



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

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

**Ana Isabel Esteves Preto**

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

Orientador: Prof. Doutora Luiza Augusta Tereza Gil Breitenfeld Granadeiro  
Coorientadora: Mestre Micaela Carina Pereira Almeida

**Covilhã, outubro de 2018**



*Ao meu Avô.*



*“A viagem não acaba nunca. (...) O fim de uma viagem é apenas o começo de outra. É preciso ver o que não foi visto, ver outra vez o que se viu já (...). É preciso voltar aos passos que foram dados, para repetir e para traçar caminhos novos ao lado deles.*

*É preciso recomeçar a viagem. Sempre.”*

*José Saramago*



# Agradecimentos

Chegando ao fim deste percurso académico não poderia de deixar de agradecer a todos aqueles que contribuíram para o meu crescimento tanto a nível pessoal como profissional.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à minha orientadora neste projeto de investigação, Professora Doutora Luiza Augusta Tereza Gil Breitenfeld Granadeiro, pela orientação, profissionalismo e pelas críticas e sugestões construtivas que deram forma a este trabalho. Obrigada por toda a disponibilidade e apoio demonstrados.

À minha coorientadora, Mestre Micaela Carina Pereira Almeida, agradeço a disponibilidade e o apoio demonstrados desde o início da realização deste trabalho. Obrigada pelo tempo despendido, pela simpatia, confiança e pela prontidão na resposta a todas as questões.

À minha supervisora no estágio curricular de Farmácia Comunitária, Doutora Eugénia Baptista, e à equipa da Farmácia Bem Saúde, agradeço todo o conhecimento transmitido nesta área deixando um agradecimento por se demonstrarem sempre disponíveis a ajudar e a esclarecer todas as dúvidas que surgiram ao longo deste período.

Agradeço também à minha supervisora do estágio curricular em Farmácia Hospitalar, Doutora Ângela Aragão, e à equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Distrital de Bragança, toda a disponibilidade e conhecimentos transmitidos.

Agradeço à Adriana, à Genoveva, ao Gonçalo, à Isaura, ao Paulo, à Raquel, à Rita, à Tânia e ao Tiago, a amizade, a união, o apoio e todas as memórias partilhadas. Obrigada por terem feito parte deste percurso desde o primeiro dia, por o terem tornado mais fácil de percorrer com a vossa presença e por continuarem a fazer parte dele.

Agradeço à Rita em especial por ter sido a minha companheira de todas as horas, por ter sempre, mais que uma palavra, um minuto, mesmo estando longe. Obrigada por me teres ensinado que há mesmo amizades para a vida toda.

Ao Gonçalo, agradeço em especial a amizade por todas as casmurrices mútuas e todos os ensinamentos que daí vieram.

À Sofia, por ser a irmã de coração.

Deixo aos meus pais e às minhas avós o meu maior agradecimento, por tornarem tudo isto possível, mas acima de tudo pelo amor, pela paciência e pelo exemplo de força que são para mim todos os dias. Obrigada!



# Resumo

O seguinte trabalho é constituído por três capítulos relativos, respetivamente, à experiência profissionalizante realizada nas áreas de Investigação, Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar, para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

No Capítulo 1, destinado à componente de Investigação, é abordado o papel antioxidante do *Nuclear factor-erythroid 2 - related factor 2 (Nrf2)* e a influência que os polimorfismos genéticos associados a este fator de transcrição poderão representar na carcinogénese. Atualmente, o ser humano encontra-se cada vez mais exposto ao *Stress Oxidativo (SO)* que, por sua vez, se pode correlacionar com a etiologia de várias doenças, nas quais se inclui o cancro. Porém, existem vários mecanismos de proteção contra o SO. Têm sido realizados vários estudos que refletem a importância do Nrf2 no SO, uma vez que intervém neste processo mediante a ativação da transcrição de genes que codificam enzimas antioxidantes de fase II e proteínas que participam no transporte de xenobióticos, prevenindo alterações na cromatina provocadas pelo SO, o que lhe confere um papel antioxidante.

O Nrf2 encontra-se no citoplasma, acoplado à proteína *Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1)*, o seu regulador negativo. Mutações somáticas que influenciem a perda desta regulação negativa ou a presença de *Single Nucleotide Polymorphism(s) (SNPs)* na região promotora do gene Nrf2 podem estar associadas a alterações na expressão deste fator de transcrição. As diferenças observadas entre indivíduos relativamente à expressão de genes envolvidos na via oxidativa e no metabolismo carcinogénico poderão estar relacionadas com estes polimorfismos genéticos.

O cancro da mama é uma das doenças na qual as vias envolvidas no SO representam um fator de risco para o seu desenvolvimento. Sendo o cancro da mama o mais frequente entre mulheres, com maior percentagem de morbilidade e mortalidade a nível mundial e o segundo tipo de cancro com maior mortalidade que afeta maioritariamente mulheres, os SNPs na região promotora do gene, anteriormente associados a outras patologias, consideram-se um potencial alvo de investigação no cancro da mama.

Têm sido identificados vários SNPs no gene Nrf2, nomeadamente o SNP rs35652124 (A→G) na região promotora do mesmo. Contudo, o impacto deste polimorfismo no cancro da mama não se encontra atualmente suficientemente explorado. Assim, pretendeu-se verificar em doentes do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) a presença do polimorfismo rs35652124 na região promotora do Nrf2, tendo este estudo laboratorial como objetivo identificar e otimizar o método mais adequado para distinguir os três genótipos do polimorfismo rs35652124 do Nrf2. Como objetivos específicos, o presente estudo pretendeu determinar os genótipos pelo método

de *Polymerase Chain Reaction (PCR) with Confronting Two-Pair Primers (PCR-CTPP)* e pelo método de *PCR with Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP)*, analisando os resultados de modo a escolher qual o melhor método a utilizar.

A população do estudo consistiu em amostras de sangue periférico de 45 doentes do Departamento de Saúde da Mulher e da Criança, do CHCB, Covilhã - Portugal, que realizaram biópsia para despiste histopatológico de cancro da mama. Procedeu-se à extração de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) a partir das amostras recolhidas. O método de PCR-CTPP foi executado para identificação do genótipo das amostras. No entanto, o método não pareceu ser fidedigno e como tal, por PCR convencional amplificamos a região de interesse que foi posteriormente enviada para a empresa STABVIDA® que efetuou a sua sequenciação. Após a sequenciação foram identificados os três genótipos do polimorfismo rs35652124 do Nrf2, nomeadamente: 23 casos AA (*Wild Type (WT)*), 19 casos heterozigóticos (AG) e 3 casos homozigóticos (GG).

Depois de efetuada a genotipagem do polimorfismo rs35652124 nas amostras selecionadas, procedeu-se à identificação do método de PCR mais adequado, nomeadamente PCR-CTPP e PCR-RFLP. Através da análise dos resultados demonstrámos que, de entre os métodos aplicados, o mais fidedigno para a genotipagem das amostras foi o método de PCR-RFLP.

Estudos prévios demonstram que SNPs do Nrf2 estão relacionados com o risco de vir a desenvolver cancro da mama e com o prognóstico da doença. Uma vez confirmado como estando associado o polimorfismo rs35652124 ao desenvolvimento e prognóstico do cancro da mama, a genotipagem do mesmo poderá definir o Nrf2 como biomarcador do prognóstico tumoral.

O Capítulo 2 refere-se ao estágio curricular efetuado de 22 de Janeiro a 6 de Abril de 2018 na *Farmácia Bem Saúde*, em Bragança, com a supervisão da Dr.<sup>a</sup> Eugénia Baptista. A realização deste estágio funcionou como elo de ligação entre o conhecimento teórico previamente adquirido e a sua aplicação prática. Pretende-se portanto, neste capítulo, descrever as atividades executadas ao longo deste período, enumerando as competências adquiridas durante o mesmo.

O Capítulo 3 descreve o estágio realizado no Hospital Distrital de Bragança durante o período de 9 Abril a 1 de Junho de 2018 sob a supervisão da Dr.<sup>a</sup> Ângela Aragão. O estágio teve como objetivo consolidar conhecimentos relativos à vertente Hospitalar da área das Ciências Farmacêuticas. Com este capítulo pretende-se relatar as atividades realizadas ao longo deste estágio que possibilitaram a integração de conhecimentos teóricos com a realidade profissional em contexto hospitalar.

## Palavras-chave

Nrf2; polimorfismos genéticos; carcinogénese; SNPs; cancro da mama; SNP rs35652124 (A→G); genotipagem; PCR-CTPP; PCR-RFLP; Biomarcador; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar



# Abstract

This report has three chapters, each one referring to the work experience in the areas of Research, Community Pharmacy and Hospital Pharmacy, to obtain the Master's Degree in Pharmaceutical Sciences.

Chapter 1 relates to the Research component. It approaches the role of an antioxidant and transcription factor, the Nuclear factor-erythroid 2 - related factor 2 (Nrf2), and the influence of its genetic polymorphisms in cancer. Currently, the human being is increasingly exposed to Oxidative Stress (OS) which is related to the etiology of various diseases, including cancer. However, there are many protective mechanisms against OS and a number of studies have shown the importance of Nrf2 as an antioxidant, once it activates the transcription of certain genes which encode phase II antioxidant enzymes and proteins that have a role in carrying xenobiotics, preventing changes in chromatin caused by OS.

Nrf2 is located in the cytoplasm, attached to the Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1), its negative regulator. Nrf2 expression may be altered by somatic mutations that influence its negative regulation, Keap1, or the occurrence of Single Nucleotide Polymorphism(s) (SNPs) in its promoter region. The differences between individuals expressing the genes involved in the oxidation and carcinogenic metabolism may be explained by these genetic polymorphisms.

Breast cancer development has OS as a risk factor. It has the higher percentage of morbidity and mortality worldwide and it is more frequently found between women, being the second type of cancer with the higher rate of mortality between them. Therefore, the SNPs in the promoter region of the gene that were previously associated with other pathologies, are now a potential target of investigation in breast cancer.

Numerous SNPs have been identified in Nrf2, namely the SNP rs35652124 (A→G) found in the promoter region. However, the impact of this polymorphism in breast cancer is not sufficiently explored. Thus, this project intended to verify the presence of rs35652124 polymorphism in the promoter region of Nrf2 in patients of the Hospital Centre of Cova da Beira (CHCB).

