente e comunicação entre os diferentes intervenientes intrínsecos às tarefas deste setor: farmacêuticos, TSdT e AO. Foi igualmente visível e gratificante perceber a participação ativa do farmacêutico no processo clínico e o privilégio que este setor tem em contactar continuamente com o médico, promovendo a interligação médico-farmacêutico-enfermeiro e assim possibilitando uma sinergia construtiva na melhoria dos cuidados dos utentes internados. Em termos logísticos, saliento a utilização e boa gestão dos instrumentos semiautomáticos, contribuindo assim para a racionalização de produtos, custos e recursos humanos.

Como aspeto de melhoria, que penso que carecem de aperfeiçoamento e investimento, saliento as plataformas informáticas. Mesmo sabendo que o hospital é um edifício

imponente que dá resposta a muitos setores que necessitam da *internet* e de sistemas informáticos, a morosidade dos programas coloca em causa a brevidade de resposta dos profissionais, em particular dos farmacêuticos aquando da validação de um pedido urgente, por exemplo. Também penso que seria muito vantajoso apostar na construção de uma plataforma onde se integrasse toda a medicação (dentro e fora do hospital, nomeadamente registos de prescrições de farmácias comunitárias, por exemplo) do doente internado por forma a aumentar a transparência e leque de informações que os farmacêuticos detêm em sua posse aquando da reconciliação terapêutica.

3.3.4. Distribuição em regime de ambulatório

No setor de ambulatório dos SF do CHUCB dispensam-se, gratuitamente, medicamentos que se encontram abrangidos pela legislação ou são autorizados pelo Conselho de Administração aos doentes em regime de ambulatório, provenientes das consultas externas, do Hospital de Dia, do internamento (no momento da alta) e, em casos excecionais, a doentes atendidos no serviço de urgência do CHUCB. Este é um serviço que se encontra em funcionamento, quer no Hospital Pêro da Covilhã, quer no Hospital do Fundão ²⁶.

No caso concreto dos doentes em regime de ambulatório, a dispensa de medicamentos pelos SF é, em si, um ato de muita responsabilidade que resulta da necessidade de haver um maior controlo e vigilância de determinadas terapêuticas, em consequência de efeitos secundários graves, necessidade de assegurar a adesão dos doentes à terapêutica e também pelo facto de a comparticipação de certos medicamentos só ser a 100% se forem dispensados nestas condições. Podem também ser cedidos medicamentos biológicos a doentes com artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas provenientes de outras instituições públicas ou privadas, ao abrigo da Portaria nº 48/2016, de 22 de março ^{26,27}.

Segundo a legislação, as patologias abrangidas para a cedência de medicamentos pela farmácia hospitalar a doentes em regime de ambulatório são: foro oncológico, foro psiquiátrico, insuficiência renal crónica, medicina de transplantação (renal e cardíaca), seropositivos (VIH/SIDA), esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, hepatite C, fibrose quística, síndrome *Lennox-Gastaut*, doença de Machado *Joseph*, acromegália, hemofilia, paramiloidose, planeamento familiar, hormona do crescimento, tuberculose, artrite reumatoide, síndrome de *Allagille* e *Falot*. É ainda cedida medicação para algumas patologias não legisladas, como são exemplo a hipertensão pulmonar, hepatite B, osteoporose grave, transplantados hepáticos e de intestino, anti-infecciosos para VIH/SIDA e algumas suspensões orais (exemplo: nistatina), papéis, colírios fortificados, medicamentos de autorização de utilização especial (AUE) ou medicamentos órfãos.

Desde setembro de 2021 que ainda se passaram a dispensar nos SF do CHUCB medicamentos antipsicóticos simples pertencentes ao grupo 2 – sistema nervoso central de administração oral e intramuscular, com a entrada em vigor do Despacho n.º 5609/2021, de 7 de junho, que determina que o Estado dispensa, a título gratuito, no Serviço Nacional de Saúde, este tipo de medicação ^{26,28}.

Para que a dispensa seja efetuada em condições apropriadas e alcance os objetivos desejados e já mencionados anteriormente, é efetuada por farmacêuticos hospitalares, em instalações reservadas e apoiados por um sistema informático que assegura a confidencialidade dos dados ²⁶. Estas instalações têm as condições adequadas para a conservação e dispensa de medicamentos ²⁷. A sala reservada ao setor de ambulatório está localizada no armazém 20, onde se contemplam: 1) medicamentos potencialmente perigosos em dois armários devidamente sinalizados (triângulo amarelo com ponto de exclamação) e com dupla fechadura; 2) medicamentos a transportar para o Hospital do Fundão, em caixa própria; 3) medicamentos a enviar para o Hospital de Dia; 4) medicação do *robot* Consis (anexo n.º VIII); 5) medicamentos antipsicóticos, recentemente adquiridos e guardados em armário próprio com fechadura; 6) dois frigoríficos para a medicação que tem de obrigatoriamente ser armazenada sob condições de frio; 7) *dossiers* e gavetas com alguma documentação importante, nomeadamente os “anexos X” dos estupefacientes e benzodiazepinas e os impressos das vias dos hemoderivados; 8) alguns folhetos informativos para melhoria da literacia em saúde, dispostos numa vitrine, ao alcance dos utentes, na zona de entrada (anexo IX). Existe ainda medicação apenas disponível no armazém central (armazém 10), não estando fisicamente presente no setor de ambulatório, embora faça parte do mesmo.

Toda a medicação que se encontra nestes diferentes tipos de armazenamento da sala de ambulatório está devidamente assinalada pelos três principais códigos de sinalética de segurança para gestão do risco, exemplificados na figura do anexo X: a) semáforo de dosagens, onde o verde, amarelo e vermelho simbolizam respetivamente as dosagens baixa, intermédia e alta; b) STOP para os medicamentos com embalagens idênticas, sempre que as mesmas se dispõem na mesma gaveta, lado a lado na mesma prateleira ou se verifique proximidade que possa causar confusão; c) triângulo amarelo com ponto de exclamação para medicamentos potencialmente perigosos. Para além destes códigos de alerta, nos SF do CHUCB, há uma lista anualmente atualizada de medicamentos LASA (*Look-Alike, Sound-Alike*) que, por terem escrita ou fonética semelhantes, são identificados no local de armazenamento, com alteração do grafismo na denominação, aplicando o método de inserção de letras maiúsculas – exemplos: aloPURINol/haloPERIDol e amiTRIPTILina/amLODIPina ²⁹.

Exceto quando se trata de situações contempladas na Portaria nº 48/2016, de 22 de março, a dispensa de medicamentos aos doentes em regime de ambulatório é efetuada apenas mediante a apresentação de uma prescrição médica eletrónica, emitida por um médico do CHUCB. Na prescrição têm que constar: identificação do doente e número de beneficiário; identificação do médico prescriptor; data da emissão; designação do(s) medicamento(s) (DCI ou nome genérico), dose, posologia, forma farmacêutica e número de unidades a dispensar/duração prevista da terapêutica ²⁶.

Na primeira dispensa da medicação, a mesma pode ser feita ao utente que padece da condição ou doença, cuidador ou até mesmo pelo envio para o Hospital de Dia. Quando a primeira dispensa não permite um contacto pessoal com o doente, é enviado um folheto informativo pelos terceiros e realizada uma teleconsulta farmacêutica para garantir que são explicados todos os cuidados e esclarecidas as possíveis dúvidas. Antes da pandemia por SARS-CoV-2, quando a dispensa era efetuada ao doente, este identificava-se através do cartão de cidadão ou número de utente. No caso do cuidador, o mesmo mostrava a sua identificação e a do doente. Atualmente, para evitar troca de objetos entre o farmacêutico e utente, o profissional de saúde solicita o nome completo, data de nascimento e morada do doente (quer seja ele ou não a solicitar a medicação). Nas prescrições de doentes externos à instituição, nomeadamente as prescrições associadas à Portaria nº 48/2016, de 22 de março, é exigido modelo materializado da prescrição. No caso dos doentes externos, para além dos elementos referidos, deve ficar registado no sistema informático o número da receita médica, a identificação do médico prescriptor e a identificação do local de prescrição ²⁶. Excecionalmente, no caso do fármaco tafamidis que apenas se encontra disponível em dois hospitais centrais do país (Hospital de Santa Maria do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, E.P.E. e Hospital de Santo António do Centro Hospitalar Universitário do Porto), a função do CHUCB é rececionar a medicação, acusar a receção e, no momento de dispensa, registar quem procedeu ao seu levantamento, arquivando depois o comprovativo de dispensa.

Todas as prescrições são validadas pelo farmacêutico (dose, quantidade, terapêutica anterior) e, em caso de dúvida ou não conformidade, é contactado o médico prescriptor. O farmacêutico cede medicação ao doente juntamente com informação verbal, reforçada (sempre que aplicável) com pictogramas (exemplo: “antes de jantar”) e informação escrita sob a forma de etiquetas (“guardar no frigorífico”) ou folhetos informativos, onde se encontram descritas, numa linguagem simples e compreensível, várias informações que promovam a utilização correta dos medicamentos. O doente deve ser sensibilizado sobre necessidade de adesão à terapêutica. Em casos cujo custo da mesma seja superior a 200€, é emitido um documento na primeira dispensa de medicação com o valor da

medicação, sendo o impresso entregue doente, no sentido de promover a adesão à terapêutica e minimizar o desperdício ²⁶.

Neste tipo de dispensa em ambulatório, é imperativo que o farmacêutico assegure a maior responsabilidade do doente na utilização da sua terapêutica, uma vez que o doente deve assinar o Termo de Responsabilidade, após um claro esclarecimento. Por esta razão é que é tão relevante que o utente seja convenientemente informado sobre o processo da monitorização da adesão, notificação de efeitos adversos, consequências do não cumprimento do plano terapêutico, não comparência às consultas ou ações em caso de perda dos medicamentos ou roubo ²⁶.

Após a dispensa, o farmacêutico procede ao registo informático da medicação dispensada. No dia seguinte à dispensa, todas as cedências efetuadas em ambulatório são conferidas preferencialmente por outro farmacêutico, tendo-se em atenção o medicamento e a quantidade cedida, centro de custo e grupo ao qual se imputou a medicação, lote e número de imputação. Depois de conferidas e corrigida qualquer não conformidade, as receitas que se encontram em formato de papel são arquivadas, como acontece com os medicamentos com circuito especial (estupefacientes, benzodiazepinas e hemoderivados) ou, no caso de estarem em formato eletrónico *online*, estão disponíveis no próprio sistema informático ²⁶.

Outra das cruciais tarefas dos farmacêuticos hospitalares responsáveis pelo setor do ambulatório é o seguimento farmacoterapêutico dos doentes, avaliando assim a adesão à terapêutica e controlando também os *stocks* existentes, garantindo a continuidade do tratamento. São monitorizados de forma mais restrita os doentes com terapêutica destinada à esclerose múltipla, VIH, hepatite B e C, hipertensão pulmonar, biológicos, esclerose lateral amiotrófica e antipsicóticos, entre outros, visando uma maior vigilância e controle de patologias crónicas e de fármacos com elevado valor económico. Caso seja detetado um doente não aderente, o farmacêutico reporta ao médico prescriptor ²⁶.

Em contexto de pandemia, após a deslocação do Hospital de Dia para o edifício de Psiquiatria e Abuso de Substância, o farmacêutico afeto ao setor de ambulatório passou a responsabilizar-se pela teleconsulta. Esta nova atividade pretende colmatar a distância entre os utentes e farmacêuticos, uma vez que estes profissionais deixaram de ter o contacto direto com os doentes, por precaução. Assim, este serviço veio permitir que se continuasse a garantir as oportunidades de seguimento e de aconselhamento aos utentes, embora a mesma se proceda por via telefónica.

No período do estágio em que estive no setor de ambulatório, houve atividades que tive oportunidade de realizar diariamente, o que penso ter contribuído para melhorar a minha perceção para as diferentes situações passíveis de acontecer. Ao longo dos dias, consegui observar atendimentos e dispensas de diferentes medicações a utentes

abrangidos por este serviço, acompanhei o processo de preparação de medicação a enviar ao Hospital de Dia e conferi cedências de medicações sujeitas a circuitos especiais de distribuição, bem como das medicações que eram dispensadas no dia anterior e cujos utentes são sujeitos a seguimento farmacoterapêutico nos SF do CHUCB, atualizando por isso os registos desses mesmos seguimentos. Também tive oportunidade de acompanhar um farmacêutico na reembalagem do citotóxico melfalano – atividade esta realizada no laboratório de farmacotecnia para preparações não estéreis. Semanalmente, ajudei na contagem e verificação de *stock* de estupefacientes e benzodiazepinas nos armazéns 10 (central) e 20 (do ambulatório). Colaborei ainda na pesquisa e redação de folhetos informativos para alguns dos novos antipsicóticos deste serviço, nomeadamente: paliperidona, quetiapina, risperidona, tiaprida, ziprasidona, zuclopentixol e olanzapina. Estes folhetos seguem um modelo que contempla os seguintes tópicos: condições de armazenamento, cuidados gerais, advertências e precauções (nomeadamente relativos às situações de gravidez, aleitamento, cuidados na condução e utilização de máquinas), cuidados da administração (como e quando tomar, como fazer no caso de falha da toma ou se houver sobredosagem) e descrição dos efeitos secundários mais frequentes. Também reví a informação disponível nos folhetos de entecavir e da associação de glecaprevir e pibrentasvir, confrontando a mesma com as atualizações da EMA – atividade que os farmacêuticos afetos a este setor fazem a cada três anos, garantindo assim a fiabilidade e atualidade da informação prestada. Num dos dias, acompanhei o processo mensal de criação e envio da tabela de registos mínimos de biológicos afetos à Portaria nº48/2016 (associados a especialidades como Dermatologia, Reumatologia ou Medicina Interna) e que é imputada no Portal do Medicamento Hospitalar do INFARMED. Esta tabela inclui dados pessoais do utente, mas também informações relativas à terapêutica e prescrição, sob a forma de códigos numéricos ou de siglas [como as iniciais do nome do utente ou os acrónimos das terapêuticas (por exemplo, PP – psoríase em placas)].

Neste setor dos SF, constatei diariamente a polivalência do farmacêutico e da capacidade de resposta informada e rápida que lhe é exigida. Como aspetos positivos, destaco a qualidade do atendimento prestado, enfatizando para tal o tempo dispensado para o mesmo e da qual notei uma consequente confiança dos utentes para com este profissional de saúde. Ao longo dos dias, fui-me apercebendo que, neste setor, se trabalha constantemente a premissa de que o tempo que os utentes estão neste serviço não é um tempo desperdiçado, mas sim investido, dado o impacto crucial que toda a qualidade do mesmo tem no tratamento e consequente melhoria do utente. O preciosismo da linguagem oral e escrita dos farmacêuticos é de louvar, uma vez que, na minha opinião, continua a ser uma das formas mais importantes de trabalhar a literacia

em saúde e é especialmente fulcral quando se pensa no tipo de patologias de que padecem os utentes que se deslocam a este serviço. Também enfatizo a disponibilidade e partilha de conhecimentos dos farmacêuticos com quem contactei neste setor.

Como aspetos de melhoria, friso a dimensão da sala, não adequada à quantidade de material que a mesma contém nem ajustada ao tipo de atividades feitas pelos farmacêuticos deste setor, o que não facilita a mobilidade dos profissionais, principalmente numa fase em que se pretende continuar a respeitar as distâncias de segurança. Para além disso, ao longo do estágio apercebi-me que talvez fosse interessante existir apenas um farmacêutico em *backoffice* a cumprir as tarefas logísticas. Assim, não só este membro estaria mais concentrado nas suas tarefas, como os utentes que são atendidos apenas estariam expostos a profissionais disponíveis para os atender. Penso que seria importante repensar a necessidade de ter um equipamento de dispensa automatizado como o Consis, uma vez que este aparelho tem algumas limitações. Destas, destaco o facto deste equipamento não ter em consideração as validades dos lotes das embalagens dos medicamentos, o que me fez questionar a razão pela qual este aparelho é usado em detrimento de um armário, como os demais usados no mesmo espaço.

3.3.5. Circuito de medicamentos sujeitos a um controlo especial

O circuito especial de distribuição do CHUCB inclui medicamentos como os hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos.³⁰

A requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados encontra-se regulamentada pelo Despacho n.º 1051/2000, de 30 de outubro. A dispensa de medicamentos derivados do plasma humano para doentes em regime de ambulatório é feita mediante a apresentação da prescrição médica efetuada em impresso próprio para o efeito (modelo n.º 1804, exclusivo da Imprensa Nacional - Casa da Moeda, S. A.). Este é constituído por duas vias, “Via Farmácia” e “Via Serviço”, sendo a primeira autocopiativa e contendo instruções relativas ao preenchimento, circuito e arquivo destes fármacos ^{26,30}. O farmacêutico que recebe a requisição do hemoderivado confirma o correto preenchimento dos quadros A (identificação do médico prescriptor e do doente) e B (requisição/justificação clínica) e valida a prescrição. Depois procede à dispensa do medicamento hemoderivado, preenchendo o quadro C (registo de distribuição), no qual regista o lote, laboratório de origem/fornecedor e número de certificado de aprovação de lote emitido pelo INFARMED. O farmacêutico procede também à imputação informática do medicamento, anotando na “Via Farmácia” o número de registo dessa imputação. Esta via fica arquivada nos SF, enquanto a “Via Serviço” é enviada para o serviço requisitante, juntamente com o medicamento hemoderivado. O quadro D da “Via Serviço” é preenchido pelo enfermeiro responsável pela administração. Depois, esta via

é arquivada no processo clínico do utente. Quando, por algum motivo, os produtos não são administrados, é imperativo que sejam devolvidos aos SF no prazo de 24 horas, atendendo às condições de conservação necessárias. Perante este último cenário, no quadro D da “Via Serviço” o enfermeiro justifica a devolução, assinando e datando o impresso. O farmacêutico regista informaticamente essa devolução ^{30,31}.

O Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro regulamenta a aquisição e comercialização de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), para, entre outros objetivos, impedir o tráfico ilícito com fins não terapêuticos deste grupo de medicamentos. Perante esta legislação fica claro que os SF são os principais responsáveis pelo armazenamento e distribuição controlada destes medicamentos que se encontram especificamente armazenados em armário próprio e com dupla fechadura ³⁰. Todos os movimentos de MEP entre os SF e os SC são registados num livro de requisições (Modelo nº1509 designado por “Anexo X”), de venda exclusiva da Imprensa Nacional Casa da Moeda, aprovado pelo INFARMED. Nos SC cujos estupefacientes se encontram no Pyxis™, o “Anexo X” é substituído por listagens impressas do sistema semiautomático, conforme autorizado pelo INFARMED ³².

A cedência de MEP é efetuada mediante a apresentação do “Anexo X” que tem que estar devidamente preenchido pelos enfermeiros e assinado pelo diretor do serviço para o qual o medicamento se destina. Cada requisição deste documento apenas pode conter uma substância ativa, na qual o enfermeiro deve preencher a identificação do doente e respetivo número de processo clínico, dose do medicamento administrado, data da administração e assinatura de quem administrou. Aquando da reposição de MEP, o farmacêutico valida os registos efetuados no “Anexo X” e a requisição é assinada em local próprio por quem cede e recebe os MEP. O original permanece nos SF e o duplicado acompanha a medicação para os SC. O farmacêutico imputa informaticamente os MEP, com registo dos respetivos lotes cedidos, permitindo saber quais os lotes existentes nos diferentes SC em qualquer momento ³².