The aim of this laboratory study was to identify and optimize the most suitable method to distinguish between the three genotypes of rs35652124 polymorphism in the Nrf2 gene. As specific purposes, this project aimed to determine those genotypes by the *Polymerase Chain Reaction* (PCR) with *Confronting Two-Pair Primers* (PCR-CTPP) method and the de PCR with *Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP) method, looking at the results and choose the best one to use.

The study population was established by samples of peripheral blood of 45 patients of The Women and Children Department of CHCB, Covilhã - Portugal, which did a biopsy to test the presence of breast cancer.

Deoxyribonucleic acid (**DNA**) was extracted from the samples. The PCR-CTPP method was performed in order to identify the genotype of the samples. However, the method did not seem to be reliable and we performed a conventional PCR in order to amplify the region of interest which was sent to STABVIDA® to be sequenced through Sanger Sequencing. This results enable us to distinguish the three genotypes of rs35652124 of Nrf2, namely: 23 cases AA (Wild Type (WT)), 19 cases heterozygous (AG) and 3 cases homozygous (GG).

After the genotyping of the polymorphism rs35652124 for the selected samples, we proceed to the identification of the most adequate PCR method, namely PCR-CTPP and PCR-RFLP. Through the analysis of the results we verified that, between the methods applied, the most reliable for samples genotyping is the PCR-RFLP method.

Previous studies has shown that SNPs and Nrf2 are correlated with the risk of breast cancer and the disease prognosis. If the association between the rs35652124 polymorphism and the development of breast cancer is confirmed, its genotyping may define Nrf2 as a cancer biomarker.

Chapter 2 refers to the curricular internship held between January 22 and April 6 - 2018, at Farmácia Bem Saúde, in Bragança, under the supervision of Dr.<sup>a</sup> Eugénia Baptista. This internship was the link between the acquisition of theoretical knowledge and its application. This chapter aims to describe all the activities performed and list the professional skills acquired in this period.

Chapter 3 describes the internship held in Hospital Distrital de Bragança, between April 9 and June 1 - 2018, under the supervision of Dr.<sup>a</sup> Ângela Aragão. The purpose of this internship was to consolidate the general knowledge about the hospital component in pharmaceutical sciences. This chapter reports the activities performed during this internship that allowed the integration of theoretical knowledge with the reality of the hospital professional context.

## Keywords

Nrf2; genetic polymorphisms; carcinogenesis; SNPs; breast cancer; SNP rs35652124 (A→G); genotyping; PCR-CTPP; PCR-RFLP; Biomarker; Community Pharmacy; Hospital Pharmacy

# Índice

<b>Capítulo 1. NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos?</b>	
<b>Identificação e otimização do método. ....</b>	<b>1</b>
1. Introdução.....	1
1.1. O <i>Stress</i> Oxidativo e o papel antioxidante do Nrf2 .....	1
1.2. Nuclear factor-erythroid 2 - related factor 2 - Nrf2.....	3
1.3. Dualidade do Nrf2 - Papel do Nrf2 na promoção do cancro.....	6
1.4. Polimorfismos de genes envolvidos na defesa oxidativa e o seu papel na carcinogénese .....	8
2. Objetivos .....	10
2.1. Objetivo Geral .....	10
2.2. Objetivos Específicos .....	10
3. Materiais e Métodos.....	11
3.1. População em estudo .....	11
3.2. Procedimentos Laboratoriais .....	11
3.2.1. Extração de ADN genómico .....	11
3.2.2. Identificação dos genótipos do polimorfismo rs35652124.....	11
3.2.2.1. Eletroforese .....	12
3.2.3. Sequenciação.....	12
3.2.4. PCR-RFLP.....	12
3.2.4.1. Seleção da enzima .....	13
3.2.4.2. Restrição enzimática .....	13
4. Resultados e Discussão .....	14
4.1. PCR-CTPP .....	14
4.2. Sequenciação.....	14
4.3. Genotipagem por método de PCR-CTPP e de PCR-RFLP .....	15
4.4. Análise de custos .....	19
5. Conclusão.....	20
6. Referências Bibliográficas .....	21
<b>Capítulo 2. Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária .....</b>	<b>24</b>
1. Introdução.....	24
2. Apresentação e Organização da Farmácia .....	25
2.1. Localização e Horário de Funcionamento .....	25
2.2. Espaço físico.....	25
2.2.1. Exterior.....	25
2.2.2. Interior .....	26
2.3. Recursos Humanos.....	28
2.4. Sistema Informático.....	30
2.5. Controlo da Temperatura .....	30

2.6.	Informação e documentação científica.....	31
3.	Circuito do medicamento e outros produtos de saúde .....	32
3.1.	Aprovisionamento e Encomendas .....	32
3.1.1.	Realização de Encomendas .....	32
3.1.2.	Receção e Conferência de Encomendas .....	33
3.1.3.	Reclamações e Devoluções .....	35
3.1.4.	Armazenamento de Encomendas .....	36
3.1.5.	Gestão de <i>stocks</i> e Controlo dos prazos de validade.....	36
3.2.	Dispensa e aconselhamento de medicamentos.....	37
3.2.1.	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica .....	38
3.2.1.1.	Prescrições Médicas .....	38
3.2.1.2.	Ato de dispensa .....	39
3.2.1.3.	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Especial: Estupefacientes e Psicotrópicos .....	41
3.2.1.4.	Medicamentos Manipulados.....	42
3.2.2.	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica .....	43
3.2.3.	Dispensa de medicamentos para instituições sociais e lares de idosos .....	44
3.3.	Automedicação e Indicação Farmacêutica .....	45
3.4.	Dispensa e aconselhamento de outros produtos de saúde .....	46
3.4.1.	Produtos de cosmética e higiene corporal .....	46
3.4.2.	Produtos dietéticos para alimentação especial e infantil.....	47
3.4.3.	Fitoterapia e suplementos nutricionais (Nutracêuticos) .....	47
3.4.4.	Medicamentos de Uso Veterinário.....	48
3.4.5.	Dispositivos Médicos .....	49
4.	Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Bem Saúde .....	50
4.1.	Determinação de parâmetros bioquímicos.....	50
4.2.	Medição da pressão arterial e de medidas antropométricas.....	51
4.3.	Administração de injetáveis .....	52
4.4.	VALORMED .....	52
4.5.	Cartão Saúde .....	53
4.6.	Entregas ao domicílio .....	53
4.6.1.	Dispensa de medicamentos em meios rurais .....	54
5.	Farmacovigilância .....	55
6.	Contabilidade e Gestão na farmácia .....	56
6.1.	Processamento e Conferência de Receituário.....	56
7.	Conclusão.....	57
8.	Referências Bibliográficas .....	58
<b>Capítulo 3. Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Hospitalar.....</b>		<b>61</b>
1.	Introdução.....	61
2.	Caracterização da ULSNE .....	63
3.	Organização dos Serviços Farmacêuticos da UHB .....	64

3.1.	Localização e áreas dos Serviços Farmacêuticos.....	64
3.2.	Recursos Humanos.....	65
3.3.	Horário de Funcionamento.....	67
3.4.	Sistema Informático.....	67
4.	Gestão de medicamentos e produtos farmacêuticos nos Serviços Farmacêuticos da UHB 68	
4.1.	Seleção de medicamentos e produtos farmacêuticos.....	68
4.2.	Aquisição de medicamentos e produtos farmacêuticos.....	69
4.2.1.	Aquisição de medicamentos que necessitem de AUEs.....	70
4.2.2.	Aquisição de medicamentos contendo estupefacientes e psicotrópicos.....	70
4.3.	Receção e Conferência de Encomendas.....	71
4.4.	Armazenamento.....	72
5.	Distribuição.....	75
5.1.	Distribuição Tradicional.....	75
5.1.1.	Distribuição por Reposição de Stocks nivelados.....	76
5.1.1.1.	Armários de recurso.....	76
5.1.1.2.	Carros de Emergência.....	77
5.1.1.3.	Pyxis MedStation®.....	77
5.2.	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária.....	78
5.3.	Distribuição a doentes em ambulatório.....	79
5.4.	Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial.....	81
5.4.1.	Hemoderivados.....	81
5.4.2.	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos.....	82
5.5.	Distribuição às Unidades de Cuidados de Saúde Primários.....	83
6.	Produção e Controlo: Farmacotecnia.....	84
6.1.	Preparação de Formas Farmacêuticas Não Estéreis.....	84
6.2.	Reembalagem.....	85
7.	Farmácia Clínica e outras atividades do farmacêutico.....	86
7.1.	Informação e Documentação.....	86
7.2.	Farmacovigilância.....	87
7.3.	Colaboração com as Comissões Técnicas.....	87
7.4.	Outros programas em implementação na ULSNE.....	88
8.	Conclusões.....	89
9.	Referências Bibliográficas.....	90
	Anexos.....	93



# Lista de Figuras

## Capítulo 1

<b>Figura 1.</b> Influência do SO a nível celular.....	1
<b>Figura 2.</b> Domínios funcionais do Nrf2 (adaptado de Jaramillo & Zhang, 2013). ....	3
<b>Figura 3.</b> Esquema da via de sinalização Keap1-Nrf2. Processo de translocação do Nrf2 para o núcleo (adaptado de imagem realizada por Almeida M. et al, 2018). ....	4
<b>Figura 4.</b> A. Funções do Nrf2 na homeostase do organismo. B. Exemplos de condições patológicas nas quais poderá intervir este fator de transcrição. ....	5
<b>Figura 5.</b> Representação da dualidade do Nrf2 em células em estado normal de funcionamento e em células em estado cancerígeno (adaptado de P.Basak et al, 2017). ....	6
<b>Figura 6.</b> Localização cromossômica do gene Nrf2 (adaptado de <a href="https://www.ensembl.org/">https://www.ensembl.org/</a> ) e do SNP rs35652124 (653) no respetivo gene (adaptado de Yu et al, 2012). ....	8
<b>Figura 7.</b> Expressão do Nrf2 em condições fisiológicas e em condições patológicas (adaptado de Kitamura et al, 2018). ....	9
<b>Figura 8.</b> Representação das bandas esperadas após eletroforese dos produtos de restrição enzimática. ....	13
<b>Figura 9.</b> Esquema geral dos passos seguidos na genotipagem do SNP rs35652124 do Nrf2....	14
<b>Figura 10.</b> Esquema representativo da sequência do processo de otimização e das abordagens realizadas na técnica de PCR-CTPP.....	15
<b>Figura 11.</b> Resultados da eletroforese após otimização do método PCR-CTPP. Como se pode observar nos casos 2 e 11 que, pela sequenciação de Sanger eram WT, realizando o método de PCR-CTTP parecem ser todos heterozigóticos. ....	16
<b>Figura 13.</b> Esquema representativo da sequência do processo inicial de otimização da técnica de PCR-RFLP e das abordagens realizadas anteriormente.....	17
<b>Figura 12.</b> a) Resultados da eletroforese realizada para confirmar a amplificação do fragmento 317 dos produtos de PCR-RFLP. b) Resultados da eletroforese após realização da primeira abordagem do método de PCR-RFLP. ....	18
<b>Figura 14.</b> Esquema representativo da sequência do processo de otimização com os resultados da eletroforese da abordagem que melhor nos permitiu identificar os 3 genótipos do polimorfismo rs35652124 do Nrf2. ....	18



# Lista de Tabelas

## Capítulo 1

**Tabela 1.** Primers utilizados para a amplificação da região polimórfica do Nrf2 em estudo .. 11

**Tabela 2.** Genótipos e fragmentos esperados do polimorfismo em estudo após execução da eletroforese dos produtos amplificados pelo método de PCR-CTPP. .... 12

**Tabela 3.** Genótipos e fragmentos esperados do polimorfismo em estudo após aplicação da eletroforese dos produtos amplificados pelo método de PCR-RFLP. .... 13

**Tabela 4.** Custos monetários e tempo despendido em cada um dos métodos. .... 19

## Capítulo 3

**Tabela 1.** Tabela resumo dos recursos humanos dos SFH da UHB e das funções que lhes estão associadas tendo por base a distribuição de funções. .... 66



# Lista de Acrónimos

## Capítulo 1

<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>ARE</b>	Elementos responsáveis pela Resposta Antioxidante
<b>bp</b>	Pares de bases
<b>bZIP</b>	basic leucine zipper
<b>CHCB</b>	Centro Hospitalar Cova da Beira
<b>CnC</b>	cap'n'collar
<b>DNA</b>	Deoxyribonucleic acid
<b>Keap1</b>	Kelch-like ECH-associated protein 1
<b>Maf</b>	Masculoaponeurotic fibrossarcoma
<b>Neh</b>	Nrf2-epichlorohydrin homology
<b>Nrf2</b>	Nuclear factor-erythroid 2 - related factor 2
<b>OS</b>	Oxidative Stress
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>PCR-CTPP</b>	Polymerase Chain Reaction (PCR) with Confronting Two-Pair Primers
<b>PCR-RFLP</b>	Polymerase Chain Reaction with Restriction Fragment Length Polymorphism
<b>sMaf</b>	small Maf
<b>SNPs</b>	Single Nucleotide Polymorphism(s)
<b>SO</b>	Stress Oxidativo
<b>WT</b>	Wild Type

## Capítulo 2

<b>AIM</b>	Autorização de Introdução no Mercado
<b>CNP</b>	Código Nacional do Produto
<b>CNPEM</b>	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
<b>DCI</b>	Denominação Comum Internacional
<b>HDL</b>	Lipoproteína de Alta Densidade
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>INFARMED</b>	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
<b>IVA</b>	Imposto de Valor Acrescentado
<b>LDL</b>	Lipoproteína de Baixa Densidade
<b>MICF</b>	Mestrado em Ciências Farmacêuticas
<b>MNSRM</b>	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
<b>MNSRM-EF</b>	MNSRM dependentes de dispensa exclusiva em farmácia
<b>MSRM</b>	Medicamento Sujeito a Receita Médica
<b>PIC</b>	Preço Impresso na Cartonagem
<b>PVF</b>	Preço de Venda à Farmácia
<b>PVP</b>	Preço de Venda ao Público
<b>RAM</b>	Reações Adversas a Medicamentos
<b>RME</b>	Receita Médica Especial
<b>RSP</b>	Receitas Sem Papel
<b>SNF</b>	Sistema Nacional de Farmacovigilância
<b>SNS</b>	Serviço Nacional de Saúde

### Capítulo 3

ACS	Agrupamentos de Centros de Saúde
AUE(s)	Autorização(ões) de Utilização Excecional
AO(s)	Assistente(s) Operacional(ais)
CE	Colégio de Especialidades
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CQSD	Comissão da Qualidade e Segurança do Doente
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
GF	Guia Farmacoterapêutico
UHB	Unidade Hospitalar de Bragança
ULSNE	Unidade Local de Saúde do Nordeste, E.P.E
OF	Ordem dos Farmacêuticos
PEM	Programa de Entrega de Medicamentos
PRM	Problemas Relacionados com os Medicamentos
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
SFH	Serviços Farmacêuticos
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
TDT(s)	Técnico(s) de Diagnóstico e Terapêutica
TSS	Técnico Superior de Saúde



# Capítulo 1. NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método.

## 1. Introdução

### 1.1. O *Stress* Oxidativo e o papel antioxidante do Nrf2

Atualmente, o ser humano encontra-se cada vez mais exposto a agressões exógenas que favorecem a formação de radicais livres.<sup>1</sup> O *Stress* Oxidativo (SO) surge quando os meios de defesa biológicos não se demonstram eficientes na neutralização das espécies químicas reativas. O desequilíbrio eletrolítico gerado poderá causar danos funcionais irreversíveis quer pela alteração macromolecular sofrida a nível intracelular, quer pelo possível desenvolvimento de mutações genéticas que poderão desencadear processos patológicos (Figura 1).<sup>1,2,3</sup>

Neste sentido, o SO tem sido correlacionado com a etiologia de inúmeras doenças, nas quais se inclui o cancro.<sup>2,4</sup>

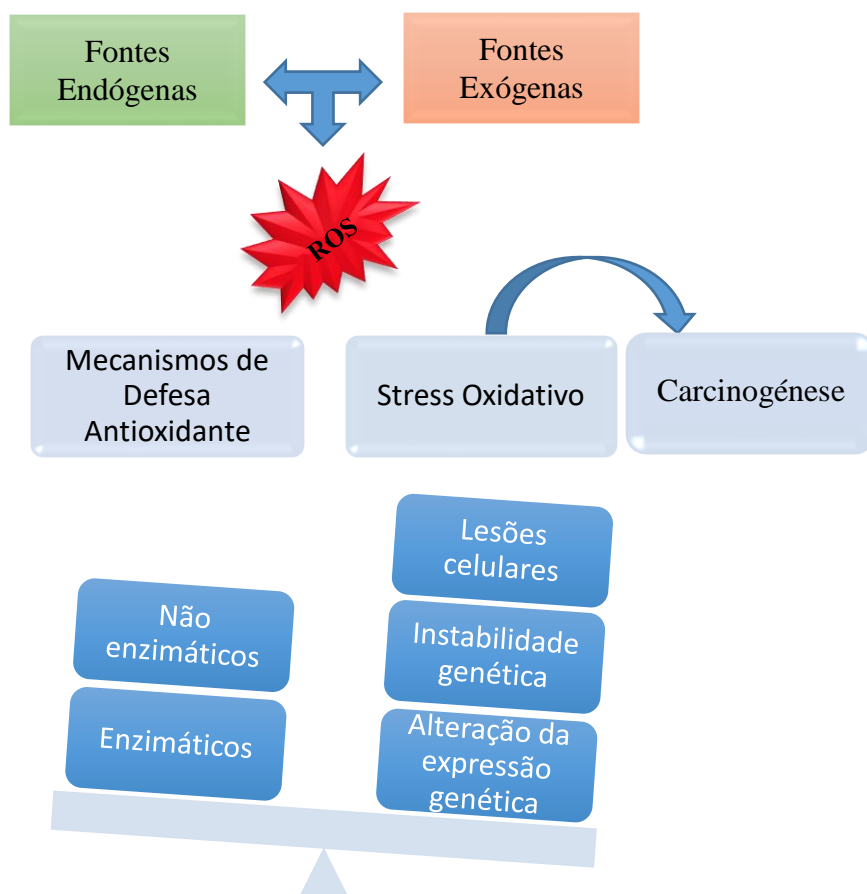


Figura 1. Influência do SO a nível celular.

## NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método

Existem vários mecanismos de proteção que permitem ao organismo manter as condições fisiológicas, podendo ser divididos em duas fases. A primeira linha de defesa celular é assegurada por substâncias antioxidantes como, por exemplo, as vitaminas C e E, a glutatona e o  $\beta$ -caroteno.<sup>1</sup> Já as moléculas intervenientes na resposta de segunda fase são essencialmente de natureza proteica.<sup>1</sup>

É nesta segunda etapa que o *Nuclear factor-erythroid 2 - related factor 2 (Nrf2)* intervém, ativa a transcrição de genes que codificam enzimas antioxidantes de fase II e proteínas que participam no transporte de xenobióticos, prevenindo alterações na cromatina provocadas pelo SO.<sup>2,5</sup>

Torna-se, portanto, de extrema importância o estudo do seu mecanismo de ativação, de forma a compreender o impacto do mesmo em condições que promovam a indução destas moléculas.<sup>1</sup>

## 1.2. Nuclear factor-erythroid 2 - related factor 2 - Nrf2

O Nrf2 é uma proteína solúvel, constituída por 589 aminoácidos, cujo peso molecular é de 66.1 kDa.<sup>1,6</sup> Trata-se de um fator de transcrição pertencente à família de proteínas *cap'n'collar* (CnC) que possuem na sua constituição um “basic leucine zipper” (bZIP).<sup>3,5,6</sup>

Este conjunto de proteínas apresenta características estruturais homólogas entre si: observa-se a presença, adjacente ao local de ligação ao Ácido Desoxirribonucleico (ADN), de um domínio CnC na região N-terminal da cadeia polipeptídica e de um domínio bZIP na região C-terminal, caracterizado pela repetição periódica de resíduos de leucina.<sup>2,6,7,8</sup>

O Nrf2 encontra-se em níveis basais no citoplasma, acoplado à proteína *Kelch-like ECH-associated protein 1* (Keap1), o seu regulador negativo.<sup>9</sup>

Em termos estruturais podemos considerar que o Nrf2 apresenta sete regiões distintas (Figura 2) denominadas por *Nrf2-epichlorohydrin homology* (Neh): Neh1-Neh7.<sup>1,3</sup>

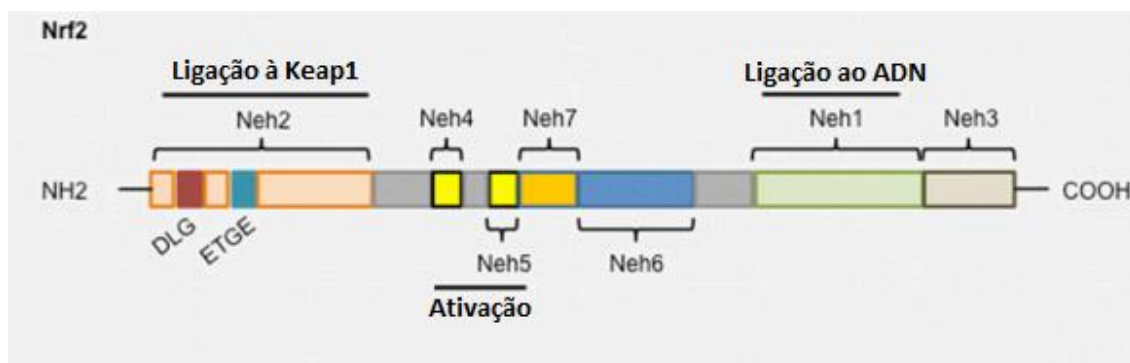


Figura 2. Domínios funcionais do Nrf2 (adaptado de Jaramillo & Zhang, 2013).