No dia seguinte à dispensa, todas as requisições são conferidas pelo farmacêutico, sendo posteriormente entregues à assistente técnica para que a mesma proceda aos registos necessários e recolha da assinatura da diretora dos SF. Trimestralmente, a assistente técnica também envia ao INFARMED um relatório de todos os movimentos de MEP, segundo o modelo Mapa Geral de Estupefacientes e Psicotrópicos devidamente aprovado pela autoridade competente. Semanalmente, os farmacêuticos também conferem os *stocks* dos MEP existentes nos armazéns 10, 11 e 20 (armazém central dos SF do CHUCB, do Hospital do Fundão e ambulatório, respetivamente), confrontando com os dados de *stock* informático. Sempre que é detetada uma não conformidade é realizada nova contagem do medicamento em causa, para despiste de um erro de contagem. No caso da

não conformidade persistir, procede-se a uma análise detalhada de todos os consumos, devoluções e transferências efetuados e respetivos registos, tendo em vista a deteção da causa e posterior correção. Para além desta conferência, periodicamente, os farmacêuticos deste setor deslocam-se aos SC para procederem à contagem dos MEP e verificação de validades e lotes, efetuando as correções necessárias para escoar rapidamente os produtos mais perecíveis, evitando assim o desperdício ³².

4. Farmácia Clínica

Com o intuito de melhorar a eficiência da terapêutica, a área de farmácia clínica define a intervenção farmacêutica baseada no doente, permitindo ao farmacêutico a integração em equipas multidisciplinares ³³. Com a valorização da farmácia clínica na prática diária do farmacêutico hospitalar, pretende-se, entre outras coisas: fomentar a utilização do Guia Farmacoterapêutico do CHUCB; controlar o tempo de antibioterapia e a utilização de antibióticos de uso restrito; monitorizar a utilização de medicamentos; acompanhar a nutrição artificial [como são exemplo as sondas nasogástricas (SNG) ou as gastrotomias percutâneas endoscópicas (PEGs)]; integrar visitas e/ou reuniões clínicas; colaborar na elaboração de *guidelines* e protocolos e fornecer informação de medicamentos aos profissionais de saúde e a doentes de ambulatório ³³.

Neste contexto, foram variadas as tarefas que tive oportunidade de experienciar e, assim, consolidar conhecimentos de algumas unidades curriculares do curso. As mesmas passaram pela prática de reconciliação terapêutica na admissão ao serviço de internamento, ajuste da medicação oral sólida aos doentes sujeitos a SNG ou PEG e participação em equipa multidisciplinar na unidade AVC e serviço de Gastroenterologia. A reconciliação terapêutica é efetuada na altura de admissão do utente num dos serviços de internamento, exceto para a Neonatologia. Este processo, conhecido como reconciliação na admissão, implica que o farmacêutico imprima e confronte a medicação habitual com a de internamento, concluindo que está tudo conforme, que não existem discrepâncias entre as medicações e, caso haja alterações, que as mesmas sejam pertinentes face ao quadro clínico de entrada no internamento. Isto exige uma grande destreza e visão global do doente face à sua medicação e análises - aspetos muito relevantes de ter em conta ao proceder à permuta de medicação com a mesma função e mecanismo de ação (comumente conhecido por *switch* da medicação). A experiência e traquejo inerentes à reconciliação terapêutica são igualmente valiosos para uma visão crítica das doses recomendadas e regimes posológicos, na leitura dos meios complementares de diagnóstico, consulta do histórico de consultas por dia e do registo de alergias e deteção de interações graves ou muito graves. Em caso de dúvida ou de deteção de erros, o farmacêutico comunica com o médico e, após o seu aval, reajusta-se

algum parâmetro (fármaco, dose, regime posológico, etc.) da prescrição. Reparei que é comum proceder-se ao *switchs* de antidiabéticos orais por insulina intravenosa, assim como de substâncias ativas de broncodilatadores ou inibidores de bombas de prótons tomados no domicílio para os disponíveis no hospital. Para situações de alívio de dores, classicamente associam-se os analgésicos disponíveis: tramadol em associação com paracetamol e metamizol magnésico. Da mesma forma, classicamente associa-se a utilização de metoclopramida e de ondansetrom, pela sua atividade antiemética.

Para a antibioterapia, é particularmente importante analisar a indicação clínica, estudar a evolução do utente e explorar criticamente as suas análises, nomeadamente os parâmetros bioquímicos, hematológicos, da função hepática e renal e microbiológicos como o teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA). Mais ainda, é relevante destacar a importância da monitorização de alguns antibióticos como a gentamicina ou a vancomicina no contexto de aplicação de conhecimentos de farmacocinética clínica.

Numa das intervenções de reconciliação terapêutica, foi-me solicitado o cálculo e ajuste do número de ampolas a enviar para a unidade AVC. O fármaco em questão tratava-se de amiodarona, em ampolas de 150mg/3mL. Como a dose pretendida era de 600mg, percebi que eram necessárias quatro ampolas, dado que $600\text{mg}/150\text{mg}=4$. As quatro ampolas são diluídas em frasco de fluído com 500mL. Neste caso, o fluído é a dextrose 5% que, após consulta do Guia Prático de Administração de Medicamentos Injetáveis, confirma-se ser compatível com o fármaco. Sabendo que a perfusão é de 40mL/h, para 24h são necessários preparar 960mL. Logo, conclui-se que seria necessário solicitar a preparação de dois frascos de 500mL e, para tal, é preciso dispensar um total de oito ampolas. A intervenção foi registada na plataforma adequada ao efeito.

A título de exemplo, destaco ainda a deteção da falta de um fármaco (olmesartan) que o doente tomava no domicílio, mas, aquando do internamento, fora indevidamente retirado. O médico foi notificado e informou que iria solicitar essa medicação de domicílio e que, caso isso não fosse possível, permutava para losartan – o antihipertensor antagonista da angiotensina II disponível no hospital.

A adaptação da medicação à nutrição artificial (com SNG ou PEG) é uma atividade de rotina diária no setor de DDDU. A mesma implica a procura de utentes na listagem de todos os que se encontram internados nos diferentes serviços do CHUCB e que tenham informações na zona de observações - local onde se anota sobretudo esclarecimentos sobre a medicação e dieta. Após detetar estes utentes, verifica-se se existe medicação na forma farmacêutica oral sólida que necessita de manipulação para ser adaptada à opção nutricional. Nos que careciam de informação, a mesma era redigida nas observações, após consulta do documento interno que engloba toda a informação necessária sobre os fármacos de administração por SNG ou PEG. Contudo, num dos fármacos que ainda não

tinha informação tabelada nesse documento interno, foi-me solicitada a pesquisa e redação das observações a utilizar para o mesmo.

5. Farmacocinética Clínica

A farmacocinética clínica permite estudar a evolução temporal das concentrações do fármaco no organismo, podendo ser utilizada para determinar a dose de fármaco necessária para atingir uma concentração adequada no local de ação. A aplicação da farmacocinética ao controlo terapêutico individualizado é orientada por determinações analíticas de concentrações séricas do fármaco e tem como objetivo a individualização posológica e/ou otimização dos tratamentos farmacológicos, de modo a obter a eficácia terapêutica máxima com incidência mínima de efeitos adversos ³⁴.

Inicialmente, o médico efetua o pedido de monitorização sérica de fármacos, fornecendo os dados necessários ao preenchimento do impresso. No CHUCB, os antibióticos monitorizados para melhoria dos parâmetros farmacocinéticos são, normalmente, a vancomicina, amicacina e gentamicina. Após a recolha dos dados necessários à monitorização, o farmacêutico efetua a interpretação do resultado analítico gerado pelo programa informático *Abbottbase PK System*, segundo critérios farmacocinéticos e farmacodinâmicos, e elabora uma proposta de novo regime posológico. É preenchida toda a informação no impresso existente para o efeito que fica arquivado nos SF ³⁴. De seguida, privilegia-se o contacto com o médico e enfermeiro para fornecer a informação sobre o resultado da monitorização farmacocinética e solicitar a alteração da prescrição, se necessária. É registada a informação cedida ao médico no campo das observações ao medicamento monitorizado ³⁵.

No decorrer do estágio, contactei com um caso de monitorização de gentamicina. O utente em questão apresentava uma infeção da prótese por *Klebsiella aerogenes*, para a qual tomava anteriormente vancomicina. Como o doente continuava sem melhorar e o TSA revelou sensibilidade à gentamicina, o médico preferiu permutar para este antibiótico, igualmente nefrotóxico. Assim sendo, após registo dos dados necessários no programa *Abbottbase PK System* e análise de outros indicados pelo médico (como o início e a duração da terapêutica, o horário de colheitas e a hora da administração) obtiveram-se parâmetros importantes (nomeadamente os parâmetros mais relevantes em termos farmacocinéticos: volume de distribuição, *clearance* do fármaco e tempo de meia vida do mesmo) para chegar a uma conclusão relativa ao novo regime posológico.

6. Farmacovigilância

A farmacovigilância surge da necessidade de vigilância pós-comercialização dos medicamentos e produtos de saúde. Podem distinguir-se dois tipos de farmacovigilância: a passiva e a proativa/ativa. A primeira baseia-se na notificação espontânea de RAMs ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) e na sua capacidade de detecção de sinais, avaliação e ação com base numa reavaliação do risco-benefício ³³. Por sua vez, a farmacovigilância ativa, responsável por identificar áreas de incerteza importantes, sinaliza as medidas necessárias para a minimização dessas dúvidas, avaliando a necessidade de ações de minimização do risco. A implementação destas medidas de monitorização terapêutica faz sentido no contexto de fármacos para os quais ainda não se dispõe de dados de segurança suficientemente robustos (como os classificados pelas autoridades do medicamento com triângulo preto invertido) e os fármacos que são introduzidos de novo no Guia Farmacoterapêutico do hospital. No CHUCB, os fármacos afetos à farmacovigilância ativa são o isavuconazol, a nandrolona, a ceftazidina em associação com avibactam IV, o remdesivir, a tinzaparina sódica e patirómero. Caso se trate de RAMs graves ou inesperadas, assim como outras informações consideradas relevantes, devem ser notificados para o SNF (de acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006) ^{33,35,36}.

Para além disso, todos os acontecimentos adversos relacionados com a medicação devem ser notificados o mais prontamente possível ao Serviço de Gestão de Risco (SGR) para posterior análise e tratamento na Farmácia e/ou CFT. O processo de notificação de erros de medicação segue diretrizes específicas, mas é muito importante de ser realizado, uma vez que tem em vista a identificação de falhas no processo organizacional de utilização do medicamento e definição de estratégias de gestão de risco ³³.

No decorrer do estágio, possibilitaram-me o acompanhamento do processo de farmacovigilância ativa de um dos fármacos incluídos na lista do hospital, o remdesivir. Colaborei na comunicação de vários casos de utilização de remdesivir, na respetiva plataforma e documento existentes para o efeito. Elaborei, sob supervisão da Dr.^a Idalina Freire, uma notificação para o núcleo de farmacovigilância da FCS-UBI de caso de RAM por iatrogenia (citólise hepática) decorrente da toma deste fármaco.

7. Ensaios Clínicos

No CHUCB, alguns dos farmacêuticos têm responsabilidades associadas ao circuito do medicamento experimental, razão pela qual os SF dispõem de um gabinete de apoio ao setor dos Ensaios Clínicos, onde se realiza o atendimento aos participantes e se localizam

os armários, câmara frigorífica e respetivas chaves com toda a documentação e medicação de acesso restrito ³⁷.

Primeiramente, cabe a estes profissionais reunir com o promotor dos ensaios clínicos, tomando assim conhecimento do objetivo, metodologia e restantes aspetos a definir previamente ao estudo. Após avaliar a documentação necessária (documentação constante no *dossier* do estudo fornecido pelo promotor), o farmacêutico encarrega-se de colaborar na elaboração dos documentos internos de controlo (Resumo do Ensaio Clínico e Inventário de Medicação de Ensaio) para, posteriormente, receber a medicação. Todos os medicamentos experimentais são devidamente armazenados, de acordo com as especificações do promotor. Para tal, o farmacêutico tem de registar as receções, dispensas, devoluções e envio para destruição. Deve também garantir e monitorizar as condições de armazenamento definidas para o medicamento experimental. É igualmente importante, durante todo o processo, o farmacêutico estar informado sobre a área de investigação clínica, promovendo também a formação dos restantes colaboradores ³⁷.

Quando a medicação chega ao hospital, o farmacêutico afeto ao ensaio clínico deve, logo que possível, acusar a receção da medicação na plataforma informática disponibilizada. Deve ainda dar particular atenção à medicação de frio. Sempre que a medicação é enviada com um equipamento de monitorização contínua de temperatura (*data logger*), o farmacêutico verifica informaticamente se existiu algum desvio aos intervalos de temperatura tolerados, sendo que também estas informações são devidamente documentadas e acopladas ao processo. Em caso de desvio de temperatura, deve ser enviada informação ao promotor do ensaio e colocada a medicação em quarentena até que este informe se a medicação pode ou não ser dispensada. As condições de armazenamento são igualmente relevantes entre o período de receção da medicação até ao momento em que a mesma é dispensada ao doente, registando-se, para tal, a temperatura de forma duplicada, através de sonda e *data logger* ³⁷.

Quando o utente vem levantar a medicação à farmácia hospitalar, o farmacêutico valida a prescrição médica. Em caso de dúvida sobre algum aspeto da prescrição, o médico é contactado. Caso contrário, e estando todas as condições de validação asseguradas, o farmacêutico procede à dispensa dos medicamentos juntamente com alguma informação. A informação, tal como acontece no regime em ambulatório, é de carácter verbal e escrito, promovendo o cumprimento do protocolo, a adesão à terapêutica, a própria segurança do utente e apelando à devolução da medicação. Os utentes são obrigados a devolver todas as embalagens da medicação e medicação excedente, visando assim a avaliação da *compliance*. O farmacêutico pode ter de fazer chegar as devoluções ao promotor ou, em alguns casos, destruí-la, na devida altura. No CHUCB, sempre que o medicamento em estudo possa constituir um perigo para a saúde pública (como no caso

de ser uma ampola de citotóxico ou um sistema de perfusão), a destruição da mesma é assegurada pela própria instituição ³⁷.

Após estas etapas, o ensaio clínico é encerrado e arquivado. A estrutura do *dossier* solicitado à farmácia para arquivo varia de caso a caso, mas genericamente, a documentação necessária inclui a documentação geral (como o protocolo e acordo financeiro, por exemplo) e documentação mais específica (como as instruções que foram dadas aos participantes e os formulários de contabilização da medicação por participante). O *dossier* do estudo deve ser organizado, selado e arquivado no SF por um período mínimo de quinze anos após o encerramento do ensaio clínico, sendo apenas destruído após o aval do promotor do mesmo ³⁷.

8. Informação dos Medicamentos

A informação relativa aos medicamentos é um assunto deveras importante e transversal a qualquer setor dos SF. No CHUCB, os SF contêm um Núcleo Local de Informação (NLI) de medicamentos, cujo objetivo passa por promover o uso seguro, eficaz e económico de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos nos doentes, através de informação ativa ou passiva atualizada e pertinente ³⁸.

Por esta razão, há um fluxograma de atuação perante situações em que são solicitadas questões de pesquisa aos farmacêuticos, nomeadamente referentes a questões médicas. Encontra-se preconizado que o processo de resposta deve, inicialmente, passar pela consulta dos dados disponíveis no servidor dos SF relativos aos registos de informação anteriores. Por vezes, acontece o médico solicitar uma pesquisa que já fora anteriormente questionada e anotada por um farmacêutico, pelo que a consulta prévia desta plataforma minimiza o tempo de procura e sistematiza a informação. Além disso, permite que, perante questões idênticas se consigam atualizar respostas ao longo do tempo ³⁸.

Caso não se encontre qualquer registo no histórico da plataforma própria, procede-se à seleção de fontes e à fase de investigação. São variadas as fontes que podem ser privilegiadas. Em certos casos, faz todo o sentido consultar um dos livros da biblioteca dos SF, enquanto noutros é mais conveniente uma pesquisa de artigos científicos atuais. Há que avaliar, interpretar e combinar a informação das várias fontes realizando uma análise crítica dos dados encontrados, verificando sempre se são suficientes, coincidentes, de qualidade e atuais. Por fim, elabora-se, preferencialmente por escrito e bem referenciada, uma resposta completa e clara. Depois, comunica-se (verbal ou por escrito) a resposta diretamente a quem a solicitou ³⁸.

Para além deste tipo de pedido de informação pontual e mais específico, o NLI pode elaborar informação escrita, em colaboração com a CFT que é posteriormente divulgada através da *intranet* – incluindo informação sobre medicamentos, revisões sobre novos

fármacos, comunicados e recomendações, alertas sobre novos efeitos adversos ou folhetos (anexo XI). Com periodicidade quadrimestral, a *newsletter* dos SF constitui ainda a publicação do NLI destinada a veicular notícias e informações de segurança relevantes para os profissionais de saúde do CHCB (anexo XII) ³⁸.

9. Registos de Informação e Intervenção

Existem dois tipos de registo possíveis de fazer pelos farmacêuticos, no CHUCB: o registo de informação (mencionado no ponto anterior) e o registo de intervenção.

Como já referido anteriormente, o registo de informação é executado com o intuito de ir gerando uma base de dados que auxilie decisões mais rápidas e eficazes, através da fomentação da relação médico-farmacêutico-utente. Para além da opção de registo, também existe a possibilidade de consulta ou pesquisa de outras informações previamente anotadas. Neste contexto, realizei várias pesquisas, algumas das quais já supracitadas no ponto 3.3.3. A título de exemplo, gostava de referir uma pesquisa que me foi solicitada e que depois registei na plataforma “Registo de Informação Prestada sobre Medicamentos”. A questão colocada por uma médica do serviço de ginecologia pretendia saber se os fármacos metoclopramida e beta-histina eram ou não aconselhados a uma mulher lactante. Após consulta do *Prontuário Terapêutico* e *RCM* de cada um dos fármacos, percebi que nenhum deles era aconselhável para a situação. Propôs-se a utilização de domperidona em detrimento da metoclopramida. Não se conseguiu identificar qualquer alternativa para a beta-histina, pelo que, depois de avaliar a relação risco-benefício, a médica optou pela utilização do fármaco inicialmente proposto.

Por sua vez, o registo de intervenção apela a diversas situações em que é necessária uma intervenção farmacêutica de, entre outras, ajuste de dose, duplicação de medicação, sinalização de oportunidades e, mais recentemente, de teleconsulta terapêutica (assegurada pelo regime de distribuição em ambulatório). Seja qual for a situação em si, procede-se à identificação do interveniente, ao tipo de intervenção (com breve descrição) e regista-se se a proposta foi ou não aceite. Assim consegue-se garantir um registo estandardizado das intervenções que vão sendo realizadas nos diferentes setores dos SF.

10. Sistema de Gestão de Qualidade

Desde 2011 que o CHUCB é certificado pela *Joint Commission International (JCI)*, cuja missão é melhorar a segurança e a qualidade do cuidado na comunidade internacional, através da prestação de serviços de educação, publicações, consultas e avaliação ^{5,39}. Em 2017, o CHUCB foi re-acreditado pela JCI (anexo XIII) como Centro Médico Académico, o primeiro do nosso país. Para além disso, os SF são certificados pela ISO 9001/2015,

com recertificação desde 2020 (anexo XIV). O CHUCB assume como primeiro compromisso o primado do doente, numa cultura de melhoria contínua de cuidados personalizados e de excelência, regendo a sua atuação no cumprimento da legislação em vigor, pelo que as normas da sua política de qualidade assentam na satisfação dos utentes e colaboradores ⁴⁰.

Dentro dos SF, existem duas farmacêuticas ligadas a esta área da qualidade – uma responsável por assegurar a gestão documental e outra por garantir a gestão da matriz de risco e controlo composta por objetivos e indicadores de qualidade. Estes objetivos e indicadores são de duas naturezas: gerais ou específicos de cada setor, tendo associados aos mesmos metas a serem atingidas. Estes dados constam na matriz mencionada e que é revista anualmente e acompanhada mensalmente para garantir o cumprimento eficiente dos compromissos supracitados. Os indicadores são diferentes, consoante o tipo de setor em questão: por exemplo, no setor da DDDU avaliam-se as não conformidades de armazenamento e de reclamações; no setor de ambulatório valorizam-se as percentagens de regularização (que devem ser iguais ou inferiores a 3%) e avalia-se a informação dos folhetos informativos a cada três anos; no circuito de medicamentos especiais privilegia-se a contagem das não conformidades de estupefacientes (dos *stocks* dos SF e trimestralmente dos *stocks* existentes no SC) e monitorizam-se as contagens dos “Anexos X”; aquando dos ensaios clínicos, procede-se à contagem mensal dos *stocks*. A matriz é mensalmente enviada para a diretora dos SF e, depois de revista pela mesma, é reencaminhada para os restantes colaboradores, fomentando a transparência de informações e dos compromissos. A última auditoria interna aos SF, a 23 de setembro de 2021, mostrou resultados positivos, onde apenas se reportaram oportunidades de melhoria.

11. Conclusão

A experiência profissionalizante vivida no CHUCB culminou num período de profunda aprendizagem prática, promovendo uma visão enriquecedora do papel do farmacêutico em contexto hospitalar.

Numa fase de término do curso, é recompensador presenciar o papel indispensável deste profissional durante todo o circuito do medicamento, garantindo a sua segurança, eficácia e qualidade. Consegui perceber que o caminho da profissão segue no sentido de, cada vez mais, o farmacêutico ser um profissional com responsabilidades diferenciadoras, através das suas qualidades distintivas das outras profissões.

Em contexto hospitalar, tal como noutras áreas de especialidade, é exigida ao farmacêutico uma necessidade constante de atualização de conhecimentos e aprendizagem contínua. Nesta minha primeira interação com a profissão hospitalar,

constatei esta realidade aquando do contacto com fármacos que me eram desconhecidos, dada o seu recurso exclusivo neste âmbito ou por serem terapêuticas recentemente introduzidas.

Em suma, este estágio representou uma oportunidade de crescimento pessoal e profissional essencial para culminar a minha aprendizagem académica e capacitar-me para os futuros exercícios da profissão.

12. Referências

1. Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Hospitalar. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>. Consultado a 19 de setembro de 2021.
2. Infarmed. Entidades: Medicamento de uso humano – medicamento hospitalar. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/medicamento-hospitalar>. Consultado a 19 de setembro de 2021.
3. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar (2005). Manual da Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>. Consultado a 21 de setembro de 2021.
4. Serviço Nacional de Saúde. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Apresentação – Legislação. Disponível em: <http://www.chcbeira.min-saude.pt/apresentacao/legislacao/>. Consultado a 20 de setembro de 2021.
5. Serviço Nacional de Saúde. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Serviços Farmacêuticos. Disponível em: <http://www.chcbeira.min-saude.pt/servicos-clinicos/servicos-farmaceuticos/>. Consultado a 13 de setembro de 2021.
6. Gaspar, A. e Duarte, R. (2021) Organigrama dos recursos humanos dos Serviços Farmacêuticos. Código: CHCB.IMP.CHCB.415, 1ª Ed. Consultado a 22 de setembro de 2021.
7. Ribeiro, J. (2021) PowerPoint de introdução ao setor de farmacotecnia: Serviços Farmacêuticos. Setor de Aquisição e Logística. Consultado a 25 de outubro de 2021.
8. Ribeiro, J., Geraldês, S., Fonseca, M. O. (2019) Processo Interno de aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde. Código: CHCB.PI.FARM.27, 1ª Ed. Consultado a 17 de setembro de 2021.
9. Regulamento da CFT: Comissão de Farmácia e Terapêutica (2007) Procedimento interno: regulamento interno da Comissão de Farmácia e Terapêutica. Código: CHCB.PI.COMFT.09, 1ª Ed. Consultado a 25 de outubro de 2021.
10. Comissão de Farmácia e Terapêutica (2017) Procedimento interno: medicamentos disponíveis para uso no CHUCB; introdução ou exclusão de medicamentos ou outros produtos de saúde no formulário interno. Código: CHCB.PI.COMFT.01, 4ª Ed. Consultado a 26 de outubro de 2021.

11. Pinto, F., Bogas, E., Nascimento, V., Augusto, R., Granado, C., Lages, M. P., Ribeiro, J., Melchior, A., Fonseca, O. (2010) Procedimento interno de controlo de *stocks* e validades dos armazéns dos Serviços Farmacêuticos. Código: CHCB.PI.FARM.11. 1ª Ed. Consultado a 26 de outubro de 2021.
12. Bogas, E., Lages, M.P., Ribeiro, J., Guardado, M. (2014) Procedimento interno de conferência de medicamentos e outros produtos farmacêuticos que dão entrada nos serviços farmacêuticos. Código: CHCB.PI.FARM.10. 2ªEd. Consultado a 26 de outubro de 2021.
13. Bogas, E., Ribeiro, J. (2010) Procedimento Operativo do armazenamento e distribuição – atividades desenvolvidas. Código: CHCB.PO. FARM.08, 1ª Ed. Consultado a 26 de outubro de 2021.
14. Morgado, M. (2019) Farmacotecnia. Unidade curricular opcional: Farmácia Hospitalar. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. Consultado a 13 de setembro de 2021
15. Silva, M., Morgado, S. (2021) Processo operativo de normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas estéreis e nutrição parentérica nos serviços farmacêuticos. Código: CHCB.PO.FARM.05 10ª Edição. Consultado a 13 de outubro de 2021.
16. Morgado, M. Silva, M., Pinto, F. (2020) Processo operativo de normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas não estéreis. Código: CHCB.PO.FARM.12. 7ª Ed. Consultado a 18 de outubro de 2021.
17. Morgado, M., Mendes, M., Lages, M. P., Bogas, E. Pinto, F. (2020) Processo operativo de normas para a embalagem de medicamentos orais sólidos. Código: CHCB.PO.FARM.01. 7ª Ed. Consultado a 19 de outubro de 2021.
18. Silva, M. e Morgado, S. (2021) Processo Operativo de normas para a preparação de medicamentos citotóxicos nos serviços farmacêuticos. Código: CHCB. FARM.PO.02, 12ª Edição. Consultado a 14 de outubro de 2021.
19. Serviços Farmacêuticos. (2019) Processo Interno de distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde. Código: CHCB.PI.FARM.29, 1ª Ed. Consultado a 20 de setembro de 2021.
20. Morgado, M. (2019) Distribuição de Medicamentos. Unidade curricular opcional: Farmácia Hospitalar. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. Consultado a 22 de setembro de 2021
21. Ribeiro, J., Nascimento, V., Fonseca, O. (2020) Processo Interno de distribuição semi-automática (PYXIS™). Código: CHUCB.PI.FARM.28, 2ª Ed. Consultado a 22 de setembro de 2021.
22. Freire, I., Augusto, R., Bogas, E. et al (2019) Procedimento Interno de distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos. Código: CHCB.PI.FARM.08, 5ª Ed. Consultado nos dias 14 e 15 de setembro de 2021.
23. EMA: European Medicines Agency (2020) Four-week limit for use of high-strength estradiol creams confirmed. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/estradiol-containing-001-ww-medicinal-products-topical-use>. Consultado a 21 de setembro de 2021.

24. Infarmed. Infomed. (2020) RCM – Estriol. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Consultado a 21 de setembro de 2021.
25. Ordem dos Farmacêuticos. Notícias: EMA recomenda limite para cremes de estradiol. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/ema-recomenda-limite-para-cremes-de-estradiol/>. Consultado a 21 de setembro de 2021.
26. Eusébio, I., Duarte, R., Gaspar, A., Fonseca, O. (2019) Processo Interno de dispensa de medicamentos em ambulatório. Código: CHCB.PI.FARM.04, 6ª Ed. Consultado a 28 de setembro de 2021.
27. Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. Diário da República, 1.ª série. Nº57/2016. Portaria n.º 48/2016, de 22 de março. Disponível em: https://dre.pt/home/-/dre/73934158/details/maximized?p_auth=VXXe2Bfc Consultado a 30 de setembro de 2021.
28. Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. Diário da República, 2.ª série. Nº109. Despacho n.º 5609/2021, de 7 de junho. Disponível em: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/164706454/details/maximized> . Consultado a 28 de setembro de 2021.
29. Fonseca, O., Granado, C., Bogas, E., Pinto, F., Lages, M.P., Augusto, R. e Nascimento, V. (2019) Processo Interno de normas e sinalética de segurança para medicamentos. Código: CHCB.PI.FARM.36, 1ª Ed. Consultado a 29 de setembro de 2021.
30. Morgado, M. (2019) Distribuição de Medicamentos: circuitos especiais de distribuição. Unidade curricular opcional: Farmácia Hospitalar. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. Consultado a 30 de setembro de 2021
31. Gaspar, A., Eusébio, I. Fonseca, O. (2019) Processo interno do circuito de medicamentos hemoderivados. Código: CHCB.PI.FARM.05, 1ªEd. Consultado a 30 de setembro de 2021.
32. Eusébio, I., Duarte, R., Gaspar, A. e Fonseca, O. (2019) Processo interno do circuito de estupefacientes e psicotrópicos, CHCB.PI.FARM.06, 1ª Ed, 2019 Consultado a 30 de setembro de 2021.
33. Ribeiro, J., Freire, I., Fonseca, O. (2019) Processo Interno de farmacovigilância e farmácia clínica. Código: CHCB.PI.FARM.31, 2ª Ed. Consultado a 16 de setembro de 2021.
34. Freire, I., Eusébio, I., Mendes, M., Morgado, S., Fonseca, O. (2019) Processo Interno de farmacocinética. Código: CHCB.PI.FARM.30. 1ª Ed. Consultado a 16 de setembro de 2021.
35. Ordem dos Farmacêuticos. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar. Farmacovigilância, página 43. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpvh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5adoc17.pdf Consultado a 17 de setembro de 2021
36. Ordem dos Farmacêuticos. Artigos. Medicamentos sujeitos a monitorização adicional. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/medicamentos-sujeitos-a-monitorizacao-adicional/> . Consultado a 23 de setembro de 2021.

37. Fonseca, O., Morgado, S., Mendes, M., Eusébio, I. (2018) Processo interno de ensaios clínicos. Código: CHCB.PI.FARM.3. 4^a Ed. Consultado a 11 de outubro de 2021.
38. Duarte, R., Morgado, M., Morgado, S. e Fonseca, M.O. (2019) Processo interno de informação de medicamentos. Código: CHCB.PI.FARM.06, 1^a Ed. Consultado a 23 de setembro de 2021.
39. The Joint Commission International (2020) Padrões de Acreditação da *Joint Commission International* para Hospitais, 7^a edição. Consultado a 24 de setembro de 2021.
40. Conselho de Administração (2017) Política da Qualidade. Código: CHCB.PL.CHCB.03, 6^a Ed. Consultado a 24 de setembro de 2021.

Capítulo III - Experiência Profissionalizante em Farmácia Comunitária: Farmácia Lusitana de Cacia, Aveiro

1. Introdução

A Farmácia Comunitária é a área das Ciências Farmacêuticas com mais história. Em Portugal, existem farmacêuticos desde 1449, outrora conhecidos por boticários. Depois de décadas de evolução da profissão, o atual farmacêutico comunitário rege-se pelo seu conhecimento técnico-científico sobre o medicamento, servindo a comunidade, em prol da sua literacia e prestação de cuidados. Desta forma, garante-se não só a acessibilidade do medicamento à população em geral, como a equidade na prestação dos cuidados de saúde de qualidade a todos os cidadãos ¹. Hoje em dia, o farmacêutico é um profissional de saúde cada vez mais próximo da comunidade que, como será possível compreender por este relatório, diariamente põe em prática as suas múltiplas competências.

Toda esta dinâmica que tem pautado as atividades inerentes à Farmácia Comunitária conduziu à necessidade de regulamentar o regime jurídico das farmácias de oficina. Assim, em 2007, é redigido e aprovado o Decreto-Lei nº 307/2007 ², onde se estabelece um quadro global de enquadramento do setor. Para além deste documento, a legislação farmacêutica conta ainda com o contributo de três outras entidades: a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.), a Ordem dos Farmacêuticos (OF) e a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). O INFARMED, I.P. tem por missão regular e supervisionar os setores dos medicamentos de uso humano e produtos de saúde, segundo padrões de proteção da saúde pública, garantindo assim o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos e produtos de saúde de qualidade, eficazes e seguros ³. Cabe à OF colaborar na definição e execução da política de saúde em cooperação com o Estado, defender a dignidade da profissão farmacêutica e fomentar e defender os interesses da mesma, exercendo a sua ação nos domínios social, científico, cultural, deontológico, profissional e económico ⁴. Enquanto autoridade sanitária veterinária nacional, a DGAV tem por missão a definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar e de proteção e sanidade animal e vegetal ⁵, regulamentando os suplementos alimentares e medicamentos de uso veterinário.

Com o objetivo de se formarem farmacêuticos comunitários de qualidade, dotados de uma conduta ética e profissional exemplar e que consigam ser uma resposta à multiplicidade de atividades da área, a experiência profissionalizante é, sem dúvida, uma

oportunidade única de integrar o mercado de trabalho e, simultaneamente, colocar em prática os conhecimentos teórico-práticos, adquirindo ainda outros igualmente importantes. O estágio curricular de Farmácia Comunitária, enquadrado na unidade curricular “Estágio”, no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas decorreu no período compreendido entre 2 de novembro de 2021 e 28 de janeiro de 2022, na Farmácia Lusitana, situada na freguesia de Cacia, em Aveiro. O presente relatório visa abordar os principais aspetos gerais referentes à farmácia comunitária, farmacêutico e suas principais tarefas neste contexto, dando ainda a conhecer a minha experiência prática durante esta experiência profissionalizante.

2. Enquadramento e Organização da Farmácia

A Farmácia Lusitana localiza-se em Cacia, uma vila conhecida por ser tipicamente uma zona rural, mas também industrializada. Por esta razão, a população que recorre a esta farmácia é muito diversificada. Este estabelecimento é frequentado por muitos idosos, mas também profissionais que, mesmo não habitando na freguesia, recorrem à farmácia em períodos de passagem para o local de trabalho. Além disso, a farmácia fica situada na avenida principal da vila, junto a outras zonas de socialização e muito perto de algumas escolas primárias e de 2º e 3º ciclos e da Unidade de Saúde Familiar (USF) Salinas, o que permite que ainda seja um local que acolhe crianças, alguns adolescentes e doentes que são reencaminhados pela USF. Compreende-se que, tratando-se de uma farmácia de carácter familiar, dê primazia à fidelização dos clientes, melhorando constantemente o seu atendimento. Neste estabelecimento, o utente está sempre em primeiro lugar. Para além disso, fomenta-se a ideia de que a farmácia não é somente um espaço que procura dar resposta aos doentes, mas também um lugar onde se cultiva a prevenção da saúde e bem-estar, em prol da (in)formação da comunidade ⁶.

A Farmácia Lusitana está aberta ao público de segunda-feira a sexta-feira, entre as 09h e as 20h e aos sábados das 09h às 19h, sendo que não se encontra incluída na lista de farmácia municipais passíveis de exercer serviços noturnos.

2.1. Recursos humanos

Os recursos humanos de qualquer estabelecimento e/ou empresa são um dos fatores distintivos da mesma, ainda para mais num local onde a proximidade, empatia e disponibilidade são as diretrizes base do acolhimento ao utente. O grupo de profissionais da Farmácia Lusitana caracteriza-se pelo seu espírito de equipa e interajuda, proatividade regida pelas boas práticas da profissão e conduta de respeito para com o próximo – qualidades que transparecem na forma de acolher o utente ou outros colegas

de profissão, como os Delegados de Informação Médica. Este coeso e exemplar grupo é composto por diferentes colaboradores, nomeadamente:

- Diretora técnica e proprietária: Dr.^a Eneida Azevedo;
- Diretor financeiro: Dr. Alexandre Azevedo;
- Administrativo financeiro: João Azevedo;
- Farmacêutica Adjunta Substituta (tutora do estágio): Dr.^a Mariana Ribeiro;
- Farmacêutica Adjunta: Dr.^a Alexandra Maia;
- Farmacêutico: Dr. Ricardo Resende;
- Técnicos de farmácia: Cecília Carreira, Emídio Silva, Maria José Figueiredo e Patrícia Correia;
- Técnica Auxiliar de Farmácia: Celine Cruz;
- Podologista (*): Dr.^a Maria Raquel Silva;
- Nutricionista (*): Dr.^a Joana Carvalho;
- Técnicas de limpeza (*): Maria Eneida Branca.

As colaboradoras com função referente à prestação de serviços pontuais encontram-se identificadas com um asterisco (*).

2.1.1. Responsabilidades e funções

De acordo com o artigo vigésimo primeiro do capítulo III do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, entre outras funções, compete de forma especial ao diretor técnico: assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia; garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos; promover o uso racional do medicamento; assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) só são dispensados aos utentes que, não podendo apresentar a mesma, se devem a casos de força maior, devidamente justificados; salvaguardar que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação; certificar-se que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança; assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos; zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene; verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica; responsabilizar-se pelo cumprimento dos princípios e deveres previstos na legislação reguladora da atividade farmacêutica ². Face a esta diretrizes, a Dr.^a Eneida Azevedo, como diretora técnica e proprietária é responsável por todos os atos farmacêuticos e gestão estratégica e operacional relacionada com o estabelecimento ⁶.

Na ausência da diretora técnica, a farmacêutica adjunta substituta da Farmácia Lusitana, Dr.^a Mariana Ribeiro, é a pessoa encarregue de promover o cumprimento das regras de dispensa de medicamentos e outros produtos. Para além disso, perante este cargo, é

ainda responsável pelo arquivo da legislação em vigor, atividades associadas ao laboratório, calibração dos equipamentos (nomeadamente sondas e balanças), arquivo do registo de sondas e gestão operacional dos colaboradores. Relativamente ao laboratório da farmácia, esta profissional de saúde está incumbida de verificar a preparação de manipulados, ficha de preparação dos mesmos e sua rúbrica, certificando-se do correto preenchimento da ficha técnica das matérias-primas e validades das mesmas ⁶. Esta farmacêutica gere ainda a formação permanente dos colaboradores e os aspetos relativos ao cartão das farmácias portuguesas – o cartão «Saúda».