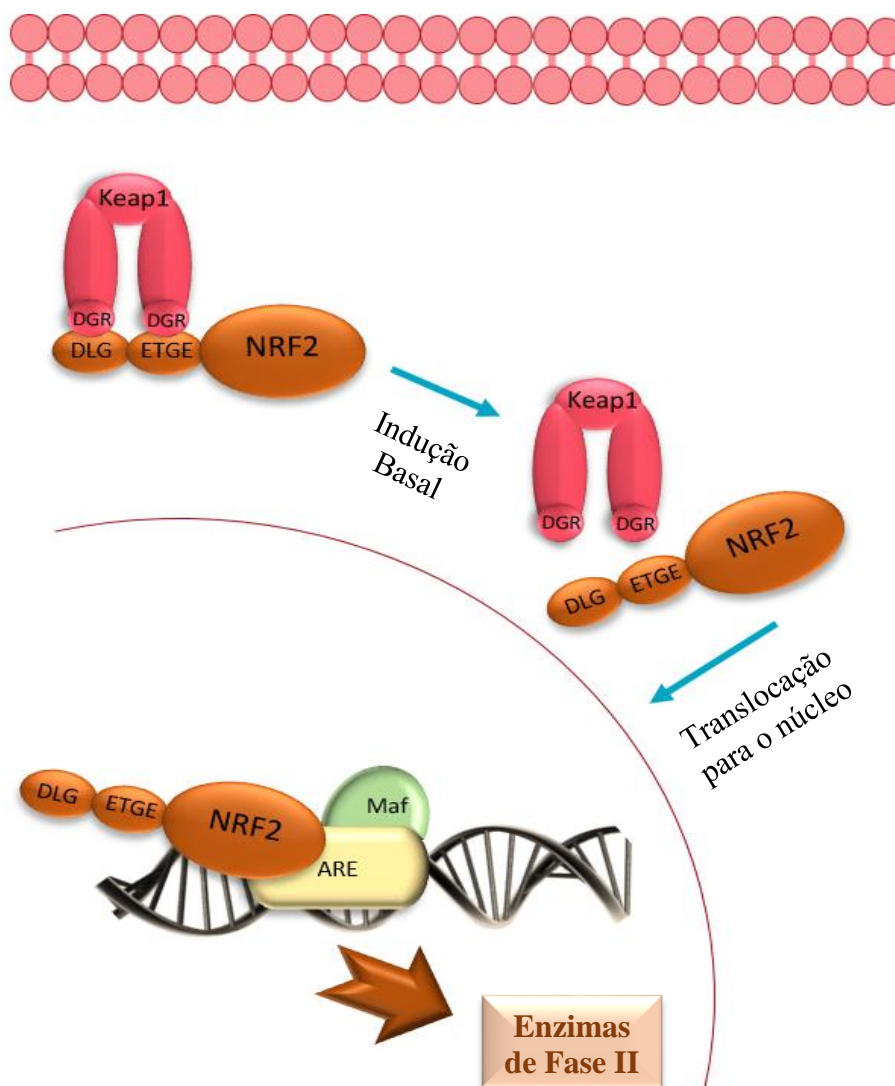
O domínio Neh2 possui dois locais de ligação de alta e baixa afinidade, o ETGE e o DLG, respetivamente, que interagem com a Keap1 e ajudam a manter a sua estabilidade.<sup>10,11</sup>

São as interações entre estes dois locais de ligação do Nrf2 e o domínio DGR da Keap1 que estão encarregues de mediar a atividade deste fator de transcrição.<sup>3</sup>

Uma vez que a Keap1 funciona como substrato do complexo *Cullin 3 - dependent E3 ubiquitin ligase*, esta proteína consegue, secundariamente, reprimir a atividade do Nrf2.<sup>10,12</sup>

## NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método

O modelo de ligação, denominado por “hinge-and-latch” propõe que quando as células estão sujeitas ao SO, a Keap1 sofre uma alteração conformacional que a impede de se ligar ao domínio DLG, não ocorrendo a ubiquitinação do Nrf2.<sup>2,3,11</sup>



**Figura 3.** Esquema da via de sinalização Keap1-Nrf2. Processo de translocação do Nrf2 para o núcleo (adaptado de imagem realizada por Almeida M. et al, 2018).

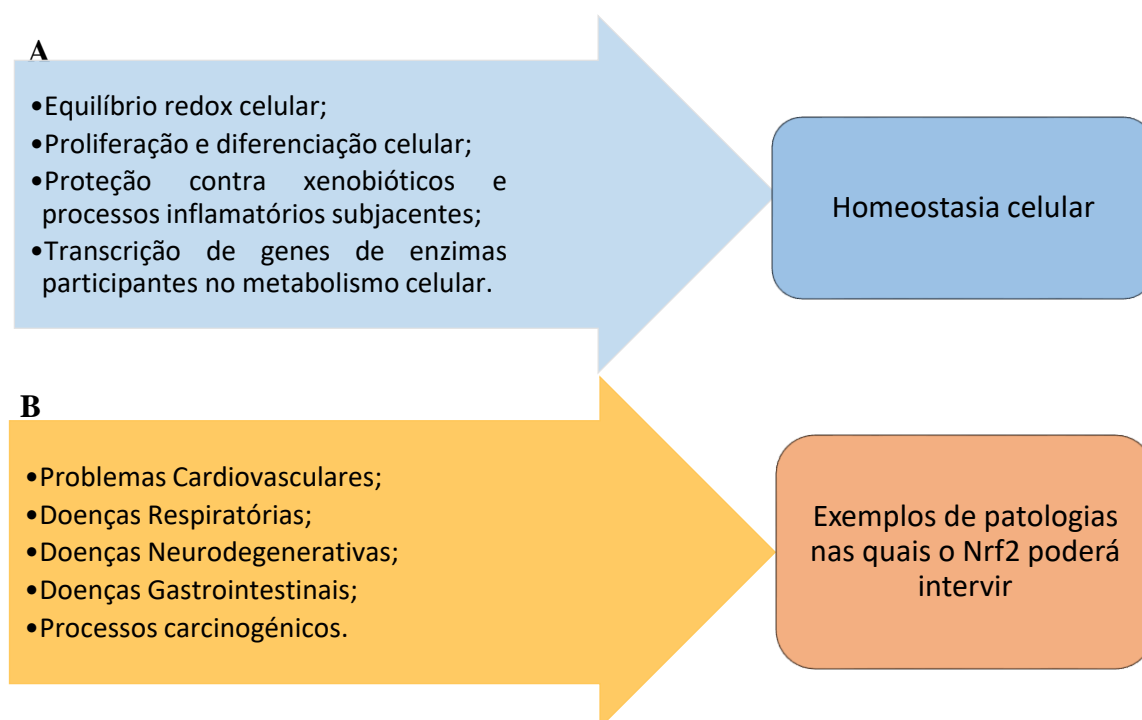
As alterações conformacionais na Keap1 e a estabilização do Nrf2 devido ao SO, permitem que o Nrf2 se desloque para o núcleo, onde se associa a proteínas *small Maf* (**sMaf**) da família *masculoaponeurotic fibrossarcoma* (**Maf**), formando um dímero que facilita a sua ligação a Elementos Responsáveis pela Resposta Antioxidante (**ARE**) presentes nas regiões promotoras de vários genes citoprotetores (**Figura 3**). A formação deste complexo promove a transcrição de enzimas de fase II como a glutatona S-transferase, a tioredoxina, a peroxirredoxina, a superóxido dismutase, a catalase, a heme-oxigenase 1, a NADPH-quinona oxireductase e a glutamato cisteína ligase.<sup>1,2,13,14</sup>

A expressão destas enzimas é essencial para a prevenção da mutagênese que se encontra na base da carcinogênese associada ao SO.<sup>15</sup>

## NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método

O Nrf2 integra-se assim no grupo de fatores de transcrição CnC que desempenham a sua função em processos de adaptação celular. Apesar de todos os *Nuclear factor erythroid-derived 2-related factors* desempenharem a sua função na regulação da expressão de genes codificadores de proteínas que contribuem para a manutenção da homeostasia a nível celular<sup>2,16</sup>, o Nrf2 cumpre um papel central na indução da transcrição de genes citoprotetores envolvidos na resposta antioxidante, representando um regulador único do equilíbrio redox.<sup>2, 12, 15,17</sup>

Têm sido realizados vários estudos que refletem a importância que o Nrf2 assume na proteção do organismo contra possíveis danos provenientes de fatores internos e/ou externos como o SO e os xenobióticos, respetivamente.<sup>5,10,13</sup>



**Figura 4.** A. Funções do Nrf2 na homeostase do organismo. B. Exemplos de condições patológicas nas quais poderá intervir este fator de transcrição.