No geral, toda a equipa deve zelar pela saúde e o bem-estar do utente, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. Qualquer farmacêutico da equipa tem como função atender e aconselhar adequadamente todos os utentes, conferir receituário e realizar todas as tarefas de *backoffice* necessárias ⁶. Existem ainda atividades especificamente restritas a este profissional, como o contacto com outros profissionais de saúde, o controlo de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) e a gestão de reclamações ⁷.

2.2. Espaço físico

2.2.1. Espaço físico exterior

Segundo os artigos vigésimo sétimo e vigésimo oitavo do capítulo IV do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, posteriormente alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de agosto, qualquer estabelecimento que se intitule como farmácia tem imperativamente dois sinais exteriores reconhecíveis: o vocábulo «farmácia» e o símbolo «cruz verde», ambos dependentes de aprovação pelo INFARMED, I.P. Aquando de um turno noturno, os dois elementos têm ainda de estar iluminados. Estes dois sinais visualmente destacados permitem que qualquer pessoa identifique rapidamente este estabelecimento, mesmo não conhecendo a zona. Para além destes dois componentes exteriores, a farmácia deve ainda divulgar de forma visível algumas informações relevantes, nomeadamente o nome do diretor técnico, o horário de funcionamento, as escalas de turnos das farmácias municipais e a existência de um livro de reclamações ². Na Farmácia Lusitana todos os itens da legislação supracitados são respeitados.

2.2.2. Espaço físico interior

A estrutura do espaço interior da farmácia também se encontra legislada. De acordo com o mesmo Decreto-Lei, as farmácias devem dispor de instalações adequadas que garantam a segurança, conservação e preparação dos medicamentos, assim como a acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes e da respetiva equipa de trabalho².

A Farmácia Lusitana dispõe de duas entradas – uma de vidro transparente, convidativa e destinada aos utentes; outra de carácter mais discreto, opaca e reservada à equipa da farmácia, bem como a cargas e descargas de mercadoria. A primeira entrada é ampla e adequada a pessoas de mobilidade reduzida. Visualmente, esta farmácia pauta-se por uma estética simples, moderna e de cores claras, transmitindo a sua conduta profissional, de confiança e disponibilidade de acolhimento.

Tal como a legislação assim o exige, a Farmácia Lusitana dispõe de divisões de carácter obrigatório, como a sala de atendimento ao público, armazém, laboratório e instalações sanitárias². Genericamente, pode dividir-se este estabelecimento em duas grandes áreas: a zona destinada a todos os serviços que envolvam o público e a parte apenas reservada aos profissionais da farmácia.

A primeira, destinada ao público, engloba a área de espera e atendimento geral e uma sala de atendimento do utente.

O amplo espaço destinado ao atendimento geral dispõe de alguns lineares acessíveis aos utentes e referentes a: alimentação infantil (nomeadamente, acessórios e diferentes tipos de oferta de nutrição para bebé); dermocosmética (com linear específico para peles atópicas); cosmética; cuidados de homem; higiene e cuidados capilares; tratamentos capilares; higiene e cuidado oral; produtos de ortopedia, geriatria, lesões desportivas e/ou ajudas técnicas; e linear com os produtos e respetivos pontos referentes ao cartão «Saúda». No centro deste amplo espaço há uma máquina automática para medições antropométricas (altura e peso), tensão arterial e pulsação cardíaca. Com disposição variável ainda se podem realçar os armários destinados à perfumaria da IAP Pharma®, preservativos da marca Durex®, produtos dietéticos para alimentação especial da Nestlé® – gama Resource® e Meritene®, o expositor da Uργο®, as tisanas biológicas da Tilman Biolys®, a secção de aromoterapia da Puresentiel® e o espaço reservado a rebuçados medicinais Kaiser®. À vista e alcance da população também se encontra o contentor da VALORMED. Periodicamente e consoante as campanhas promocionais ainda se recorre a alguns expositores móveis apelativos e adequadamente decorados.

Neste espaço, como em qualquer estabelecimento público fechado, é atualmente obrigatório o uso de máscara. Existem cinco balcões de atendimento, todos eles delimitados por acrílicos e desinfetados entre o atendimento de diferentes utentes. À vista da população e por detrás destes balcões estão ainda mais lineares com produtos de saúde e dispositivos médicos relativos a pés e pernas, músculos e articulações, piolhos e lêndeas, higiene e cuidados capilares, sistema imunitário, gripes e constipações, suplementos alimentares e medicamentos de uso veterinário. Por baixo destes lineares encontram-se algumas gavetas com medicação não sujeita a receita médica (MNSRM) e

dispositivos médicos (DM) que, por serem frequentemente solicitados, se encontram mais próximos da zona de atendimento.

A sala privativa de atendimento do utente pode dividir-se em duas zonas distintas, através de uma porta deslizante. A primeira zona, contígua à área geral de atendimento é utilizada para atendimentos particulares, administração de injetáveis e determinação de alguns parâmetros bioquímicos. Por esta razão, dispõe de cadeiras, utensílios e equipamento necessários para as determinações bioquímicas e alguns materiais de primeiros socorros. A sala adjacente é ligeiramente mais ampla e dispõem de alguns inaladores para exemplificação de técnicas de utilização e uma maca, uma secretária e cadeiras. Nesta realizam-se as consultas quinzenais de podologia e nutrição, os rastreios auditivos mensais e as diversas formações dirigidas à equipa da farmácia.

A segunda grande área, de passagem restrita e que dá acesso à segunda entrada da farmácia é composta por: corredor adjacente à sala de atendimento do utente e à área de trás dos balcões de atendimento; armazém para receção, gestão e organização das encomendas; gabinete da direção técnica; laboratório para a preparação pontual de manipulados; WC; e cave com área destinada a aprovisionamento de produtos de apoio ao armazém do piso superior, zona de cacifos e espaço de alimentação da equipa.

O corredor supracitado contém um armário de gavetas deslizantes onde se encontra a maioria da medicação, ordenada alfabeticamente, por marcas e/ou genéricos e disposta segundo a metodologia *first in – first out* (FIFO) ou *first expire – first out* (FEFO). Por uma questão de praticidade, a medicação está dividida por forma farmacêutica, havendo por isso secções próprias e devidamente identificadas para os xaropes, ampolas, colutórios, colírios e pomadas oftálmicas, medicação destinada a aplicar nos ouvidos e própria do aparelho respiratório (como dispositivos de inalação e *sprays* nasais), pomadas e outras apresentações semissólidas, medicação de uso externo e de administração vaginal, retal e injetável. Os antibióticos, assim como os MEP também se encontram devidamente separados e identificados. Neste corredor, ainda existe um frigorífico destinado à medicação própria de frio por forma a garantir a sua estabilidade e integridade, como acontece no caso das vacinas e canetas de insulina. Há uma estante com alguns dos suplementos que não se encontram expostos no exterior e uma zona de alerta para medicação que irá expirar dentro dos dois próximos meses. Os produtos de saúde previamente encomendados e reservados são colocados também neste corredor, num armário próprio ordenado alfabeticamente. Nesta zona de passagem há ainda uma secretária onde se guardam de forma organizada as receitas manuais rececionadas e os documentos relativos a vendas associadas a organismos e portarias específicas. Há um computador onde se encontra disponível o programa Sifarma 2000® por forma a que, qualquer profissional, perante uma dúvida de *stock* (por exemplo) o consulte. É também

aqui que, entre outras coisas, se encontra afixada informação relevante associada a novos produtos da farmácia ou a lembretes sobre as campanhas promocionais em decurso. O armazém dá acesso direto à entrada de passagem restrita e anteriormente referida. É a zona de receção, organização, aprovisionamento e armazenamento dos diferentes produtos de saúde, contendo sobretudo a mercadoria que chega em grandes quantidades. Logo junto à porta de acesso restrito existe uma área própria para os caixotes vazios e notas de devoluções relativos aos quatro principais fornecedores. Também é nesta zona que se colocam os contentores de VALORMED previamente cheios e etiquetados. Perto da bancada de receção e organização das encomendas que dispõe de um computador com o programa Sifarma 2000[®], há um retângulo central delimitado no chão - local onde todas as encomendas rececionadas ficam a aguardar a sua gestão. À volta de todo o armazém há armários destinados ao aprovisionamento da medicação excedente. Alguns desses armários são relativos aos medicamentos genéricos dos principais laboratórios com que a farmácia tem parceria. Os restantes medicamentos e/ou produtos de saúde dividem-se por forma farmacêutica, respeitando as secções já mencionadas nas gavetas deslizantes do armário do corredor descrito.

2.3. Recursos informáticos

A Farmácia Lusitana recorre a dois sistemas informáticos desenvolvidos pela Glintt[®] – *Global Intelligence Technologies*: o *software* mais antigo Sifarma 2000[®] e o mais recente intitulado Sifarma[®]. O Sifarma 2000[®] está desenhado para acompanhar todo o circuito do medicamento, incluindo o atendimento, a gestão e receção de encomendas e a gestão de utentes, produtos e documentos de faturação. Por sua vez, o novo módulo de atendimento Sifarma[®], apesar de mais intuitivo e moderno, ainda carece de algumas funcionalidades. Ainda assim, ambas as plataformas proporcionam informação científica relevante sobre os produtos, nomeadamente indicações terapêuticas, posologias, doses, contraindicações e interações com outros fármacos – por vezes cruciais de consultar em casos de dúvida, permitindo um seguro e eficiente atendimento. Desta forma, entende-se que o primeiro *software* seja usado para todas as tarefas de *backoffice* e ao segundo é dada a primazia de funcionamento ao balcão, aquando do atendimento ao público. Contudo também o Sifarma 2000[®] é usado nos atendimentos. Por ainda necessitar de certas ferramentas, o recurso ao Sifarma[®] condiciona, por exemplo, vendas suspensas associadas a protocolos específicos ou no caso de se pretender fazer a recolha de um contentor de VALORMED. Não obstante todas estas limitações, a versão mais atualizada deste *software* apresenta algumas importantes vantagens: permite, num só atendimento, integrar pedidos de diferentes pessoas, sejam eles MSRM ou não; possibilita que, perante algum erro ou mudança de pedido, se volte

para trás; e proporciona a separação automática de faturas por utente, melhorando a gestão do processo de atendimento.

O facto de ter de obrigatoriamente contactar com dois sistemas informáticos distintos foi desafiante, mas permitiu que conseguisse explorar e tirar partido das vantagens de cada um no circuito do medicamento, ao longo do estágio.

3. Documentação e (In)formação Científica

A atualidade da informação consultada é um aspeto notoriamente fulcral de qualquer área da ciência, incluindo nas Ciências Farmacêuticas. A farmácia é um espaço onde todos os dias há utentes com questões sobre diversos aspetos da saúde e qualquer atendimento é uma oportunidade de melhoria da literacia, expondo de forma adequada à situação e pessoa, informação clara, atual e fidedigna. Para isso, é importante que o próprio profissional usufrua de uma constante aprendizagem, atualizando periodicamente os seus conhecimentos.

No laboratório da Farmácia Lusitana existe uma secção destinada a documentação basilar para os seus profissionais de saúde, nomeadamente o Formulário Galénico Português e a Farmacopeia Portuguesa, sendo este último documento de carácter obrigatório ². São ainda disponibilizados alguns catálogos de produtos de dermocosmética ou de novas aquisições da farmácia. Sempre que há alterações de, por exemplo, indicações terapêuticas de um dado medicamento ou descontinuação de algum produto, a informação também é claramente transmitida a todos os colaboradores.

Periodicamente, todos os elementos (farmacêuticos, técnicos de farmácia e auxiliares) têm a possibilidade de participar em formações previamente combinadas com algumas das marcas mais usadas pelo público deste estabelecimento.

Durante o meu estágio, consultei a documentação referida anteriormente e participei em formações relativas a alguns produtos da farmácia, como são exemplo: Allergodil® e Allergodil OD®; Dulcolax® e Dulcosoft®/Dulcosoft®DUO; soluções terapêuticas, dermatológicas e sazonais da Tilman®; Milid®; leque de opções e respetivas indicações terapêuticas da Bepanthene®; Levotuss®; Bisolgripal®; e Buscomint®. Foi-me dada a oportunidade de assistir a apresentações sobre três novos produtos adquiridos na farmácia: Utipro® Plus AF, classificado como dispositivo médico e que serve para controlo e tratamento de infeções do trato urinário inferior da mulher por *E. coli* e outras bactérias uropatogénicas; Aspirina® Xpress 500mg, MNSRM para alívio rápido da febre e/ou dores ligeiras e moderadas (cefaleias, dores de costas, pescoço, musculares e de dentes); e Dextazin, um tratamento inovador para fumadores, dada a sua indicação para a cessação tabágica e redução do desejo de nicotina. Num dos aconselhamentos consegui colocar em prática os conhecimentos adquiridos sobre Utipro® Plus AF. Sempre que

necessário, consulte a informação científica disponibilizada pelo próprio Sifarma® e, pontualmente, a base de dados de medicamentos de uso humano Infomed.

4. Medicamentos e outros Produtos de Saúde

A farmácia é cada vez mais um espaço onde, além da vertente terapêutica, se pretende obter respostas de carácter preventivo. Por isso, é um local onde a diversidade de produtos deve ser exímia, plural e adequada às diferentes necessidades do seu público-alvo, promovendo não só a saúde, mas também o bem-estar físico e mental.

O regime jurídico do medicamento encontra-se legislado desde 2006, no denominado Estatuto do Medicamento. Segundo o seu Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, medicamento é toda a substância ou associação de substâncias que possui propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas ⁸. A Farmácia Lusitana apresenta um vasto leque de opções medicamentosas, nomeadamente medicamentos genéricos, homeopáticos, MEP e pontualmente certas preparações officinais e magistrais.

De acordo com o artigo trigésimo terceiro do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, além de medicamentos, a Farmácia Lusitana também disponibiliza outros produtos de saúde, como os da categoria de dermocosmética, cosmética e higiene, dietéticos para alimentação especial ou infantil, alguns fitoterapêuticos e produtos de suplementação nutricional, produtos para uso veterinário e dispositivos médicos ⁹. Em resposta às exigências de dispositivos de proteção individual e de rastreio associados ao contexto pandémico, também passou a ser um espaço onde frequentemente se disponibilizam informações e material específico, como máscaras, luvas, álcool gel e autotestes para deteção do vírus SARS-CoV-2.

5. Aprovisionamento e Armazenamento

No contexto da farmácia comunitária, uma importante parte do circuito do medicamento acontece em *backoffice*, através da seleção, aquisição, receção, aprovisionamento e armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde. Toda a sua gestão é determinante para que estes produtos estejam disponíveis para o utente, não descuidando a qualidade das suas condições e, assim, garantindo a sua eficácia e objetivo de utilização. A primeira fase do meu estágio foi passada no armazém, contactando com esta dimensão mais discreta das farmácias comunitárias, mas imprescindível ao seu bom funcionamento. Para tal, colaborei nas tarefas diárias executadas pela técnica auxiliar de

farmácia, criando, rececionando e conferindo encomendas que posteriormente aprovisionava, garantindo as condições de armazenamento. Também tive oportunidade de proceder a uma devolução e à marcação de preços. No início do mês de dezembro, auxiliei na contagem mensal de *stocks* e controlo dos seus prazos de validade. Penso que o facto de ter iniciado o estágio “de dentro para fora” me fez ter uma noção mais clara, crítica e consciente dos produtos e suas precauções, conduzindo a uma postura mais responsável e cuidada aquando dos atendimentos ao público.

5.1. Critérios de seleção de fornecedores e de aquisição dos diferentes medicamentos e produtos de saúde

Segundo o artigo trigésimo quarto do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, os medicamentos só podem ser adquiridos a fabricantes e distribuidores grossistas autorizados pelo INFARMED, I.P. ². Os principais fornecedores da Farmácia Lusitana são: *Alliance Healthcare*, S.A.; *Cooprofar Farmácia* - Cooperativa dos Proprietários de Farmácia; *Empifarma* – Produtos Farmacêuticos, S.A. e *OCP Portugal* – Produtos Farmacêuticos, S.A.

A seleção dos fornecedores depende de alguns critérios definidos pela farmácia, tais como: fatores comerciais – incluindo as melhores condições de pagamento, o preço de venda à farmácia (PVF), as bonificações, descontos e prazos de pagamento; mas também tem em consideração outras razões, como o facto de apresentarem um menor tempo de entrega, a garantia de condições de um transporte seguro e de qualidade e a facilidade na resolução de problemas (nomeadamente em casos de devolução ou pedido urgentes, por exemplo). Este último motivo é particularmente importante em situações de urgência. O facto de um dos fornecedores principais coabitar na mesma freguesia da farmácia é algo vantajoso, uma vez que, em última instância, um elemento da equipa pode deslocar-se às instalações da *Cooprofar*, resolvendo de forma célere algum eventual problema de foro iminente.

Como já foi mencionado, existe uma quota-parte da medicação rececionada no armazém que provém de laboratórios com que a farmácia possuiu parceria, nomeadamente: Alter Genéricos; Farnoz - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.; Generis® Farmacêutica, S.A.; Krka Farmacêutica; Mylan; Technigen, S.A; ToLife – Produtos Farmacêuticos, S.A.; e Zentiva Group. As parcerias e compras diretas aos laboratórios têm uma regularidade mensal e acabam por ser economicamente favoráveis em casos de medicação com elevada rotatividade de venda na farmácia. Um exemplo de gama de produto que justifica estas encomendas diretas aos laboratórios é a dos medicamentos genéricos.

Ocasionalmente, há também necessidade de fazer algumas solicitações a outros tipos de distribuidores, sobretudo em casos de medicamentos homeopáticos ou produtos de dermocosmética e ortopedia.

A necessidade, rotatividade e sazonalidade dos medicamentos e produtos de saúde são os três principais critérios de aquisição. Os dois primeiros pontos são perceptíveis pela análise do número de vendas e respetivas quantidades de *stock* previamente definidas. Na sua ficha técnica, todos os produtos de elevada rotatividade na farmácia têm definidos os *stocks* mínimo e máximo. A partir do momento que o produto existente se encontra abaixo do *stock* mínimo surge a necessidade de adquirir mais quantidade do mesmo e, assim, proceder a uma encomenda. A sazonalidade também é um aspeto importante, porque, consoante a época do ano podem existir determinadas carências temporárias que precisam de ser supridas – como acontece com a maior procura de protetores solares no verão, antigripais no inverno e antialérgicos na primavera, por exemplo. Para além destes três aspetos-chave, há ainda que considerar as condições de compra como um importante fator a ter em conta aquando da aquisição de um determinado produto.

5.2. Gestão e receção de encomendas

O processo de aquisição é indissociável do processo de gestão de encomendas. Na Farmácia Lusitana, diariamente assegura-se a otimização da gestão de pedidos, procedendo a duas encomendas diárias – uma enviada, no máximo, até às 13h e outra, no limite, até às 19h, respeitando as quebras de *stocks*. Este processo é executado no Sifarma 2000®, no menu destinada à “Gestão de Encomendas”. Quando se gera a encomenda diária, a mesma é automaticamente abrangida pelos produtos cujo *stock* esteja inferior ao mínimo admitido. Todavia, o operador pode e deve ainda consultar e inferir criticamente sobre a necessidade de incluir ou retirar outros pedidos manualmente, face aos tais critérios de aquisição supracitados: necessidade, rotatividade e sazonalidade. As encomendas solicitadas no período da manhã chegam no mesmo dia, durante a tarde. Por sua vez, os pedidos efetuados no período da tarde são rececionados durante a manhã do dia seguinte.