Foi demonstrado que a sua ativação funciona como mecanismo de defesa celular (**Figura 4A**), realçando o seu papel protetor perante o desenvolvimento de diversas doenças cuja patogénese é influenciada pela exposição a substâncias com capacidade de causar toxicidade (**Figura 4B**).<sup>1,10</sup>

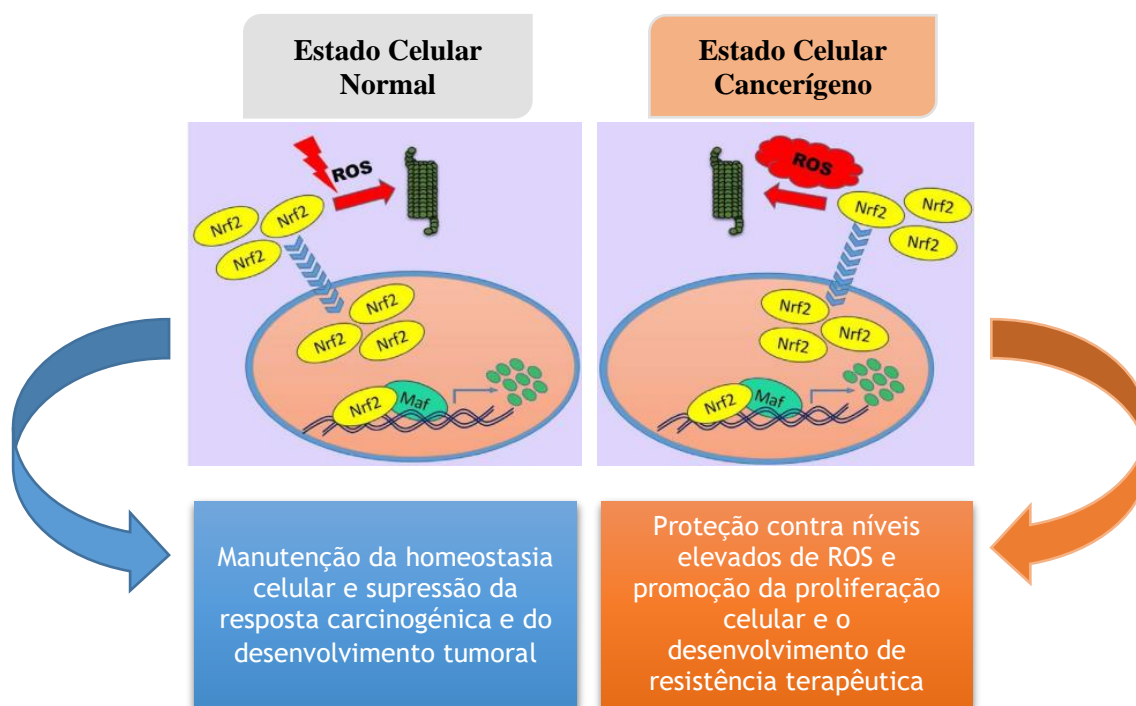
A modificação permanente do material genético das células, que resulta do dano oxidativo, é uma das principais causas de mutagénese que poderá levar ao desenvolvimento posterior de um processo de carcinogénese.<sup>15</sup>

Assim, dentro destas patologias, destacamos o cancro, pelas suas características epidemiológicas e pela influência que as alterações genéticas do Nrf2 poderão ter na predisposição e no prognóstico do mesmo.<sup>12,13,18</sup>

### 1.3. Dualidade do Nrf2 - Papel do Nrf2 na promoção do cancro

O Nrf2 é responsável pela transcrição de genes citoprotetores, assim a ativação deste fator de transcrição preserva as células dos estímulos carcinogénicos. Este facto é suportado por estudos realizados *in vivo* em ratos, que após silenciar o gene Nrf2 demonstraram a redução da expressão de enzimas de fase II, o que aumentou a sensibilidade à exposição a elementos carcinogénicos e impediu os compostos indutores do Nrf2 de desempenharem a sua resposta protetora.<sup>14</sup>

Em condições fisiológicas normais, o Nrf2 apresenta, como anteriormente mencionado, uma influência positiva como protetor do SO celular. Contudo, estudos recentes demonstram a dualidade inerente à contribuição deste fator de transcrição. Em doentes diagnosticados com cancro, o seu papel parece inverter-se visto que protege tanto as células saudáveis como as células cancerígenas (**Figura 5**). Desta forma, ao promover secundariamente a progressão e a proliferação de linhas celulares cancerígenas, o Nrf2 potencia a resistência quimio e radioterapêutica, tornando o prognóstico da doença desfavorável.<sup>1,9,10,14,18,19,20,21</sup>



**Figura 5.** Representação da dualidade do Nrf2 em células em estado normal de funcionamento e em células em estado cancerígeno (adaptado de P.Basak et al, 2017).

Uma vez que o Nrf2 é expresso praticamente em todos os tecidos celulares do organismo, a presença de níveis elevados em diferentes tipos de cancro foi descrita em diversos estudos, inclusivamente em casos de cancro do pulmão, pâncreas, endométrio, bexiga, ovários e mama, tendo sido registada, no carcinoma hepatocelular, a primeira evidência da associação do Nrf2 e dos seus genes alvo com a promoção cancerígena.<sup>1,14,21,22,23,24,25,26</sup>

## **NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

Desta forma, mutações somáticas que influenciem a perda da regulação negativa do Nrf2 descrita no ponto 1.2, bem como a presença de *Single Nucleotide Polymorphism(s)* (SNPs) na região promotora do gene que o codifica, poderão estar associadas a alterações na expressão deste fator de transcrição e respectivas consequências biológicas, que a serem confirmadas como estando associadas ao desenvolvimento e prognóstico do cancro da mama, poderão contribuir para estabelecer o Nrf2 como biomarcador do prognóstico tumoral.<sup>1,9,12,20</sup>

Assim, a investigação de polimorfismos no gene Nrf2 permite-nos averiguar a predisposição que o indivíduo apresenta para desenvolver certos tipos de cancro e inferir acerca de padrões genéticos que contribuem para a sua progressão.<sup>1</sup>

## 1.4. Polimorfismos de genes envolvidos na defesa oxidativa e o seu papel na carcinogénese

Os polimorfismos constituem uma fonte de variabilidade genética interindividual, dentro dos quais se destacam os SNPs por serem o tipo de polimorfismos mais observados. Os SNPs definem-se pela variação, numa sequência de ADN, de apenas um nucleótido, cuja frequência se demonstra superior a 1% numa determinada população.<sup>27,28</sup>

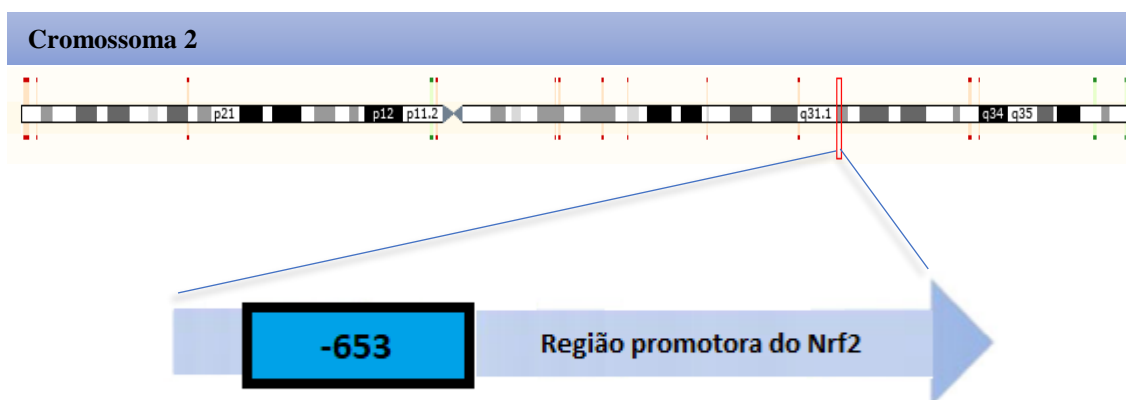
É importante referir que apesar da variabilidade que os SNPs atribuem ao genoma humano, muitas das variações verificadas tratam-se de mutações silenciosas ou neutras. Contudo, existe uma percentagem de alterações genéticas que contribuem para alterações fenotípicas.<sup>28</sup>

As diferenças observadas entre indivíduos relativamente à expressão de genes envolvidos na via oxidativa e no metabolismo carcinogénico poderão estar relacionadas com estes polimorfismos genéticos.<sup>28</sup>

O gene Nrf2 localiza-se no cromossoma 2 (2q31.2) e é constituído por cinco exões e quatro intrões.<sup>29,30</sup>

Foram identificados vários SNPs no Nrf2, nomeadamente os SNPs rs35652124 (A→G) e rs6721961 (C→A) na região promotora do gene. A influência destes na atividade transcricional do Nrf2 (**Figura 7**) foi previamente avaliada, verificando-se a redução da expressão do Nrf2 e a consequente redução dos níveis basais da proteína e da transcrição dos genes dependentes dela.<sup>5,21,29</sup>

O impacto de polimorfismos relativos ao gene Nrf2 tem sido relacionado com o desenvolvimento de várias situações patológicas.<sup>1,5,21,22,29,30</sup> Um dos estudos de Suzuki et al., relata que o SNP na região promotora do Nrf2 (rs6721961) em indivíduos homocigóticos com genótipo A/A reduz a expressão do gene Nrf2, aumentando o risco de, inclusivamente não fumadores, desenvolverem cancro do pulmão. Okana et al., descreve que a incidência de adenocarcinoma do pulmão em



**Figura 6.** Localização cromossômica do gene Nrf2 (adaptado de <https://www.ensembl.org/>) e do SNP rs35652124 (653) no respetivo gene (adaptado de Yu et al, 2012).

## NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método

indivíduos com o respetivo alelo A/A é maior e propõe o SNP rs6721961 do gene Nrf2 como biomarcador do prognóstico do cancro do pulmão.<sup>30</sup>

Como referido, o cancro da mama é também uma das doenças na qual as vias envolvidas no SO representam um fator de risco para o seu desenvolvimento. Porém, o papel do Nrf2 no cancro da mama ainda não foi suficientemente explorado.<sup>13</sup>

Estudos realizados demonstram que polimorfismos genéticos do Nrf2, inclusive do SNPs rs6721961, estão relacionados com o risco de vir a desenvolver cancro da mama e com o prognóstico da doença.<sup>13,18</sup>

Sendo o cancro da mama o mais frequente entre mulheres, com maior percentagem de morbilidade e mortalidade a nível mundial e o segundo tipo de cancro com maior mortalidade que afeta maioritariamente mulheres<sup>21</sup> é imperativo investigar novos marcadores. Uma vez que os SNPs na região promotora do gene foram anteriormente relacionados com outras patologias, consideram-se um potencial alvo de investigação no cancro da mama.

Assim, pretendeu-se verificar em doentes do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) a presença do polimorfismo rs35652124 na região promotora do Nrf2 (Figura 6).

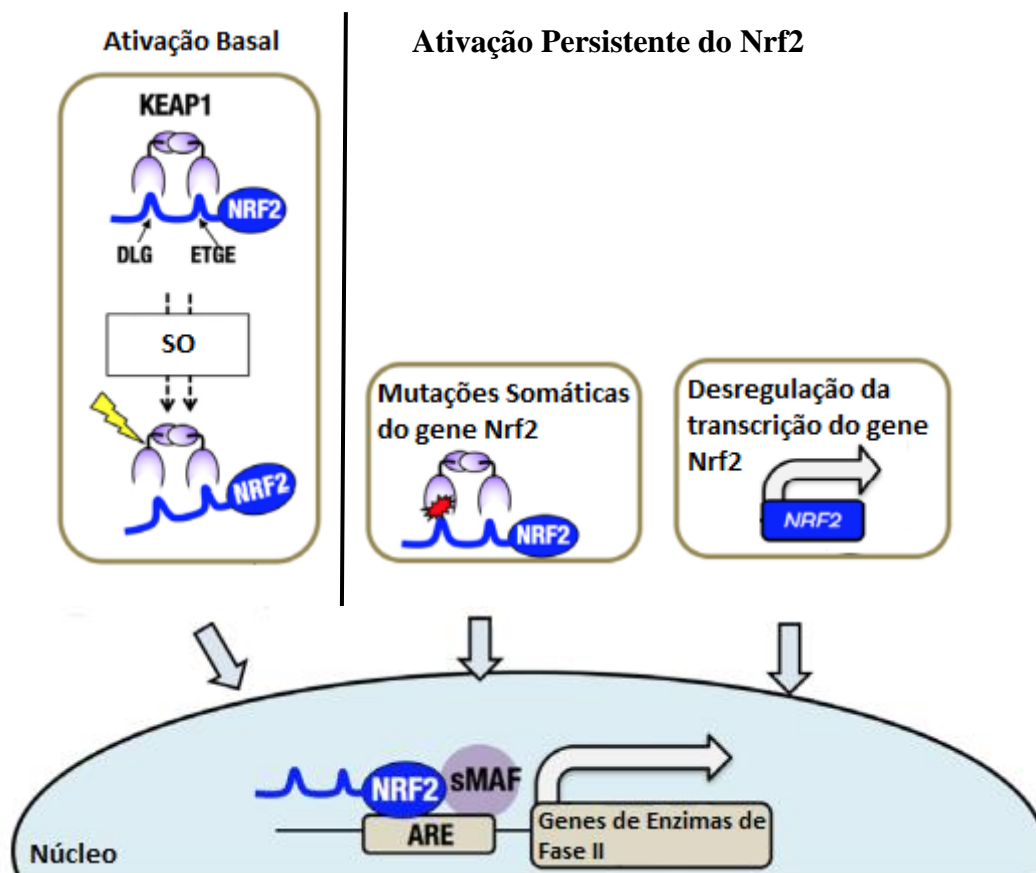


Figura 7. Expressão do Nrf2 em condições fisiológicas e em condições patológicas (adaptado de Kitamura et al, 2018).

## 2. Objetivos

### 2.1. Objetivo Geral

Este trabalho teve como objetivo principal identificar e otimizar o método mais adequado para distinguir os três genótipos do polimorfismo rs35652124 do Nrf2.

### 2.2. Objetivos Específicos

- Determinar os genótipos pelo método de *Polymerase Chain Reaction (PCR) with Confronting Two-Pair Primers (PCR-CTPP)*;
- Determinar os genótipos pelo método de PCR with *Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP)*;
- Analisar os resultados e escolher o método a utilizar.

## 3. Materiais e Métodos

### 3.1. População em estudo

A população do estudo consiste em amostras de sangue periférico de 45 doentes do Departamento de Saúde da Mulher e da Criança, do CHCB, Covilhã - Portugal, que realizaram biópsia para despiste histopatológico de cancro da mama.

O estudo foi autorizado pelas entidades competentes e foi obtido consentimento informado de todas as participantes.

### 3.2. Procedimentos Laboratoriais

#### 3.2.1. Extração de ADN genómico

A extração de ADN foi efetuada a partir de sangue venoso periférico, previamente recolhido em tubos de EDTA, recorrendo à utilização do Kit de extração da *Promega*®, *Wizard*® *Genomic DNA Purification Kit* e seguindo o protocolo de utilização fornecido pelo fabricante. De seguida, a amostra de ADN obtido foi armazenado a 4 °C, tendo sido a restante amostra armazenada a -80 °C.

#### 3.2.2. Identificação dos genótipos do polimorfismo rs35652124

As amostras de ADN das participantes foram amplificadas pela técnica de PCR-CTPP como descrito por *Shimoyama et al.*<sup>5</sup> Para tal obteve-se um volume de reação final de 25 µL/amostra contendo 10 pmol de cada *primer* necessário (Tabela 1), 100 nM de cada desoxirribonucleotídeo trifosfatado (dNTP), 1,5 mM de MgCl<sub>2</sub> e 1 unidade de *Taq polymerase*, 100 ng de ADN genómico e o restante volume de água miliQ estéril. A amplificação realizou-se no equipamento *Bio-Rad MyCycler Thermal Cycler*®, com pré-incubação durante 10 min a 95 °C. Após este período as condições de incubação consistiram na realização de 35 ciclos de PCR durante 30 seg a 95 °C, 30 seg a 66 °C e 30 seg a 72 °C, seguindo-se 10 min a 72 °C.<sup>5</sup>

Após o término dos ciclos de PCR as amostras foram carregadas com *loading dye*, para serem analisadas por eletroforese em gel de agarose.

Tabela 1. Primers utilizados para a amplificação da região polimórfica do Nrf2 em estudo

Primers rs35652124 (653)	Sequência (5'-3')	Referência bibliográfica
Forward primer 1 (Fw <sub>1</sub> )	CTTTTATCTCACTTTACCGCCCGAG	5
Forward primer 2 (Fw <sub>2</sub> )	GCAGTCACCCTGAACGCCCT	
Reverse primer 1 (Rv <sub>1</sub> )	GACACGTGGGAGTTCAGAGGG	
Reverse primer 2 (Rv <sub>2</sub> )	GGGGTTCCCGTTTTTCTCCC	

### 3.2.2.1. Eletroforese

Para confirmação da correta amplificação do produto de PCR, realizou-se eletroforese em gel de agarose a 2%. Para preparação do gel foi necessário diluir agarose (GRIPS®) em tampão TAE 1X, na proporção 1:100, mediante o aquecimento da solução à qual, após arrefecimento se adicionou *GreenSafe*® na proporção 1µL/mL. Após polimerização, o gel foi carregado com 10 µL de produto final e com 2 µL de marcador de peso molecular (*Gene Ruler*®) de 100 pares de bases (bp). O gel foi sujeito a uma tensão 100 volts (V) durante 30 min. Os resultados da eletroforese foram observados expondo o gel a luz UV com o auxílio do equipamento *Uvitec Cambridge*®.

Relativamente ao SNP rs35652124 pretendemos analisar a presença de três genótipos distintos: AA (WT), AG e GG.

Com a utilização dos *primers* referidos, é espectável que o genótipo AA (WT) apresente uma banda de 317 bp e de 145 bp. Quanto ao genótipo AG que apresenta a mutação A→G, devem ser amplificados três fragmentos de 317, 212 e 145bp e para o genótipo GG fragmentos de 317 e 212 bp (ver **Tabela 2**)<sup>5</sup>.

**Tabela 2.** Genótipos e fragmentos esperados do polimorfismo em estudo após execução da eletroforese dos produtos amplificados pelo método de PCR-CTPP.

POLIMORFISMO	GENÓTIPO	FRAGMENTOS (bp)
rs35652124 (A→G)	AA	317 e 145
	AG	317, 212 e 145
	GG	317, 212

### 3.2.3. Sequenciação

Por técnica de PCR e utilizando os primers FW<sub>1</sub> e RV<sub>2</sub> descritos na **Tabela 1**, efetuou-se a amplificação do fragmento de 317bp. Após confirmação da amplificação da região em estudo, procedeu-se à purificação enzimática e envio dos produtos de PCR para a empresa *STABVIDA*®, que realizou a sua sequenciação.

### 3.2.4. PCR-RFLP

A técnica PCR-RFLP consiste na amplificação do fragmento de ADN por PCR utilizando os *primers* Fw<sub>1</sub> e Rv<sub>2</sub> com as mesmas condições utilizadas para o PCR-CTPP com confirmação da amplificação por gel de agarose a 2%. Posteriormente o ADN amplificado é incubado com a enzima de restrição, previamente selecionada.

### 3.2.4.1. Seleção da enzima

Através do programa *NEBcutter*®, foi possível identificar a enzima de restrição que nos permite proceder à genotipagem do polimorfismo rs35652124. Assim a enzima *BseRI* foi a enzima selecionada. Com a restrição enzimática com *BseRI* o genótipo AA será identificado pela presença dos fragmentos de 180 e 137bp, AG com os fragmentos de 317, 180 e 137bp e GG com o fragmento de 317bp, como descrito na **Tabela 3**.

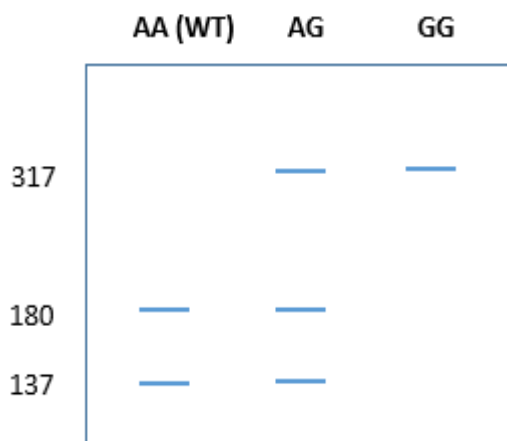
### 3.2.4.2. Restrição enzimática

Após amplificação da sequência de ADN realizou-se uma incubação *overnight* a 37°C com 10 µL do produto de PCR e 3 U da enzima *BseRI*.

Os fragmentos de ADN foram separados por eletroforese e gel de agarose a 2,5%, com o objetivo de identificar os diferentes genótipos de cada uma das amostras.