Além das encomendas diárias, ainda se podem fazer encomendas manuais ou instantâneas. As encomendas manuais incluem as que são feitas via telefónica. As instantâneas são efetuadas ao balcão, durante um determinado atendimento, utilizando a ferramenta própria para o efeito, no Sifarma®. Num dos computadores do balcão de atendimento, quando não é possível solicitar encomendas instantâneas por falta de disponibilidade de certos produtos nos armazéns dos fornecedores, recorre-se a uma outra plataforma informática para consulta de *stock* em armazém – o *gadget Cooprofar Medlog*. Tanto as encomendas manuais como as instantâneas estão muitas vezes

associadas a pedidos excepcionais e de produtos não comumente presentes em armazém.

O novo módulo de atendimento ainda possibilita efetuar encomendas de certos produtos através da “Via Verde do Medicamento”. Esta é uma estratégia de encomenda restrita, apenas possível em alguns casos, nomeadamente MSRM (como Symbicort® 160/4,5µg/dose e Risperdal Consta® 37,5mg/2mL) com obrigatoriedade de disponibilidade, dada a sua importância terapêutica. Segundo a Circular Informativa N.º 019/CD/100.20.200, este projeto implementado em 2015 trata-se de uma via excepcional de aquisição de determinados medicamentos que pode ser ativada quando a farmácia não tem *stock* do medicamento pretendido e o utente apresenta em sua posse uma receita do mesmo ¹⁰.

Aquando da receção das encomendas, as caixas com os produtos enviados pelos fornecedores são colocadas num espaço próprio do armazém. As caixas de cada um dos fornecedores são visualmente diferentes (cor e/ou tampa da caixa distinta). Exteriormente, cada caixa transporta uma folha com código de barras, identificação da farmácia, número da caixa e a indicação do número total de caixas da encomenda: 1/2 ou 2/2, por exemplo, quando são duas caixas. No seu interior, por cima da medicação ou dos outros produtos de saúde, existe uma fatura ou guia de remessa onde, entre outras informações, figuram os dados da farmácia e do fornecedor, um código bidimensional, o número da fatura e a discriminação dos diferentes produtos com a informação da caixa em que os mesmos se encontram e os valores referentes às suas quantidades (solicitada e enviada), PVF, preço de venda ao público (PVP), descontos e o valor do imposto sobre o valor acrescentado (IVA). Para cada produto está ainda associado o Código Nacional do Produto (CNP). No caso dos produtos de frio, estes são enviados nas mesmas condições, embora com o cuidado acrescido de serem colocados em pequenas embalagens termoacumuladoras. Para minimizar as diferenças de temperaturas destes produtos, mantêm-se os mesmos selados até ao momento da sua receção no sistema e, logo de seguida, são devidamente armazenados no frigorífico.

O processo de receção e conferência das encomendas diárias é executado no *software* Sifarma 2000®, no menu destinado à “Receção de Encomendas”. As encomendas diárias podem ser conferidas separadamente ou de forma agrupada. O processo informatizado de receção inicia-se ao selecionar a encomenda. Depois de aberta a página relativa a esse pedido, passa-se o código bidimensional da fatura no leitor e insere-se o valor monetário final descrito na fatura. Posteriormente, produto a produto, passa-se o código bidimensional do mesmo ou digita-se o CNP. Após a seleção do produto, verifica-se se o mesmo corresponde ao que fora informaticamente selecionado e confere-se a sua quantidade, PVP e data de validade. A data de validade apresentada corresponde sempre

à da embalagem ou lote de embalagens cujo período para expirar seja o mais breve. Quando se faz esta conferência produto a produto, é ainda importante certificar-se que todos eles se encontram em boas condições de conservação, sem sinais de qualquer tipo de dano. Após proceder desta forma para todos os produtos, organiza-se a lista informática por ordem alfabética e, comparando com a fatura, confrontam-se os PVF, mudando sempre que necessário, por forma a ficarem concordantes com os da guia de remessa. Para os medicamentos sem preço impresso na cartonagem (PIC), é importante nesta fase que se salvaguardem os seus IVA, conferindo se as margens de preço se encontram dentro dos intervalos legalmente estipulados. Se, no fim deste processo, o valor total não for coincidente com o valor inicialmente inserido e que se encontra na guia de remessa, é imperativo detetar a fonte de erro e/ou motivo de desvio de valor. Quando tal ocorre, é porque, normalmente, ou não se deu entrada da quantidade correta de produtos ou houve algum engano ao digitar algum preço. Findada a receção e conferência da encomenda, podem-se imprimir as etiquetas para os produtos sem PIC, rubricar a fatura e arquivar o documento original da mesma na pasta do respetivo fornecedor. As etiquetas impressas incluem o nome e CNP do produto, PVP e valor do IVA aplicado e são colocadas em zona estratégica, não ocultando qualquer tipo de informação relevante que conste na cartonagem, nomeadamente o prazo de validade. O processo de conferência de encomendas é uma etapa de muita responsabilidade, exigindo uma postura atenta e crítica através da qual é possível (sempre que necessário) atualizar o *stock* existente, corrigir preços e retificar prazos de validade.

5.3. Devoluções

Pontualmente, durante o processo de receção e conferência de uma encomenda, detetam-se produtos que por várias razões podem ter de ser devolvidos. As devoluções justificam-se quando o prazo de validade se encontra a caducar, o produto está visivelmente danificado ou devido a determinados enganos, nomeadamente casos em que o produto não foi encomendado, a quantidade enviada excede a solicitada ou há permuta de pedidos entre farmácias.

No *software* Sifarma®, na secção “Encomendas”, acedendo ao painel relativo a “Gestão de Devoluções”, cria-se um pedido para reenvio do produto. Quando se procede a uma devolução, começa-se por identificar o produto, passando o seu código. Depois identifica-se o fornecedor, data e motivo da devolução e digita-se a quantidade a devolver. A nota de devolução contem o código da Autoridade Tributária e é gerada em triplicado. Os documentos original e duplicado são assinados, carimbados e enviados para o fornecedor, juntamente com os produtos. O documento triplicado é arquivado em *dossier* próprio para o efeito, permanecendo na farmácia.

Segundo as diretrizes da legislação referidas no artigo trigésimo quarto do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, os medicamentos ou produtos de saúde que aguardem devolução ao fornecedor ou o seu encaminhamento para destruição devem estar devidamente identificados e segregados dos restantes produtos ². Na Farmácia Lusitana, as notas de devolução e respetivos pedidos são colocados em espaço próprio, junto à zona de reenvio de caixas vazias de anteriores encomendas, separados por fornecedores.

5.4. Marcação de preços

Os medicamentos de uso humano podem ser sujeitos a um regime de preços máximos e ou preços notificados, sendo que o seu PVP é fixado pela entidade responsável por estes produtos, o INFARMED, I.P. O PVP é composto pelo preço de venda ao armazenista (PVA), pelas margens de comercialização dos distribuidores grossista e retalhista, pela taxa sobre a comercialização dos medicamentos e pelo IVA ¹¹. Devido a estes restritos critérios, o PVP dos MSRM (comparticipáveis ou não) praticados pelas farmácias comunitárias não é variável e vem obrigatoriamente impresso na cartonagem como PIC. A revisão dos preços máximos admitidos é normalmente anual e procede-se comparando os preços praticados nos países de referência da União Europeia ¹¹.

Contrariamente, os medicamentos e produtos de saúde de venda livre não têm PIC. Estes incluem MNSRM ou outros produtos com determinadas condições. Durante a análise da encomenda, os seus preços são cuidadosamente conferidos e ajustados às políticas internas da farmácia, consoante os PVP a que a concorrência recorre, a margem de lucro para a farmácia e a taxa de IVA imposta. Quando o produto tem uma taxa de IVA de 6%, a margem de comercialização não pode exceder os 25%. Por sua vez, no caso dos produtos com taxa de IVA de 23%, a margem de comercialização máxima é de 29%.

5.5. Armazenamento e controlo de parâmetros

O organizado e eficaz armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde culmina numa boa rotatividade de *stock* e reduz as perdas por expiração do prazo de validade ou a deterioração do material.

Com já fora mencionado, na Farmácia Lusitana os produtos são ordenados em diferentes espaços da zona de atendimento, corredor de circulação e armazém, consoante a sazonalidade e natureza do produto. Não obstante os diferentes pontos geográficos, todos os medicamentos ou outros produtos são ordenados alfabeticamente, da menor para a maior dosagem e respeitando os seus prazos de validade, ao acondicionar sob a lógica FIFO e/ou FEFO.

A natureza do produto (MSRM ou MNSRM) tem implicações na sua localização. Os MSRM são obrigatoriamente aprovacionados numa área reservada aos profissionais da farmácia. Devido ao seu criterioso controlo, os MEP são acondicionados numa gaveta própria, distinta dos demais. No espaço reservado ao atendimento, os MNSRM podem ser expostos em zonas de alcance visual do público. Muitas vezes, estes estão até estrategicamente posicionados, utilizando metodologias de criação e satisfação de necessidades em produtos sazonais e, assim, garantindo a sua fácil e cómoda acessibilidade pelo utente. Como o meu estágio ocorreu durante o período de outono e inverno, os produtos desta natureza que estiveram em destaque foram os de auxílio à queda capilar, de perfumaria, cremes de mãos, hidratantes labiais e suplementos alimentares de desintoxicação de gorduras, após as festividades.

De forma transversal a todo estabelecimento, as condições de estabilidade da farmácia (temperatura, humidade e luminosidade) são deveras importantes. Por forma a certificar-se que todos os produtos de saúde são mantidos sob condições adequadas, utilizam-se higrómetros – sondas de medição de temperatura e humidade, cujos relatórios de valores são mensalmente analisados, rubricados e arquivados pela farmacêutica adjunta substituta. Existem quatro sondas: uma no armazém, outra numa das gavetas deslizantes do principal armário usado para aprovacionamento de medicação, no frigorífico e ainda numa das gavetas junto à zona de atendimento. A humidade relativa fora do frigorífico deve ser inferior ou igual a 60%. As temperaturas admitidas variam consoante o local – no frigorífico devem variar entre 1°C e 8°C e, fora do mesmo, o intervalo deve estar entre 9°C e 25°C.

5.6. Controlo de prazos de validade

Na Farmácia Lusitana, até ao dia oito de cada mês, é feito um inventário com contagem física de *stocks* e controlo de validades dos mesmos. Recorrendo ao menu “Produtos” do Sifarma 2000®, é possível gerar uma lista da contagem informática dos *stocks* de produtos cuja validade caduca nos próximos três meses.

A contagem de *stocks* é feita para todas as grandes quantidades de medicamentos e produtos de saúde, incluindo MEP, medicamentos homeopáticos e produtos de parafarmácia e veterinária. Por vezes, durante a contagem, ocorrem alguns desvios que são prontamente retificados. Contudo, há uma classe de medicamentos onde as contagens têm de imperativamente ser sempre coerentes – os MEP.

Os produtos que expiram no mês seguinte são colocados à parte para serem devolvidos e os que têm até três meses de validade são colocados num expositor próprio, por forma a garantir-se o seu célere escoamento.

Após toda a conferência de *stocks* e validades, é necessário retificar os dados informáticos não conformes, atualizando a listagem e assim, automaticamente, também a informação associada à ficha de cada produto.

No início do mês de dezembro, tive oportunidade de auxiliar a técnica de farmácia responsável por esta tarefa, o que me permitiu reconhecer o quão oportuna esta atividade é para a eficiência do circuito do medicamento, promovendo a utilização dos produtos em tempo útil e, assim, diminuindo o impacto económico e ambiental da sua inutilidade.

6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

Citando o novo Código Deontológico da OF publicado em dezembro de 2021, o farmacêutico “tem como principal dever contribuir para a saúde e o bem-estar da pessoa em geral e, em particular, no contexto de saúde, 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, efetividade e segurança”. As atuais atividades abrangidas pela profissão farmacêutica têm de se orientar pelos princípios fundamentais da bioética, atendendo aos princípios do bem-comum, da não maleficência e beneficência, honestidade e integridade, igualdade, justiça, solidariedade e sigilo profissional ¹².

Esta conduta é particularmente importante num farmacêutico comunitário, uma vez que é transmitida através da recorrente interação do profissional com o utente, ajustando a postura e linguagem ao seu nível sociocultural. Através da confiança que os utentes depositam no(a) seu(sua) farmacêutico(a), este profissional tem o direito e dever de lhe prestar toda a informação, verbal e escrita, relativamente à medicação, posologia, modo de administração, efeitos adversos e especiais cuidados, nomeadamente relativos à sua conservação no domicílio. O meu contacto com os utentes da Farmácia Lusitana começou ao acompanhar atendimentos feitos pelos seus farmacêuticos. Através do exemplo desenvolvi estratégias de comunicação que mais tarde coloquei em prática, aquando dos atendimentos que fiz autonomamente.

Neste contexto da interação tridimensional farmacêutico-utente-medicamento, importa ainda realçar os princípios da farmacovigilância, reportados nas boas práticas farmacêuticas da farmácia comunitária. Esta importante atividade de saúde pública permite o seguimento de possíveis efeitos adversos dos medicamentos, apelando à identificação e notificação de reações adversas do medicamento por parte do farmacêutico ao Sistema Nacional de Farmacovigilância ¹³. No decorrer do meu estágio curricular não contactei com nenhum caso que carecesse deste encaminhamento.

O farmacêutico é igualmente encarregue por providenciar o correto reencaminhamento dos medicamentos fora de uso, tendo um papel proativo na gestão de resíduos, dando exemplo de responsabilidade ambiental.

Na Farmácia Lusitana, os medicamentos fora de uso são acondicionados em contentores geridos pela VALORMED, uma sociedade sem fins lucrativos que, através da sua implementação em todo o território nacional, potenciou um sistema autónomo de recolha e tratamento dos resíduos farmacológicos. Assim, fomenta-se um processo de recolha e tratamento seguros que contribuem para a preservação do ambiente e proteção da saúde pública ¹⁴.

Quando os contentores se encontram cheios, cabe ao farmacêutico proceder à sua correta recolha e selagem. Tirando partido do programa Sifarma 2000[®], o farmacêutico digita o código associado ao contentor em questão e escolhe um distribuidor que ficará responsável pela sua recolha. O comprovativo emitido é anexado ao mesmo e rubricado. Depois, os contentores são entregues aos fornecedores que os transportam para as suas instalações. Posteriormente, os mesmos são enviados para um centro de triagem, seguindo, por conseguinte, para reciclagem ou incineração.

7. Dispensa de Medicamentos

A dispensa de medicamentos é uma tarefa complexa e multifatorial, associada a um elevado grau de responsabilidade. É através de um bom atendimento que se colmatam todos os aspetos que possam colocar em causa a correta utilização do medicamento, contribuindo para a prevenção, identificação e resolução dos problemas associados à farmacoterapia. Quando se fala em dispensa de medicamentos, a mesma pressupõe um aconselhamento adequado ao tipo de atendimento e utente.

Na Farmácia Lusitana, quando estive autonomamente ao balcão tive oportunidade de dispensar diversos medicamentos, nomeadamente MSRM, MNSRM, MEP e medicamentos genéricos, adaptando o meu comportamento às circunstâncias. Desta forma, consegui contactar com diferentes géneros de receituário e, sempre que necessário, aconselhar o utente com rigor científico. Mesmo em casos de dispensa de medicação habitual, fomentei a revisão da medicação, relembrando sobretudo os aspetos de posologia e modo de administração.

7.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica

Os MSRM são assim designados sempre que possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde do doente, quer sejam ou não usados para o fim a que se destinam ou contenham substâncias cuja atividade ou reações adversas sejam importantes de aprofundar. Incluem-se ainda neste grupo de medicamentos os que são administrados por via parentérica ⁸.

Obrigatoriamente, a prescrição médica inclui o nome da substância ativa sob a forma de denominação comum internacional (DCI), a forma farmacêutica, dosagem, apresentação, quantidade e posologia do medicamento. No entanto, excepcionalmente, podem existir receitas de medicamentos comparticipados com a designação comercial por marca ou por nome do titular de autorização de introdução no mercado em detrimento da DCI. Quando tal acontece, é porque, uma das justificações fundamenta a exceção: (1) não existe medicamento genérico comparticipado ou apenas existe o de marca; ou (2) há uma justificação técnica do médico prescriptor. Caso se verifique a segunda opção, o prescriptor pode assinalar uma de três exceções, designadas de exceção (A), (B) ou (C). A exceção (A) corresponde ao caso dos medicamentos que possuem margem terapêutica estreita. A exceção (B) fundamenta o caso em que existe suspeita de que o medicamento motivou uma reação adversa previamente notificada. Por fim, a exceção (C) baseia-se na situação em que o medicamento se destina a assegurar continuidade de um tratamento cuja duração estimada é superior a vinte e oito dias ¹⁵. Consoante o tipo de MSRM, estes podem ser classificados como medicamentos sujeitos a receita médica renovável, receita médica especial ou receita médica restrita, estando estes últimos reservados a certos meios institucionais especializados ⁸. Atualmente, dá-se primazia à prescrição eletrónica de medicamentos. Por esta razão, desde 2015 que se caminha no sentido de informatizar todos os dados relativos ao receituário, generalizando cada vez mais o modelo de desmaterialização, vulgarmente designado de receita sem papel. Assim, hoje em dia, o farmacêutico pode contactar com três tipos de formato: receita manual (não eletrónica), receita eletrónica materializada (impressa em papel) ou receita eletrónica desmaterializada (sem recurso a papel) ¹⁵.

7.1.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica a partir de receita manual

A prescrição de receituário por via manual é efetuada num documento pré-impresso. Atualmente, são poucas as receitas que são prescritas neste modelo. Segundo o artigo oitavo da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, a via manual é somente aplicada quando: a) há falência do sistema informático; b) existe inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validade anualmente pela respetiva Ordem profissional; c) a prescrição foi realizada no domicílio (embora nestes casos não se incluam lares de idosos); e d) outras situações que fundamentem o recurso máximo de quarenta receitas médicas desta natureza por mês. Sempre que um destes motivos for aplicável, o prescriptor assinala a devida opção no documento ¹⁵.

No momento de rececionar a prescrição, cabe ao farmacêutico, ainda antes da dispensa de medicamentos, validar a mesma. Para além da devida justificação supracitada, a

validação da receita manual pressupõe a verificação de alguns elementos. Desta forma, o farmacêutico começa por perceber se estão presentes a vinheta identificativa do local de prescrição (quando aplicável), a vinheta identificativa do médico prescritor, bem como a identificação da sua especialidade médica e contacto telefónico. Ainda no cabeçalho do mesmo impresso tem de vir referido o nome e número de utente. Sempre que aplicável, tem de constar a entidade financeira responsável e número de beneficiário, acordo internacional e sigla do país. Quando existe regime especial de comparticipação de medicamentos, o mesmo tem ainda de ser mencionado ¹⁵.

No corpo da receita, vêm discriminados os medicamentos. Neste tipo de prescrição o médico não pode exceder o máximo de quatro embalagens, não podendo existir mais do que duas embalagens do mesmo medicamento. Todavia, sempre que se trate de embalagens unitárias, podem ser prescritas até quatro embalagens do mesmo medicamento. A quantidade de medicamentos é redigida sobre a forma numérica e ainda escrita por extenso. Não são admitidas receitas manuais lavradas com canetas de tintas diferentes ou lápis, caligrafias distintas e rasuras. Por esta razão, após o seu preenchimento, é importante que o médico rubrique a receita. Outro aspeto igualmente relevante na validação da receita manual é a sua breve caducidade, apresentando um prazo de validade de trinta dias, a partir do dia da sua dispensa ^{15,16}.

No final de dispensa, no verso da receita manual é impresso o comprovativo do ato, sendo o mesmo assinado pelo utente ou o seu representante. Estes documentos são guardados de forma organizada e posteriormente conferidos por outro profissional ¹⁵.

7.1.2. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica a partir de receita eletrónica materializada

A receita eletrónica materializada (REM) resulta de uma prescrição feita informaticamente, mas impressa em papel. Embora seja de natureza eletrónica, em alguns aspetos, assemelha-se à receita manual ¹⁵.

Para além dos pontos genericamente exigidos em qualquer tipo de receita, no caso da REM, a sua validação depende da inclusão obrigatória da DCI de cada substância ativa, bem como dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem e respetiva quantidade. Tem ainda obrigatoriamente de constar o código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos (CNPEM), tal como a assinatura do prescritor e data da prescrição. A validade deste tipo de receita pode vigorar por trinta dias até seis meses, uma vez que a REM pode ser renovável, apresentando até três vias ^{15,17}. O impresso é normalmente separado por um tracejado, com o efeito de dividir o documento. Parte do mesmo fica para o utente para consulta da guia de tratamento e a outra parte é arquivada

na farmácia. Tal como na receita manual, o destacável arquivado da REM tem de ser rubricado no seu verso pelo utente ou o seu representante ¹⁵.

7.1.3. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica a partir de receita eletrónica desmaterializada

Hoje em dia, a maioria das receitas são desta natureza. A receita eletrónica desmaterializada (RED) é uma junção dos dois modelos já abordados e pode ser emitida via SMS, correio eletrónico ou através da aplicação MySNS. Independentemente do seu aspeto, a mesma contém três códigos essenciais: o número da receita, o código de acesso e o código de opção. Por ser uma receita eletrónica, à semelhança da REM, a RED tem de incluir o CNPEM ou outro código oficial para cada produto ¹⁵.

Uma das grandes vantagens deste tipo de modelo, é o utente não ser forçado a levantar toda a medicação no ato da dispensa, podendo, faseadamente e adequando às suas necessidades de consumo, levantar apenas parte da receita. Por defeito, o sistema informático prevê levantamentos de produtos até duas embalagens. Contudo, quando justificável, pode autorizar-se a cedência de mais quantidades. Assim, consoante o caso em concreto, no novo modelo de atendimento Sifarma[®] opta-se por um dos seguintes motivos plausíveis: dificuldade em se deslocar à farmácia; o tratamento justifica o levantamento do número de embalagens escolhido; o utente irá viajar para o estrangeiro; ou por extravio, perda ou dano da medicação. Além disto, a receita não apresenta um número máximo de medicamentos prescritos e pode ainda incluir dispositivos médicos. A principal desvantagem apontada pela população é o facto de, por estar informatizada, muitas vezes o utente não se recordar do que ainda tem disponível na receita. Contudo, no sentido de colmatar esta necessidade, na Farmácia Lusitana existe o cuidado de se imprimir um documento onde são referidos os produtos e quantidades por dispensar.

7.1.4. Planos de participação

Atualmente, existem diversos organismos que, suportando parte do preço dos medicamentos da população, contribuem para a sua equitativa acessibilidade. Este processo denomina-se de participação e possibilita que apenas parte do PVP do medicamento fique ao encargo do utente, sendo o restante valor suportado pela entidade. Em Portugal, face ao que se encontra legislado no Decreto-Lei n^o48-A/2010, de 13 de maio, alterado pelo Decreto-Lei n^o106-A/2010, de 1 de outubro, existem dois tipos de regime de participação: o regime geral e o regime excecional ¹⁸.

O regime geral encontra-se ao abrigo dos cuidados do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e beneficiários do Instituto de Proteção e Assistência na Doença (ADSE). Qualquer cidadão de nacionalidade portuguesa é incluído neste tipo de participação, desde que

o tratamento demonstre razões técnico-científicas de valor terapêutico acrescentado. A comparticipação do Estado é dividida pelos escalões A, B, C ou D, cuja percentagem de PVP comparticipada é de 95%, 69%, 37% e 15%, respetivamente ¹⁸.

O regime excecional abrange os pensionistas que apresentam baixos rendimentos ou utentes que padeçam de determinadas patologias. Neste último caso, as comparticipações podem ser restritas a determinadas indicações terapêuticas, estando legisladas por diplomas ou portarias próprias da entidade responsável, como acontece, a título de exemplo, no lúpus sistémico eritematoso, artrite reumatóide e diabetes mellitus ¹⁸. Sempre que a prescrição se destine a um pensionista abrangido pelo regime especial de comparticipação, deve constar na receita a letra «R» junto aos dados do utente e, nas receitas manuais, a presença da vinheta verde. Por conseguinte, no caso de ser um utente abrangido por um regime de comparticipação associado a uma patologia crónica é obrigatoriamente mencionada a letra «O» e, no caso de medicamentos sujeitos a portarias especiais, estas são mencionadas na linha do respetivo medicamento ¹⁵.

No estágio, contactei com atendimentos que envolviam algumas entidades responsáveis por regimes de comparticipação. O regime mais frequente foi o regime geral associado ao SNS, informaticamente mencionado por plano 01. Contudo, também contactei com organismos abrangidos pelos regimes especiais, nomeadamente: diplomas legais (plano 45), pensionistas (plano 48), Médis/CTT (plano JC), entre outros. Estes códigos são selecionados, no menu “Planos” do Sifarma®, aquando dos atendimentos e, em alguns organismos, é necessária a apresentação do cartão para proceder à completa comparticipação. Os procedimentos variam um pouco de organismo para organismo, mas de forma genérica podem implicar a assinatura de um comprovativo de comparticipação ou, ainda, a data e carimbo da farmácia.

7.1.5. Conferência de receituário

Na Farmácia Lusitana, as receitas manuais e REM são conferidas por outro colaborador que não o que procedeu à sua validação e dispensa. A conferência de receituário implica a revalidação das receitas, corroborando todos os aspetos importantes já mencionados. Para além disso, ainda pressupõe que o responsável pela conferência carimbe as receitas e as separe por organismos de comparticipação. No caso das receitas manuais, verificam-se novamente as suas vinhetas, a presença do carimbo do consultório médico e a presença da exceção que deu origem à receita. Exclui-se ainda a possibilidade de rasuras. Esta dupla verificação permite que a qualidade do processo esteja assegurada. Caso seja detetada alguma anomalia, a mesma é regularizada no espaço de dois dias ⁶.

7.2. Dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

O controlo rigoroso e legislação específica dos MEP deve-se ao seu potencial efeito nefasto a nível do sistema nervoso central e atividades ilícitas associadas ao seu incorreto uso. Pelos mesmos motivos, os MEP são medicação dispensada através de uma receita médica especial. Os MEP legalmente aceites encontram-se contemplados nas tabelas I a IV do Decreto-Lei nº15/93, de 22 de janeiro, embora o farmacêutico apenas esteja autorizado a dispensar substâncias incluídas nas duas primeiras tabelas ¹⁹.

No novo módulo de atendimento Sifarma®, após introduzir os dados da receita e selecionar o MEP, é automaticamente requerido o preenchimento de dados de cariz obrigatório - nome, morada, data de nascimento, idade, número e data de validade do Cartão de Cidadão do adquirente, tendo ele que ser maior de idade – não se conseguindo avançar no procedimento sem completar esta etapa. Terminado o atendimento, caso seja uma receita eletrónica, um dos talões impresso é relativo ao estupefaciente e/ou psicotrópico levantado, comprovando a sua dispensa. Caso se trate de uma receita manual, o talão emitido é agrafado à fotocópia da receita. Estes comprovativos são imediatamente reservados num *dossier* específico, guardado no escritório, para posterior conferência pela diretora técnica.

Todos os meses, até ao oitavo dia, a diretora técnica tem de colocar os talões mencionados por ordem de número de saída, verificando se todos se encontram impressos em papel. Após organizar sequencialmente estes comprovativos, na secção “Gestão de Psicotrópicos” do *software* Sifarma 2000® procede-se à emissão da lista de MEP dispensadas no mês anterior. Depois de impressa em PDF e papel, esta listagem é anexada às faturas e enviada para o INFARMED, I.P. Anualmente, é ainda enviado o balanço de entradas e saídas de MEP e benzodiazepinas. Adicionalmente, a diretora técnica fica responsável por analisar as bases de dados dos principais fornecedores associados aos MEP dispensados e perceber se existiu algum caso de devolução. Acedendo ao site de cada fornecedor, consulta as requisições por validar. As farmácias são obrigadas a guardar os comprovativos de existências regulares de MEP e a conservar as receitas em arquivo num prazo extensível até cinco anos.

No decorrer do estágio contactei com o circuito especial de MEP e benzodiazepinas. Tive oportunidade de dispensar alguns destes medicamentos. A título de exemplo, destaco tapentadol (Palexia®), buprenorfina sob a forma de comprimido sublingual (Buprenorfina Azevedos®) e sistema transdérmico de fentanilo (Fentanilo Sandoz®). Acompanhei também a diretora técnica durante o processo de gestão e envio de talões comprovantes de MEP para a entidade responsável.

7.3. Dispensa de medicamentos genéricos

Classifica-se como genérico o medicamento que contém a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, assim como a mesma forma farmacêutica que um produto de marca. Para além disso, este tipo de medicamento demonstra a mesma bioequivalência que o medicamento de referência, recorrendo a estudos de biodisponibilidade apropriados. Visualmente, estes medicamentos apresentam na sua cartonagem a sigla “MG” que acompanha o nome, dosagem e descrição da forma farmacêutica do princípio ativo no acondicionamento secundário ⁸.

Independentemente da escolha final do utente, cabe às farmácias terem disponíveis para venda, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondem aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo. A vontade final do utente tem de ser respeitada, sendo que, quando solicitado, o profissional de saúde deve dispensar o medicamento mais barato ⁸. Aquando dos atendimentos, reparei que ainda existe alguma relutância por parte dos utentes quanto à utilização de medicamentos genéricos. Por esta razão, em alguns atendimentos tive necessidade de reforçar que, embora tenham um preço mais simpático, em nada isso influencia o rigor científico associado à sua produção, esclarecendo que os padrões de segurança, qualidade e eficácia são igualmente respeitados. Tanto em *backoffice* como nos atendimentos, à medida que fui contactando com a panóplia de medicação existente na farmácia, notei que, atualmente, o leque de aplicações dos medicamentos genéricos é vasto.

7.4. Pedido de autorização de utilização especial

Segundo o artigo nonagésimo segundo do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, em Portugal, o INFARMED, I.P. pode autorizar a utilização de medicamentos não detentores de qualquer uma das restantes autorizações previstas no Estatuto do Medicamento ou no Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, alterado pelo Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio, ou que, possuindo uma dessas autorizações, não esteja efetivamente comercializado ^{8,20}.

No decorrer do meu estágio, deparei-me com um atendimento em que o utente em questão me entregou um documento de Autorização de Utilização Especial (AUE), abrangido pela justificação clínica referente à alínea c) do ponto número um do artigo nonagésimo segundo do Decreto-Lei 176/2006, de 30 de agosto e a Deliberação n.º105/CA/2007 (anexo XV) ^{8,20}.

O medicamento em questão tratou-se de nitrato de pilocarpina, 2 mg/mL (Pilocarpina Farmigea® a 2%), um colírio apresentado em soluções unidose indicado para o glaucoma. Uma vez que em Portugal não se fabricam medicamentos com composição

qualitativa e quantitativa idêntica, a única alternativa encontra-se registada noutra país da União Europeia (neste caso, Itália) e o tratamento é classificado como “imprescindível”, justifica-se o recurso ao pedido de AUE. Perante o mesmo, sob auxílio de outro farmacêutico, enviei um pedido para o laboratório Goldfarma, de Odivelas, a solicitar a pilocarpina prescrita pelo médico oftalmologista.

8. Automedicação

A automedicação corresponde à utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que o intuito seja o alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde. Contudo, esta prática tem de estar limitada a situações clínicas bem definidas, as quais se encontram descritas no Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho ²¹.

Se não for corretamente assistida, a automedicação pode desencadear o recurso a doses desadequadas (muitas vezes, excessivas) de medicação e, por conseguinte, ser motivo para o aparecimento de efeitos secundários indesejáveis e reações adversas. Em doentes polimedicados pode ainda desencadear interações medicamentosas. Para além de que o seu incorreto armazenamento e utilização podem fazer com que o recurso à utilização de MNSRM seja ineficaz. Realço que todos estes aspetos são ainda mais preponderantes de considerar nas populações especiais, nomeadamente, crianças, idosos, grávidas e doentes imunodeprimidos.

Como especialista do medicamento e responsável pelo seu correto aconselhamento, o papel do farmacêutico é fulcral para passar a melhor informação ao utente que recorre aos MNSRM. Sempre que necessário, deve valer-se dos seus conhecimentos relativos às medidas não farmacológicas que, em alguns casos, são igualmente imprescindíveis.

Ao longo do estágio, tive oportunidade de contactar com algumas realidades terapêuticas passíveis de automedicação e respetivo aconselhamento, nomeadamente relativas a higiene oral, sintomatologia associada a estados gripais e de constipação, rinorreia, congestão nasal e tosse, pitiríase versicolor, dermatite, acne ligeiro, hemorroidas, enxaqueca, ansiedade ligeira, dores articulares e musculares e contração de emergência. Desta forma, destaco alguns exemplos de atendimentos onde apliquei os conhecimentos relativos aos MNSRM ou pude implementar aconselhamentos decorrentes de comportamentos inapropriados:

- Caso clínico 1 | Utente que solicita algo para as suas queixas de ansiedade ligeira, mas que por enquanto não motivam a ida ao médico e, por essa razão, pretende um MNSRM. Opto pelo *Brainkin*, suplemento alimentar que contém triptofano, precursor de sertralina, e promove regulação do humor e bem-estar geral. Apelo à

necessidade de fazer corretamente o tratamento até ao fim e proponho o encaminhamento para o médico se a situação não melhorar.

- Caso clínico 2 | Utente transmite a necessidade de usar naproxeno 500mg para alívio de dores da coluna do marido. Tinha em casa este medicamento para outra indicação médica e, após recorrer ao mesmo, percebeu que o ajudava nesta situação. Explico-lhe que, sem receita médica, este medicamento não pode ser dispensado e que as dores de coluna precisam de ser devidamente analisadas pelo médico. Como alternativa, enquanto não consegue a marcação da consulta, proponho o recurso a Ilgesin® (naproxeno, 200 mg), uma vez que nesta dosagem o medicamento já é classificado como MNSRM.
- Caso clínico 3 | Utente cuja receita médica inclui múltiplos colírios. Aconselho a esperar cinco minutos entre as administrações de colírios que tenham de ser usados à mesma hora, por forma a penetrarem conveniente.
- Caso clínico 4 | Utente queixa-se de refluxo e acidez gástrica recorrente. Proponho a utilização de Proton® (omeprazol, 20 mg) - um MNSRM da classe dos inibidores da bomba de prótons - e o encaminhamento para um médico.
- Caso clínico 5 | Utente solicita contraceção de emergência em contexto de relação sexual desprotegida. Questiono se a relação ocorreu à menos ou mais de setenta e duas horas. Por ser de prazo inferior, recorro a Norlevo® (levonorgestrel, 1,5 mg), alertando ainda para as possíveis doenças e infeções decorrentes da prática sexual desprotegida.

No contexto da farmácia comunitária é sobretudo importante o farmacêutico ainda recorrer aos MNSRM de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), como um fator distintivo. Os MNSRM-EF são medicamentos que, não obstante da sua dispensa sem prescrição médica, a mesma é condicionada pela intervenção exclusiva do farmacêutico e pela aplicação de um protocolo de dispensa. De acordo com o artigo quarto da Deliberação n.º 25/CD/2015, de 18 de fevereiro, o INFARMED, I.P. disponibiliza a lista de DCI, indicações terapêuticas e outras condições de dispensa exclusiva em farmácia, de forma atualizada na *internet* ²². Concretamente, realço os atendimentos em que recorri a este tipo de medicação, frisando o exemplo de Claritine® (loratadina, 10 mg) para quadro de rinite alérgica e o Fucidine® (ácido fusídico, 20 mg/g) em caso de ferida já cicatrizada mas com sinais de inflamação.

9. Aconselhamento e Dispensa de outros Produtos de Saúde

9.1. Produtos de dermocosmética, cosmética e higiene

Segundo o Decreto-Lei n.º 189/2008 de 24 de setembro, com posterior alteração pelo Decreto-Lei n.º 113/2010 de 21 de outubro, um produto cosmético é definido como qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, dentes e 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 ²³.

Nos expositores da Farmácia Lusitana relativos à pele e seus cuidados dermatológicos é possível encontrar soluções que visam a limpeza e cuidado diário da pele, tratamento da acne e adequados a casos de pele atópica, rosácea e situações de mudas de fralda, por exemplo. Destaco, por isso, marcas como A-Derma®, Aveeno®, Avène®, Barral®, Bioderma®, Ducray®, Halibut®, ISDIN®, LETI®, Mustela®, Oleoban® e Vichy®. Algumas das opções são apresentadas sob a forma de produtos com mais ou menos quantidade. O utente tem ainda há escolha diferentes formas farmacêuticas como óleos, sérums, cremes, pomadas e loções, adequando a opção de um produto hidro ou lipofílico às suas necessidades dermatológicas. No que concerne à cosmética, a Farmácia trabalha com duas linhas: Caudalie® e Papillon®, adequadas ao público feminino e masculino, respetivamente. Em termos de higiene, destacam-se os produtos de saúde associados a cuidados capilares e orais, personalizados pelas marcas Klorane®, Tricovel®, Elgydium®, Oral-B®, Corega® e Parodontax®.

Ao longo do estágio, antes de iniciar os atendimentos, a Dr.^a Mariana (farmacêutica orientadora do estágio) deu-me formação sobre todos os tipos de produtos da farmácia associados a estas três subclasses, esclarecendo as minhas dúvidas. Posteriormente tive oportunidade de aconselhar os utentes sobre situações decorrentes de crises de pele atópica, acne ligeiro, prurido e um caso de desidratação excessiva decorrente de um tratamento de quimioterapia.

9.2. Produtos dietéticos infantis e destinados a uma alimentação especial

De acordo com o Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho, os géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial são produtos alimentares que, devido à sua composição e/ou processos de fabrico, se distinguem dos demais géneros alimentares.

Estes produtos são obtidos com o intuito de se adequarem a determinados objetivos nutricionais e são comercializados com essas diferentes indicações. Estes tipos de produto são sobretudo consumidos por pessoas cujos processos de assimilação ou metabolismo estão perturbados ou apresentam alguma condição fisiológica especial que beneficie da ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos. Podem ainda ser usados em lactentes ou crianças pequenas em bom estado de saúde ²⁴. Por isso, estes géneros alimentares podem classificar-se em duas categorias: os produtos dietéticos infantis e os restantes, destinados a uma alimentação especial.