**Tabela 3.** Genótipos e fragmentos esperados do polimorfismo em estudo após aplicação da eletroforese dos produtos amplificados pelo método de PCR-RFLP.

POLIMORFISMO	GENÓTIPO	FRAGMENTOS (bp)
rs35652124 (A→G)	AA	180 e 137
	AG	317, 180 e 137
	GG	317



**Figura 8.** Representação das bandas esperadas após eletroforese dos produtos de restrição enzimática.

## 4. Resultados e Discussão

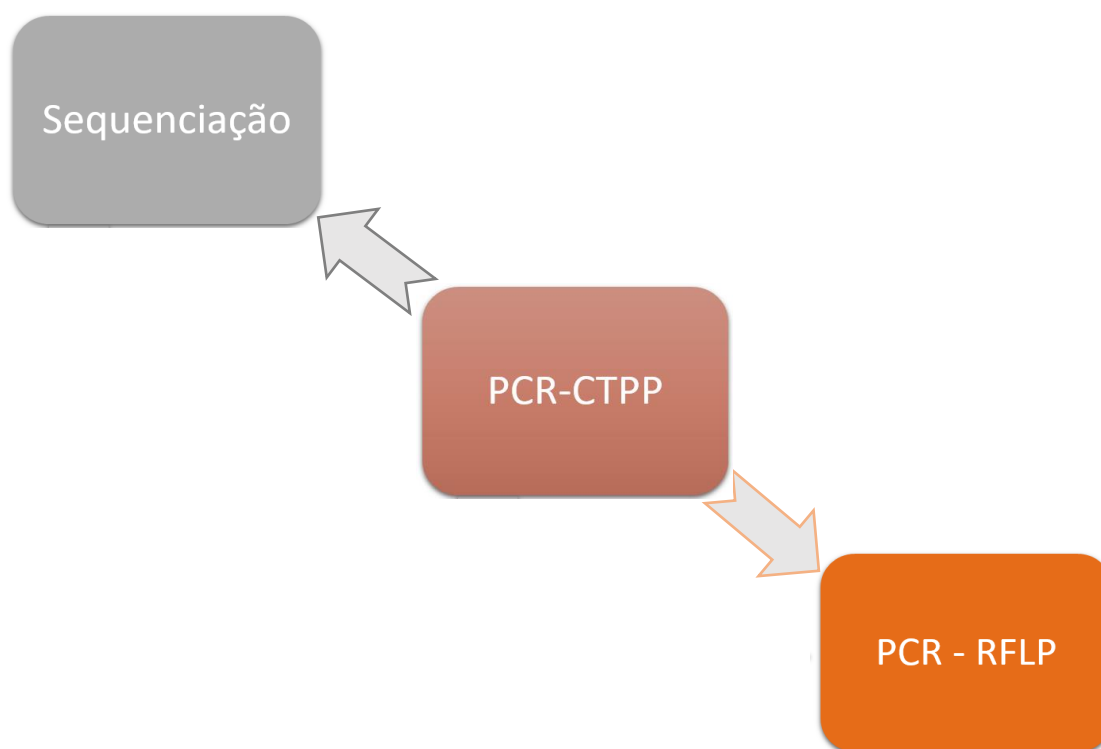


Figura 9. Esquema geral dos passos seguidos na genotipagem do SNP rs35652124 do Nrf2.

### 4.1. PCR-CTPP

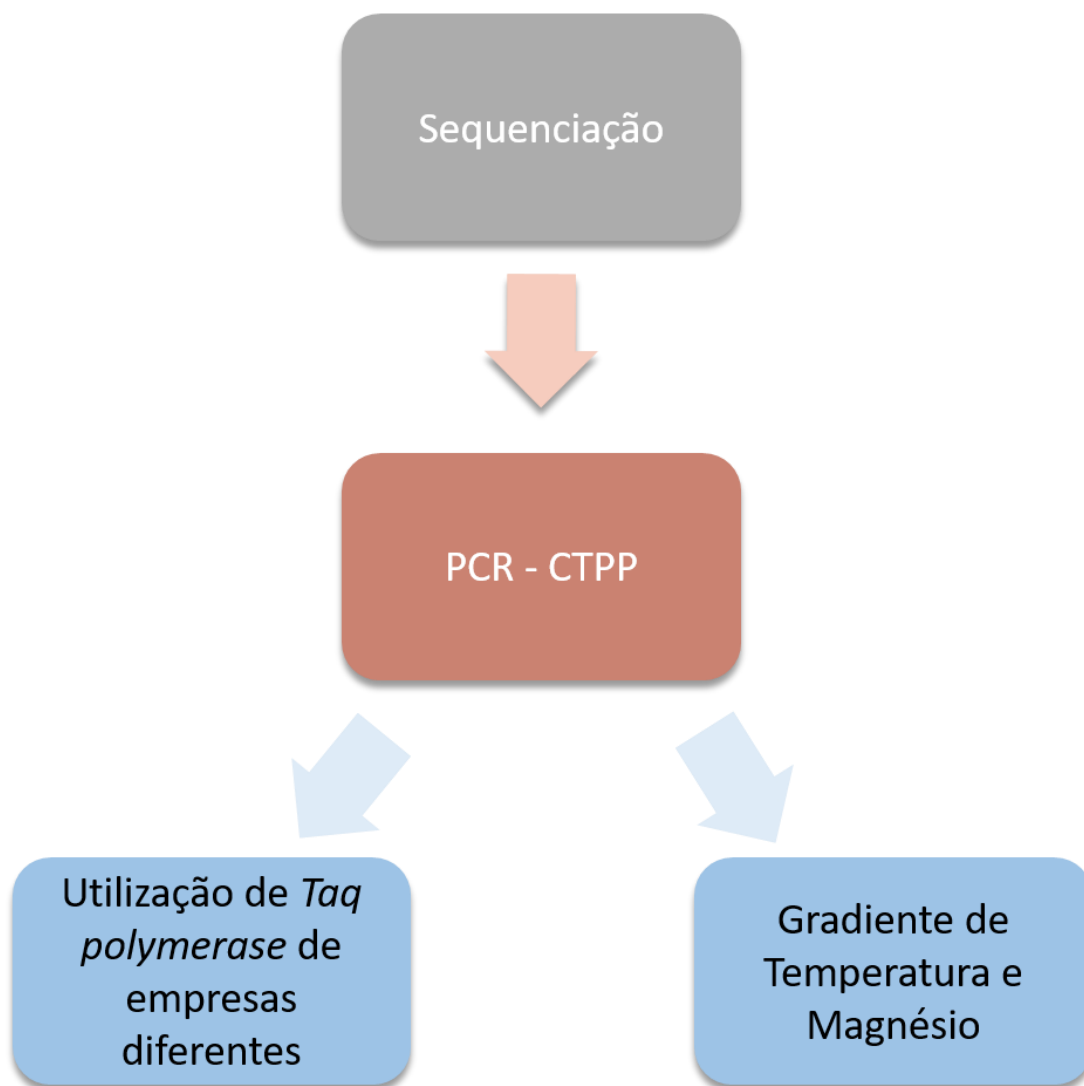
A técnica de PCR-CTPP foi realizada com os pares de *primers* acima identificados (Tabela 1) e com as condições previamente descritas por Shimoyama *et al.*<sup>5</sup> No entanto, devido a ampliações inespecíficas optámos por realizar, um gradiente de temperaturas de *annealing* dos 58 °C aos 68 °C (58 °C; 58,7 °C; 60 °C; 61,8 °C; 64,1 °C; 66 °C; 67,3 °C; 68 °C;), com diferentes concentrações de MgCl<sub>2</sub>, nomeadamente concentrações de 1,5 mM, 2,0 mM e 2,5 mM e com *Taq polymerase* de duas empresas diferentes (Figura 10). Uma vez que todas as amostras pareciam ter um genótipo heterozigótico, optámos por proceder à sequenciação para confirmação do genótipo de todas as amostras.

### 4.2. Sequenciação

De modo a identificar os polimorfismos presentes na região promotora do Nrf2, o ADN das 45 participantes foi sequenciado por sequenciação de *Sanger*. Confirmou-se a presença dos 3 genótipos do polimorfismo rs35652124 do Nrf2, nomeadamente 23 casos com o genótipo AA (WT), 19 casos heterozigóticos (AG) e 3 casos homozigóticos (GG). Seleccionámos uma amostra de cada genótipo e procedemos à identificação e otimização do método adequado para distinguir os três genótipos.

### 4.3. Genotipagem por método de PCR-CTPP e de PCR-RFLP

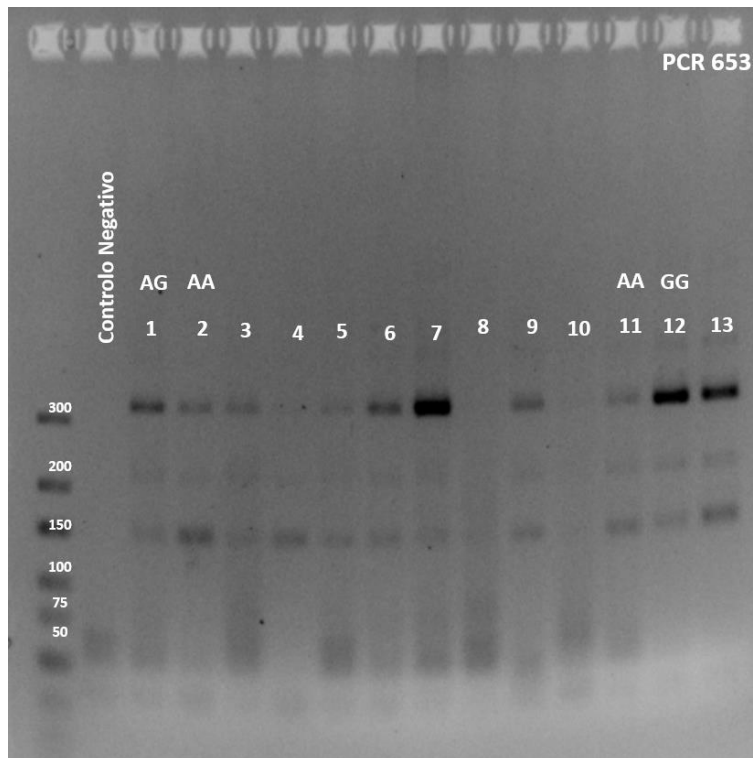
Após confirmação do genótipo de cada amostra por Sequenciação de Sanger, procedemos a uma nova tentativa de otimização do PCR-CTPP. Repetiu-se o PCR-CTPP com diferentes enzimas, diferentes concentrações de magnésio e diferentes temperaturas de annealing, como descrito no ponto 4.1. Para além disso, fizemos gel de eletroforese a 3% com agarose ultra-low melting.