Recorre-se a produtos dietéticos infantis quando se pretende atenuar a regurgitação ou obstipação e em casos de intolerância ou alergia declarada à lactose e/ou glúten. Um dos produtos mais solicitado para o bebé é o leite infantil. O leite infantil pode dividir-se no que é adequado para lactentes até aos quatro a seis meses e no leite próprio para períodos de transição, usado por bebés a partir dessa idade. O artigo décimo nono do Decreto-Lei n.º 62/2017, de 9 de junho notifica que não é permitida a publicidade, oferta de amostras ou práticas de promoção sob as fórmulas para lactentes, promovendo a implementação e manutenção do leite materno nos mesmos ²⁵. Dentro deste contexto, a Farmácia Lusitana dispõe de gamas como Aptamil®, Nutribén®, Novalac® e NAN®.

As razões que motivam o uso de produtos dietéticos para alimentação especial predem-se com problemas de disfagia e perda de apetite, peso e massa muscular muito associados à população idosa e doentes oncológicos ou alimentos e bebidas energéticas, direcionados aos desportistas. Existem ainda opções que têm em conta os utentes diabéticos. Neste segmento de dietéticos, podem referir-se as soluções nutricionais da Meritene® e Resource®, adequadas a diferentes gostos alimentares (com sabores e texturas distintas) e carências nutricionais (proteicas, vitamínicas e minerais).

9.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais

A fitoterapia corresponde a um método terapêutico que recorre a plantas, tendo em vista as propriedades antiflatulentes, sedativas, calmantes ou estimulantes, por exemplo, das mesmas. Há vários tipos de apresentações, sendo que a Farmácia Lusitana oferece sobretudo opções de infusões e comprimidos ou cápsulas, associadas às parcerias com Arkocápsulas® e Tilman Biolys®.

Como mencionado no início deste relatório, a entidade responsável pelos suplementos alimentares é a DGAV, classificando estes produtos de saúde como géneros alimentícios que se destinam a complementar o regime alimentar saudável, constituindo uma fonte concentrada de certos nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, comercializadas sob a forma de utilização doseada. Relativamente ao seu aspeto final, os suplementos alimentares são muito diversificados, podendo apresentar-

se sob a forma de cápsulas ou comprimidos, pastilhas, pílulas, saquetas, ampolas ou frascos de conta-gotas ²⁶. A Farmácia Lusitana dispõe de um vasto leque de opções que contribuem para a diminuição da fadiga mental e física, problemas de concentração, caibras, dores das articulações, redução do peso, destoxificação e direcionados para o reforço geral do sistema imunitário, nomeadamente Absorvit[®], Aquilea[®], BioActivo[®], Centrum[®], Cistitone[®], Magnesium-OK[®] e Viterra[®].

A dispensa de produtos fitoterapêuticos e suplementos alimentares deve ser realizada de forma criteriosa, salvaguardando outros problemas de saúde que o utente possa ter e relembrando que a sua utilização apenas se torna benéfica quando sobreponível com um estilo de vida equilibrado.

9.4. Medicamentos e produtos de uso veterinário

Tal como os suplementos alimentares, os medicamentos e produtos de uso veterinário são regulamentados pela DGAV. Segundo esta entidade, o medicamento veterinário trata-se de qualquer substância ou associação que vise ter propriedades preventivas ou curativas de doenças em animais, lhes seja administrada com o objetivo de restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas ao exercer uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica ou se destine a fins de diagnóstico médico ou eutanásia ²⁷.

Por sua vez, compreende-se por produto de uso veterinário toda a substância ou mistura que, não tendo indicação terapêutica ou profilática, promove o bem-estar e higiene do animal, podendo coadjuvar tratamentos, ser usados para diagnóstico médico-veterinário ou servir para auxiliar maneios zootécnicos (como a reprodução, por exemplo) ²⁸.

Estando inserida num meio também rural, é prática da Farmácia Lusitana a dispensa de medicamentos e produtos de uso veterinário para animais domésticos e para animais de gado. Por esta razão, na mesma encontram-se vários tipos de produtos desta natureza que também tive oportunidade de dispensar, como por exemplo desparasitantes internos (Cazitel[®] e Strongid[®]) e externos (Bayer Advantix[®], Bayer Advantage[®], Bayer Seresto[®], Braveto[®] pipetas e comprimidos mastigáveis e Frontline[®] Spray), anticoncepcionais orais (Pilucat[®] e Piludog[®]), produtos e suplementos alimentares (Floravet Complex[®], Leite Mixol[®] e Anima-Strath[®]), estimulantes hormonais (PG 600[®]), antibióticos (Terramicina[®] pó solúvel e nebulizador) e champôs (Dermo[®] Fisio). Muitas embalagens tinham a particularidade de apresentar na sua rotulagem a etiqueta “uso veterinário” sob fundo verde. Durante os aconselhamentos de alguns destes produtos tornou-se crucial questionar o utente sobre o peso e espécie do animal, uma vez que as suas posologias variam.

9.5. Dispositivos Médicos

Segundo o Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, um DM compreende todo o tipo de produto de saúde que, usado separada ou conjuntamente com outro, auxilie o diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença, lesão ou deficiência, cumprindo a sua função por meios que não os farmacológicos, imunológicos ou metabólicos. Além disso, também pode contribuir para a substituição ou alteração da anatomia ou processo fisiológico ou ainda controlo da concepção ²⁹.

Consoante os riscos que comportam, os DM são organizados por classes (I, II a, II b e III) ou DM para diagnóstico *in vitro*, dos quais saliento alguns com que tive contacto no estágio.

- DM de classe I (baixo risco) – exemplos: sacos de ostomia, meias de compressão, cadeiras de rodas e outros auxiliares de marcha e soluções para irrigação ou lavagem mecânica;
- DM de classe II a (baixo a médio risco) - exemplos: compressas de gaze hidrófila esterilizadas ou não esterilizadas, lancetas e luvas cirúrgicas;
- DM de classe II b (médio a alto risco) - exemplos: canetas de insulina, preservativos masculinos e diafragmas.
- DM de classe III (alto risco) - exemplos: preservativos com espermicida, pensos com medicamentos e dispositivos intrauterinos que não libertem progestagénios.
- DM para diagnóstico *in vitro* - exemplos: testes de gravidez e frascos para colheita de urina assética.

10. Outros Cuidados de Saúde prestados na Farmácia

A Farmácia Lusitana dispõe de outros serviços que fomentam a promoção de saúde e bem-estar, nomeadamente a medição de parâmetros antropométricos, pressão arterial e pulsação cardíaca, a determinação de parâmetros bioquímicos, a administração de injetáveis, consultas quinzenais de podologia e nutrição e rastreios auditivos mensais. Em casos particulares, ainda possibilita a entrega da medicação ao domicílio.

Alguns destes serviços de saúde são executados pelo farmacêutico e na sala de atendimento privado do utente, local onde se encontram os materiais adequados aos procedimentos. Transversalmente a todos eles, recorre-se à separação devida dos resíduos obtidos, usando caixotes destinados ao lixo comum, biológico e de perfurantes. De seguida, descrevo os serviços supracitados executados pelo farmacêutico e da qual me foi dada a possibilidade de realizar e/ou acompanhar.

10.1. Medição de parâmetros antropométricos, pressão arterial e pulsação cardíaca

Na zona de atendimento, a Farmácia Lusitana tem um aparelho eletrónico próprio para a medição de parâmetros antropométricos, pressão arterial e pulsação cardíaca, muito usado pelos utentes, sempre sob auxílio e vigilância de um dos profissionais de saúde.

Em termos antropométricos, este instrumento procede à leitura de peso e altura, calculando automaticamente o índice de massa corporal (IMC). Para medição destas duas características, solicitei aos utentes que inspirassem fundo, olhando em frente com os braços estendidos e palmas das mãos viradas para dentro e pés minimamente afastados. Consoante os valores determinados e IMC obtido, no final e sempre que necessário, sugeria alguns cuidados básicos de alimentação, exercício físico e higiene de sono, promovendo comportamentos saudáveis.

Relativamente à medição da pressão arterial e pulsação cardíaca, este procedimento era, antes demais, precedido por uma conversa com o utente. Durante a mesma, tentava perceber as razões que motivavam o controlo destes parâmetros. Ainda concluía se o utente tinha estado sob algum esforço físico ou se tinha bebido café ou fumado, na última meia hora. Estes comportamentos são relevantes, uma vez que influenciam a leitura das vibrações detetadas pelo esfigmomanómetro elétrico do aparelho e respetiva conversão em sinal elétrico, adulterando os resultados. Antes de iniciar a leitura, pedia para o utente se sentar com as pernas ligeiramente afastadas e ajudava-o a posicionar-se com as costas tão direitas quanto possível, o braço estendido e com a braçadeira ao nível do coração. No fim, perante os resultados, informava o utente sobre a classificação da pressão arterial, tendo em contas os valores tabelados e risco associado descrito na Norma de Orientação Clínica (NOC) da Direção Geral de Saúde (DGS) própria para a abordagem terapêutica da hipertensão arterial ³⁰. Quando solicitada, ainda registava os valores num boletim de bolso usado pela maioria dos doentes crónicos, por forma a monitorizar os parâmetros. Sempre que fazia sentido, reforçava a toma correta dos anti-hipertensivos e recordava as medidas não farmacológicas pertinentes, como o controlo de peso, evicção excessiva de álcool ou tabaco, os cuidados alimentares e a prática regular de exercício.

10.2. Determinação de parâmetros bioquímicos

Os parâmetros bioquímicos determinados na Farmácia Lusitana são o colesterol total e glicémia capilar.

Independentemente do parâmetro que se pretende determinar, iniciei sempre os atendimentos com a correta higienização das mãos, calçando de seguida as luvas. Quando o utente pretendia medir a glicémia capilar, questionava-o sobre o momento da

última refeição, uma vez que este parâmetro só deve ser determinado após duas horas da última refeição (glicémia pós-prandial) ou em jejum.

Para a medição do colesterol total, a farmácia serve-se de um aparelho de medição automático, o Reflotron® Plus, que deve ser previamente ligado para proceder atempadamente à calibração. No caso da glicémia capilar, a determinação da mesma é executada tirando partido de tiras, lancetas e medidor automático disponíveis.

Em qualquer um dos casos, tive em atenção alguns aspetos importantes à correta execução dos procedimentos, como recorrer a um dedo com boa irrigação, desinfetando e deixando o álcool evaporar e efetuar a punção numa zona lateral do mesmo.

Os valores obtidos de glicémia e colesterol e sua interpretação têm em conta as NOC da DGS relativas às abordagens de rastreio e classificação da diabetes mellitus e dislipidemias no adulto, respetivamente ^{31,32}.

10.3. Administração de injetáveis

Regularmente, os utentes da farmácia procuram o serviço de administração de injetáveis. O mesmo inclui a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, como as vacinas contra a gripe tetravalentes inativadas da época 2021/2022 Influvac Tetra® e Fluarix Tetra®. Este serviço ainda pressupõe a administração de medicamentos de cariz injetável quando, por algum motivo pessoal, o utente não se sente confortável ou apto para o fazer no domicílio. Um exemplo deste tipo de situação inclui a administração da heparina de baixo peso molecular Lovenox®.

Este tipo de serviço pode ser realizado quer no ato da compra do injetável ou posteriormente, desde que haja autorização médica para tal. Esta é uma das atividades distintivas da farmácia que somente pode ser realizada por farmacêuticos previamente qualificados para o efeito, sob aval de aprovação por parte da OF, tal como está discriminado na Deliberação nº 139/CD/2010, de 21 de outubro e na Deliberação nº 145/CD/2010, de 4 de novembro ^{33,34}.

Aquando do atendimento, tendo em conta a natureza cuidada e de possível risco associada à administração é necessário fazer o registo com o nome do profissional responsável e a descrição ou não de reações alérgicas prévias.

11. Medicamentos Manipulados e Preparações Extemporâneas

De acordo com o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril que regula a prescrição e preparação de medicamentos manipulados, os mesmos correspondem a qualquer fórmula magistral ou preparado oficial concebido e dispensado sob a responsabilidade

de um farmacêutico. Tendo por base as boas práticas descritas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, este profissional tem a responsabilidade de assegurar a qualidade da preparação, avaliando a segurança do medicamento relativamente às doses e possíveis interações que ponham em causa a ação do medicamento ou a segurança do doente ^{35,36}. Anualmente, o laboratório da Farmácia Lusitana é fiscalizado para estudo do cumprimento destas normas.

As matérias-primas usadas para a preparação de qualquer medicamento manipulado são obrigatoriamente inscritas na Farmacopeia Portuguesa ³⁵. Quanto ao valor monetário dos medicamentos manipulados, o cálculo do PVP é obtido tendo por base três valores: o valor dos honorários da preparação (A), o valor das matérias-primas (B) e o valor dos materiais de embalagem (C). O valor A é calculado consoante as formas farmacêuticas do produto acabado e as quantidades preparadas e tem por base um fator - fator F - que varia anualmente após aprovação pelo Instituto Nacional de Estatística (em 2021, o F foi de 5,05€). O cálculo do valor B é obtido pelo valor da aquisição das matérias-primas, multiplicando-o por um fator que depende das unidades de peso utilizadas. Aos valores de aquisição a utilizar no cálculo é previamente deduzido o IVA. O cálculo do valor C obtém-se multiplicando o valor da aquisição das embalagens pelo fator fixo 1,2. Logo, o PVP corresponde a $[(A+B+C) \times 1,3] + IVA$ ³⁷. Todavia, todos os manipulados presentes no anexo do Despacho n.º18694/2010, de 18 de novembro estão sujeitos a uma comparticipação de 30% ³⁸.

Na Farmácia Lusitana, os manipulados são normalmente preparados pelo colaborador que recebe o pedido e posteriormente validados pelo responsável de laboratório e diretora técnica. O prazo máximo de entrega de manipulados é de vinte e quatro horas, exceto quando não existem matérias-primas ou num caso urgente. Durante o estágio, preparei os seguintes manipulados (anexo XVI): 80 g de creme de ácido salicílico, cetoconazol, clobetasol e vaselina e dez papéis medicamentosos de 500mg de permanganato de potássio. Ainda acondicionei em frasco de conta conta-gotas o manipulado previamente preparado de solução alcoólica de ácido bórico à saturação.

Neste contexto de preparação da medicação, gostava ainda de mencionar as preparações extemporâneas. Estas são obtidas a partir de substâncias ou misturas de substâncias cuja preparação, devido à sua baixa estabilidade e breve prazo de validade aquando da reconstituição, necessitam de ser preparadas na farmácia, aquando do ato da dispensa. Um caso típico associado a este tipo de preparação prende-se com a reconstituição de pós de antibióticos orais, destinados a serem administrados sob a forma de suspensão oral, para uso pediátrico Para tal, após sacudir convenientemente o pó, coloca-se uma quantidade especificada pelo fornecedor ou marcada no rótulo do frasco de água purificada. Posteriormente, agita-se vigorosamente o frasco, promovendo a correta

homogeneização e evitando a formação de depósitos no fundo do mesmo. Durante o estágio preparei algumas destas suspensões, sendo que a sua maioria correspondeu ao princípio ativo amoxicilina ou à sua associação com ácido clavulânico. No ato da dispensa e após a preparação, alertava para os cuidados de conservação, apelando à homogeneização prévia da preparação antes da utilização e informava sobre a estabilidade limitada do medicamento.

12. Cartão Saúde da Rede de Farmácias Portuguesas

A Farmácia Lusitana é um dos estabelecimentos inseridos na rede nacional das Farmácias Portuguesas, ao qual está associado o cartão «Saúda», sujeito a benefícios por pontos de assiduidade ou pontos provenientes de compras referentes a serviços farmacêuticos, produtos de saúde e bem-estar e a MNSRM. Os pontos são descontados em produtos específicos constantes no catálogo da revista das Farmácias Portuguesas e que se encontram expostos na farmácia ou em valor monetário, através de vales. Os pontos do cartão caducam ao fim de um ano o que permite que se estabeleça uma relação de fidelidade e confiança com a farmácia. É ainda possível usufruir de uma conta familiar, onde todos os elementos têm direito a contribuir para o saldo total de pontos. Durante o estágio, auxiliiei na preparação da montra de produtos do expositor «Saúda», tendo em conta as diretrizes do catálogo da revista. Durante os atendimentos, esclareci utentes sobre os benefícios da adesão a este cartão de fidelização e criei fichas de cliente para os utentes que se mostraram interessados em passar a usufruir destas vantagens.

13. Contabilidade e Gestão Farmacêutica

Na Farmácia Lusitana, no último dia útil de cada mês, existem duas pessoas responsáveis por executar o denominado “fecho do mês” - processo que compreende a conferência de receituário e faturação. Desta forma, a farmácia garante o reembolso das participações.

A conferência de receituário é ultimada no final do mês, mas pressupõe-se que, por uma questão de boas práticas, seja feita ao longo do mesmo por um farmacêutico responsável, como descrito anteriormente no ponto 7.1.5. Assim, evitam-se atrasos e uma deteção precoce de possíveis erros.

No caso das receitas manuais, depois de garantidas todas as condições de validação das mesmas, estas são divididas consoante as diferentes entidades responsáveis pela participação, em lotes de, no máximo, trinta receitas, por ordem sequencial e segundo o número e lote previamente atribuído pelo Sifarma 2000®. No final do mês, os lotes têm que ser fechados no menu de “Faturação” e, posteriormente, ao selecionar o de

“Gestão de lotes por faturar”, obtém-se uma lista de lotes emitidos e o respetivo “Verbete de Identificação de Lote” referente a cada um dos lotes dos diferentes organismos. Neste documento constam os dados relativos ao número de receitas incluídas, o PVP e os valores pagos pelo utente e entidade responsável pela comparticipação. De seguida, carimba-se o documento do verbete e anexa-se ao respetivo lote. Depois de proceder desta forma para todos os organismos, emitem-se os impressos relativos ao “Resumo de Lotes” e “Fatura”, sendo estes documentos assinados, carimbados e anexados às receitas e verbete. As receitas comparticipadas pelo SNS são enviadas para o Centro de Conferência de Faturas e o receituário dependente de outras entidades para comparticipação segue para Associação Nacional de Farmácias, onde se procede à sua verificação. As faturas são impressas em quadruplicado, sendo que uma delas é arquivada na farmácia para fins contabilísticos. Se alguma das receitas demonstrar anormalidades, a entidade responsável reenvia à farmácia, discriminando o erro. Se o mesmo for passível de retificação, a farmácia pode proceder à sua correção até ao mês seguinte. Se não, acaba por ser sujeita a aceitar o erro e assumir o seu respetivo prejuízo.

14. Conclusão

A experiência profissionalizante em Farmácia Comunitária permitiu-me confirmar o papel ativo do farmacêutico, atuando muitas vezes como primeira linha de contacto com a população. Concluí que o vasto leque de competências e atividades suportadas pelo farmacêutico comunitário vão muito além da dispensa de medicação habitual. Este profissional de saúde garante, entre outros serviços de proximidade, a promoção da utilização de medicamentos genéricos impedindo a não adesão por questões económico-financeiras; o incentivo ao autocuidado e a orientação do cidadão na utilização de medicamentos que recorrem a dispositivos médicos para uma correta administração, fomentando a otimização da terapêutica; a formação de crianças e jovens em contexto académico, estimulando à prevenção de patologias e a um estilo de vida saudável; e o acompanhamento de determinadas patologias, através das medições bioquímicas e aconselhamentos subsequentes aos valores obtidos.

Em suma, tanto atuando na prevenção, como na terapêutica, o farmacêutico comunitário continua a ser um agente de saúde pública crucial aos cidadãos.

15. Referências

1. Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Comunitária. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>. Consultado a 27 de novembro de 2021.

2. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/022-A_DL_307_2007_6ALT.pdf . Consultado a 27 de novembro de 2021.
3. INFARMED – Apresentação. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao> Consultado a 27 de novembro de 2021.
4. Diário da República Eletrónico. Lei nº 131/2015, de 4 de abril. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/131-2015-70186240> . Consultado a 27 de novembro de 2021.
5. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. A DGAV – Missão. Disponível em: <https://www.dgav.pt/quemsomos/conteudo/missao/#> . Consultado a 27 de novembro de 2021.
6. Manual de Procedimentos da Farmácia Lusitana, versão nº3 de 23 de janeiro de 2018. Consultado a 3 de novembro de 2021.
7. Santos, H., Loureiro, R. e Barbosa C. M. (2015) Norma geral sobre o farmacêutico e pessoal de apoio. Código: OF.C-No02-00. Conselho Nacional de Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/servicos/qualidade/referenciais-da-qualidade/farmacia-comunitaria/> . Consultado a 4 de dezembro de 2021.
8. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_12ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f?version=1.7 Consultado a 4 de dezembro de 2021.
9. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de agosto. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/022-A2_DL_171_2012.pdf/182382de-09c0-4ca3-b7b5-d40421473ced?version=1.0 Consultado a 4 de dezembro de 2021.
10. INFARMED. Circular informativa nº 019/CD/100.20.200. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1147844/Projeto+Via+Verde+do+Medicamento/78e5f43c-c724-41a2-aa08-62486796150a> Consultado a 5 de dezembro de 2021.
11. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei nº 97/2015, de 1 de junho. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/Decreto-Lei+n.%C2%BA+97_2015%2C+de+1+de+junho/fae3f4e8-b325-4af9-b8fd-e111a5d8538c?version=1.1 Consultado a 5 de dezembro de 2021.
12. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Regulamento nº 1015/2021. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/regulamento/1015-2021-176147634> . Consultado a 26 de dezembro de 2021.

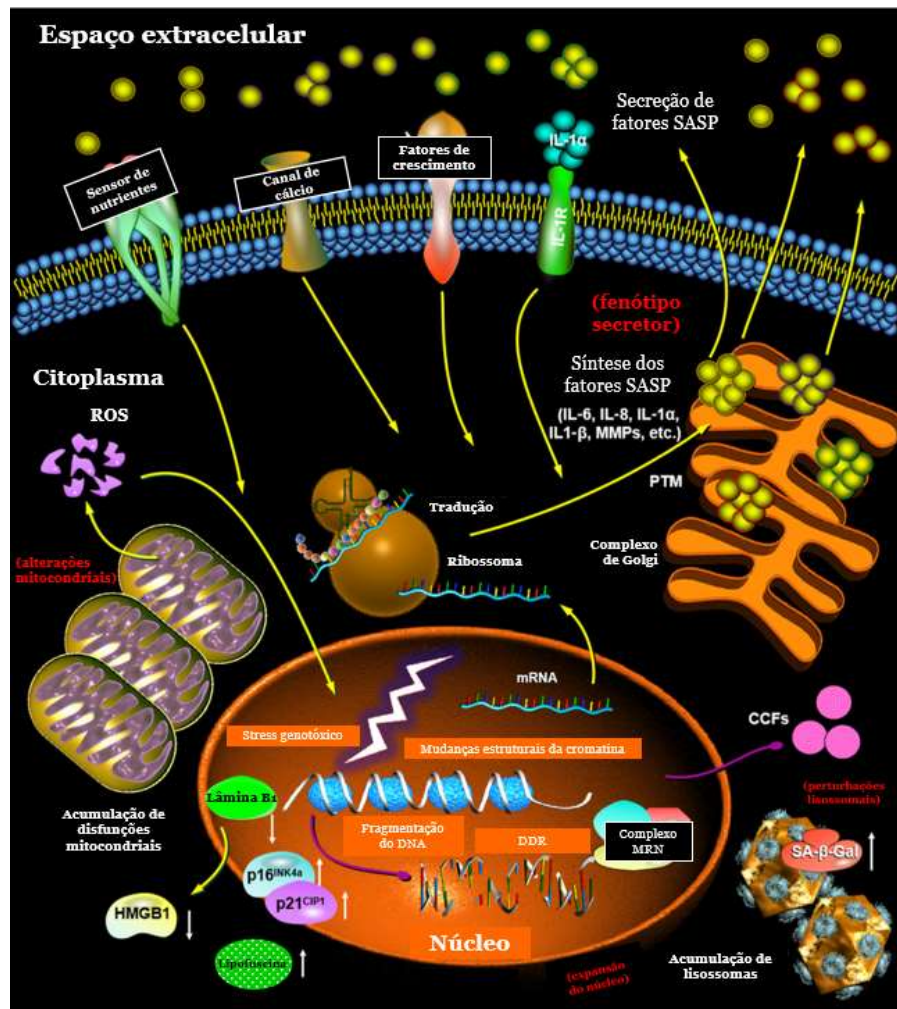
13. Santos, H. J. *et al.* (2009) Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. 3ª Ed. Conselho Nacional de Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf. Consultado a 17 de janeiro de 2022.
14. Valormed – Quem Somos. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>. Consultado a 27 de dezembro de 2021.
15. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/043-A1A_Port_224_2015_1ALT.VF.pdf. Consultado a 2 de janeiro de 2022.
16. INFARMED. Prescrição e dispensa. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/prescricao-e-dispensa>. Consultado a 3 de janeiro de 2022.
17. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Despacho n.º 15700/2012, de 30 de novembro. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/043-A6_Desp_15700_2012_1ALT.pdf. Consultado a 3 de janeiro de 2022.
18. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/105_DL_48-A_2010_5ALT_REV.pdf. Consultado a 5 de janeiro de 2022.
19. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/068-DL_15_93_VF.pdf. Consultado a 6 de janeiro de 2022.
20. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de março. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/060-B2_Delib_105_2007.pdf/e5333141-e626-422d-b3f2-1552923268f2?version=1.1. Consultado a 10 de janeiro de 2022.
21. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D1_Desp_17690_2007.pdf. Consultado a 17 de janeiro de 2022.
22. INFARMED. Deliberação n.º 25/CD/2015, de 18 de janeiro. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1219386/025_CD_2015.pdf/13f98d9f-8683-4585-9790-98413515908d. Consultado a 19 de janeiro de 2022.
23. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. Disponível em:

- https://www.infarmed.pt/documents/15786/1076326/115-A_DL_189_2008_5Alt-A.pdf. Consultado a 20 de janeiro de 2022.
24. Diário da República Eletrónico. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/74-2010-335468> . Consultado a 22 de janeiro de 2022.
25. Diário da República Eletrónico. Decreto-Lei n.º 62/2017, de 9 de junho. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2017/06/11200/0292402944.pdf>. Consultado a 28 de janeiro de 2022.
26. Diário da República Eletrónico. Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2015/06/12000/0438904394.pdf> . Consultado a 31 de janeiro de 2022.
27. DGAV. Medicamentos, Produtos Veterinários e Fitofarmacêuticos. Medicamentos Veterinário. Disponível em: <https://www.dgav.pt/medicamentos/conteudo/medicamentos-veterinarios/>. Consultado a 31 de janeiro de 2022.
28. DGAV. Medicamentos, Produtos Veterinários e Fitofarmacêuticos. Produtos de Uso Veterinário. Disponível em: <https://www.dgav.pt/medicamentos/conteudo/produtos-de-uso-veterinario/> . Consultado a 31 de janeiro de 2022.
29. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1076625/122-A_DL_145_2009_2ALT.pdf. Consultado a 3 de fevereiro de 2022.
30. Normas de Orientação Clínica. Norma DGS 026/2011, atualizada a 19 de março de 2013: Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. Disponível em: <http://nocs.pt/wp-content/uploads/2015/11/Abordagem-Terap%C3%AAutica-da-Hipertens%C3%A3o-Arterial.pdf> . Consultado a 4 de fevereiro de 2022.
31. Normas de Orientação Clínica. Norma DGS 002/2011: Diagnóstico e classificação da diabetes mellitus. Disponível em: <https://nocs.pt/diagnostico-classificacao-diabetes-mellitus/> . Consultado a 4 de fevereiro de 2022.
32. Normas de Orientação Clínica. Norma DGS 019/2011, atualizada a 11 de maio de 2017: Abordagem Terapêutica da das Dislipidemias no Adulto. Disponível em: <http://nocs.pt/wp-content/uploads/2017/10/io23641.pdf>. Consultado a 4 de fevereiro de 2022.
33. INFARMED. Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/139_CD_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a . Consultado a 5 de fevereiro de 2022.
34. INFARMED. Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Delibera%C3%A7%C3%A3o_145_CD_2010.pdf/ead66219-e91f-49db-a12a-5f60e2399a56 . Consultado a 5 de fevereiro de 2022.
35. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL_95_2004.pdf. Consultado a 6 de fevereiro de 2022.

36. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/portaria_594-2004.pdf. Consultado a 6 de fevereiro de 2022.
37. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_769-2004.pdf/a0b1c512-ac77-42d4-9b06-8b1f3da9fb4d. Consultado a 6 de fevereiro de 2022.
38. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A01_Desp_18694_2010doc.pdf. Consultado a 6 de fevereiro de 2022.

Anexos

Anexo I - Principais características das células senescentes (adaptada a partir da referência ⁴⁸).



[Legenda da figura | CCFs: fragmentos de cromatina citoplasmática; HMGB1: proteína de elevada mobilidade B1; IL-1 α , IL-1 β , IL-6 e IL-8: interleucinas 1 α , 1 β , 6 e 8; IL-1R: recetor da interleucina 1; MMPs: metaloproteínas da matriz extracelular; mRNA: RNA mitocondrial; ROS: espécies reativas de oxigênio; SASP: fenótipo secretor associado à senescência; SA- β -gal: β -galactosidase associada à senescência]

Anexo II – Tabela consultada para uso da ferramenta de avaliação de viés *Syracle* ¹³⁴.

Item	Type of bias	Domain	Description of domain	Review authors judgment
1	Selection bias	Sequence generation	Describe the methods used, if any, to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment whether it should produce comparable groups.	Was the allocation sequence adequately generated and applied? (*)
2	Selection bias	Baseline characteristics	Describe all the possible prognostic factors or animal characteristics, if any, that are compared in order to judge whether or not intervention and control groups were similar at the start of the experiment.	Were the groups similar at baseline or were they adjusted for confounders in the analysis?
3	Selection bias	Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen before or during enrolment.	Was the allocation adequately concealed? (*)
4	Performance bias	Random housing	Describe all measures used, if any, to house the animals randomly within the animal room.	Were the animals randomly housed during the experiment?
5	Performance bias	Blinding	Describe all measures used, if any, to blind trial caregivers and researchers from knowing which intervention each animal received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Were the caregivers and/or investigators blinded from knowledge which intervention each animal received during the experiment?
6	Detection bias	Random outcome assessment	Describe whether or not animals were selected at random for outcome assessment, and which methods to select the animals, if any, were used.	Were animals selected at random for outcome assessment?
7	Detection bias	Blinding	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowing which intervention each animal received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Was the outcome assessor blinded?
8	Attrition bias	Incomplete outcome data	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized animals), reasons for attrition or exclusions, and any re-inclusions in analyses for the review.	Were incomplete outcome data adequately addressed? (*)
9	Reporting bias	Selective outcome reporting	State how selective outcome reporting was examined and what was found.	Are reports of the study free of selective outcome reporting? (*)
10	Other	Other sources of bias	State any important concerns about bias not covered by other domains in the tool.	Was the study apparently free of other problems that could result in high risk of bias? (*)

*Items in agreement with the items in the Cochrane Risk of Bias tool.

Anexo III – Tabela de questões consultada para uso da escala de avaliação de Newcastle-Ottawa ¹³⁷.

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
COHORT STUDIES**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community ✱
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community ✱
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort ✱
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) ✱
 - b) structured interview ✱
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes ✱
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) ✱
 - b) study controls for any additional factor ✱ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

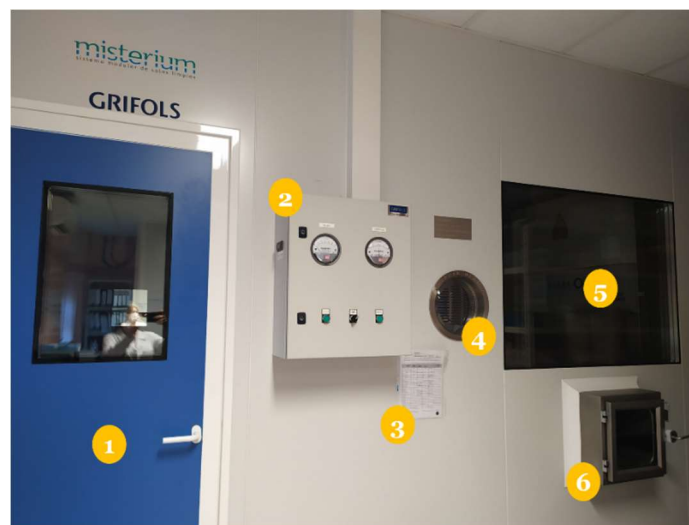
Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment ✱
 - b) record linkage ✱
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✱
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for ✱
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✱
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

Anexo IV – Armário de medicamentos citotóxicos do laboratório de preparações estéreis do setor de farmacotecnia.



Anexo V – Vista exterior de uma das salas limpas *Misterium* do laboratório de preparações estéreis do setor de farmacotecnia.





Legenda: 1) porta de acesso à pré-sala; 2) indicador de temperatura e pressões das pré-sala e sala principal; 3) documento de registo diário das temperaturas e pressões; 4) membrana comunicadora entre interior e exterior da sala principal; 5) vidro para visualização do trabalho executado pelo operador que manipula as preparações na câmara; 6) *transfer* de dupla porta para transferência de material e preparações.



Anexo VI – Bolsas de nutrição parentérica disponíveis para prescrição no CHUCB e respetivos volumes, veias de administração e aportes calóricos (data de realização: março de 2020).

Nome Comercial	Designação	Volume	Veia de Administração	Aporte Calórico
Nutriflex Lipid Peri	AA (4,6 g/L N) + G (64 g/L) + L (40 g/L) + E Emulsão injetável em saco triplo de 1250mL	1250mL	Periférica ou central	955 Kcal
Smofkabiven® Central	A (8 g/L N) + G (127 g/L) + L (38 g/L) + E Emulsão injetável em saco triplo de 1477mL	1477mL	Central	1600 Kcal
Smofkabiven® Central	A (4,6g/L N) + G (64 g/L) + L (40 g/L) + E Emulsão injetável em saco triplo de 1970mL	1970mL	Central	2200 Kcal

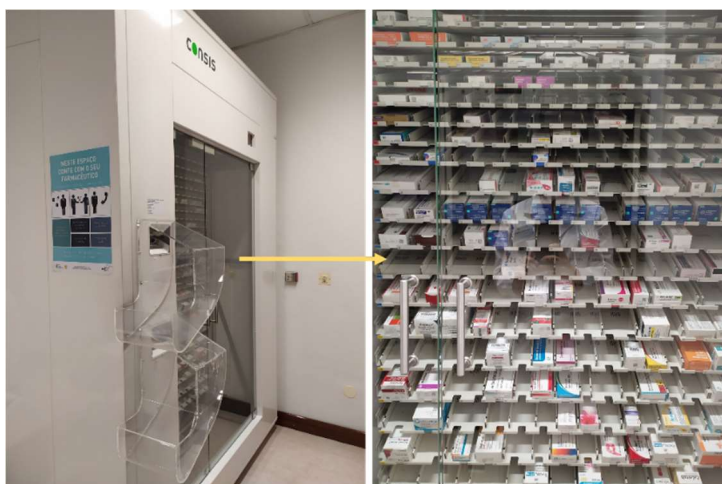
Legenda: A – aminoácidos; N – azoto; G – glucose; L – lípidos; E – eletrólitos.

Anexo VII – Sinalética aplicada pelos serviços hospitalares a colocar nos frascos de soros e seringas que contenham medicamentos citotóxicos (data de realização: abril de 2020).

Citotóxico	Princípios Ativos	Sinalética a Adotar
Vesicante	Amsacrina; Cabazitaxel; Cisplatina; Clorometina; Dactinomicina; Daunorrubicina; Doxorrubicina; Epirubicina; Estramustina; Idarrubicina; Mitomicina; Mitoxantrona; Paclitaxel; Plicamicina; Vinblastina; Vincristina; Vindesina; Vinflunina; Vinorelbina	
Irritante	Bendamustina; Bleomicina; Bortezomib; Bussulfano; Carboplatina; Carmustina; Ciclofosfamida; Dacarbazina; Daunorrubicina lipossomal; Docetaxel; Epotosido; Fluorouracilo; Ifosfamida; Oxaliplatina; Paclitaxel; Raltirexedo; Teniposido	

Neutro/ Não agressivo	Asparaginase; Atezolizumab; Bevacizumab; Cetuximab; Citarabina; Cladribina; Fludarabina; Gencitabina; Irinotecano; Melfalano; Metotrexato; Nivolumab; Pembrolizumab; Pemetrexedo; PEntostatina; Pertuzumab; Rituximab; Topotecano; Trastuzumab	
Não classificado	Azacitadina; Cloforabina	

Anexo VIII – *Concis*[®], equipamento automatizado de dispensa de embalagens de medicamentos.



Anexo IX – Conjunto de *flyers* informativos sobre, entre outros exemplos, fotossensibilidade associada a tratamentos oncológicos e HIV, expostos para os utentes na zona de entrada da farmácia de ambulatório.



Anexo X – Fotografia de parte de uma das prateleiras da medicação dos armários de ambulatório exemplificativa dos códigos de sinalética e escrita de segurança para gestão do risco.

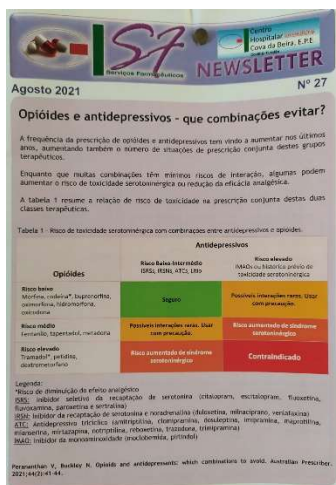


Legenda: Sublinhado a cor-de-rosa - “LEVALIDOMIDA”, um dos fármacos da lista de medicamentos LASA do hospital; destaque a amarelo - dosagens baixa e intermédia do mesmo medicamento; contorno a azul - símbolo de STOP (embalagens idênticas); contorno laranja - símbolo do triângulo amarelo (medicamentos potencialmente perigosos).

Anexo XI – Frente e verso do marcador e poster da Equipa de Gestão e Risco sobre a importância da segurança do doente e da medicação segura.



Anexo XII – Newsletter dos Serviços Farmacêuticos de agosto de 2021.



Anexo XIII – Certificado de re-acreditação do CHUCB pela JCI, de 2017.



Anexo XIV – Certificado de re-certificação dos SF pela ISO 9001:2015, de 2020.