**Figura 10.** Esquema representativo da sequência do processo de otimização e das abordagens realizadas na técnica de PCR-CTPP.

Verificámos que, as melhores condições foram: concentração de  $MgCl_2$  a 2,5 mM e temperatura de *annealing* a 66°C. No entanto, verificámos amplificação de todos os fragmentos em todas as amostras, respetivamente de 317, 212 e 145bp. Uma vez que, pelos dados de sequenciação, sabíamos o genótipo de cada amostra, verificámos que nos casos *WT* havia amplificação do fragmento de 212 bp (fragmento que só deve ser amplificado na presença de polimorfismo) (**Figura 11**) e no caso homozigótico para o polimorfismo havia amplificação do fragmento de 145bp, que só deve ser amplificado para alelos *WT*.

NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método



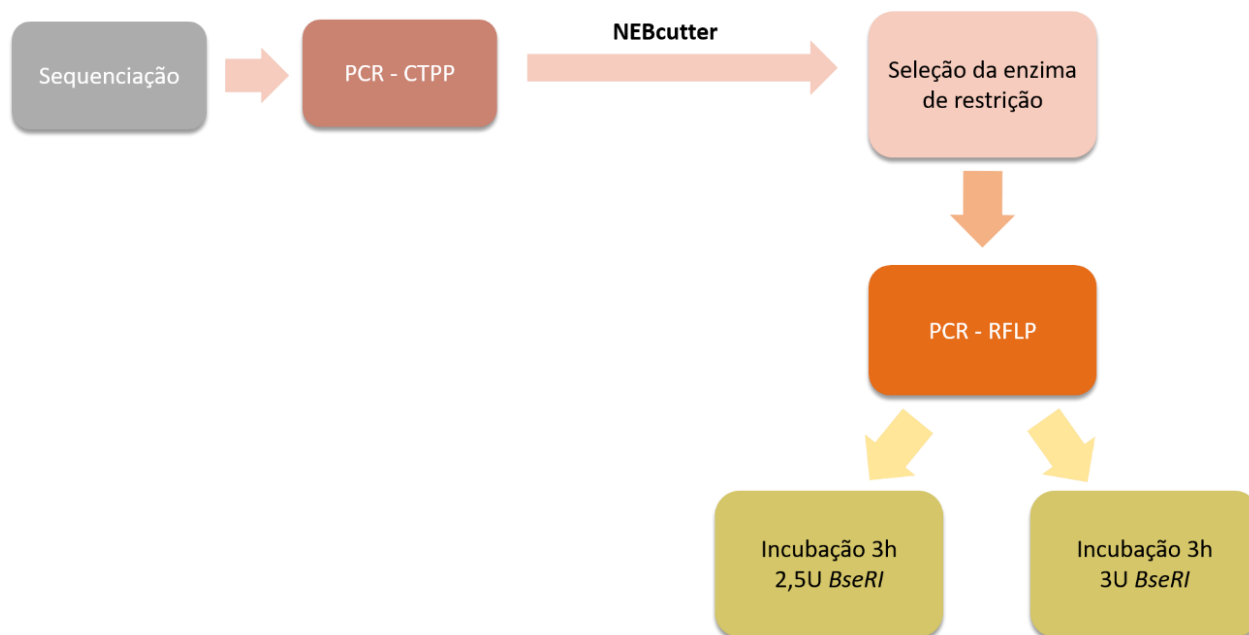
**Figura 11.** Resultados da eletroforese após otimização do método PCR-CTPP. Como se pode observar nos casos 2 e 11 que, pela sequenciação de *Sanger* eram WT, realizando o método de PCR-CTTP parecem ser todos heterozigóticos.

Assim, após várias tentativas de otimização concluímos que a técnica de PCR-CTPP não nos permitia identificar os genótipos do polimorfismo rs35652124. Estas amplificações inespecíficas podem ser devido ao facto da região amplificada ser altamente polimórfica.

Assim, optámos por uma técnica de PCR mais convencional e mais fidedigna, o PCR-RFLP.

## NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método

O fragmento de 317bp, que contém o polimorfismo rs35652124 do Nrf2 foi amplificado utilizando os *primers* Fw<sub>1</sub> e Rv<sub>2</sub> e as condições descritas previamente na seção “Materiais e Métodos”.

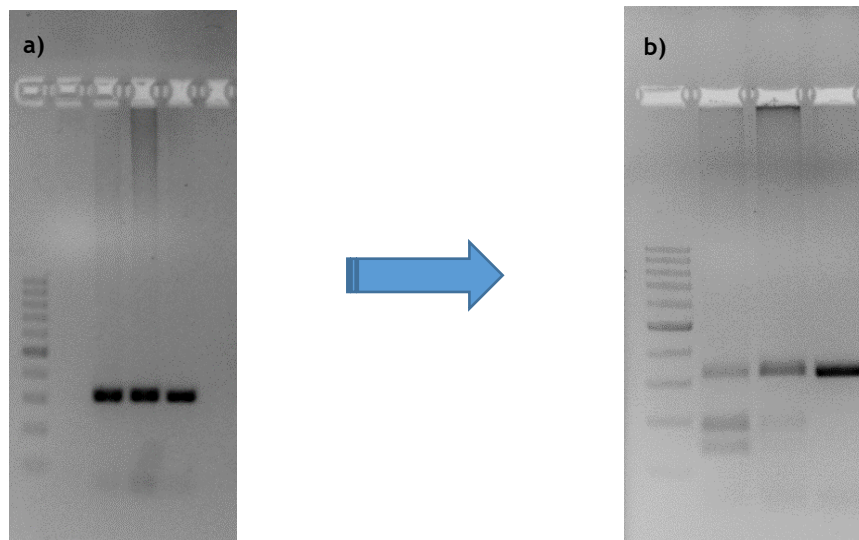


**Figura 13.** Esquema representativo da sequência do processo inicial de otimização da técnica de PCR-RFLP e das abordagens realizadas anteriormente.

A seleção da enzima foi feita através do programa *NEBcutter*® (Figura 13) e verificamos que a única enzima que nos permite identificar os diferentes genótipos do polimorfismo em estudo é a enzima *BseRI*.

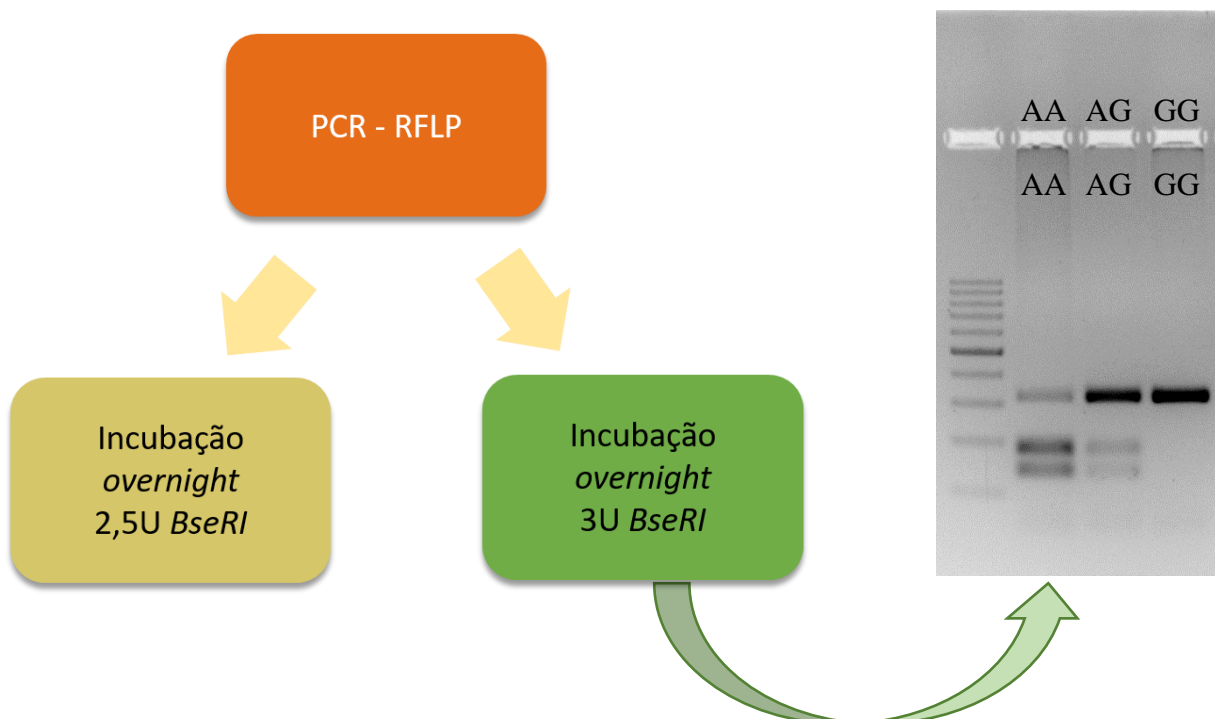
Assim, após amplificação do fragmento de 317 bp (Figura 12a) procedemos à otimização da restrição enzimática. A primeira abordagem foi incubação durante 3 horas a 37°C com 2,5 U de *BseRI* (Figura 12b) e Figura 13). Verificamos uma correta restrição enzimática, no entanto, as bandas de 180 e 137bp, no caso heterozigótico, tinham fraca intensidade em gel de agarose a 2,5%. Por este motivo optamos por aumentar a quantidade de enzima, mantendo o tempo de incubação, e os resultados foram similares. Por fim, testamos a restrição enzimática com 2,5U e com 3U de enzima e incubação *overnight*. Após análise dos resultados do gel de eletroforese a 2,5% verificamos que a abordagem que nos permitiu identificar corretamente os 3 genótipos do polimorfismo rs35652124 foi 3U de *BseRI* com digestão *overnight* (Figura 14).

**NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**



**Figura 12.** a) Resultados da eletroforese realizada para confirmar a amplificação do fragmento 317 dos produtos de PCR-RFLP. b) Resultados da eletroforese após realização da primeira abordagem do método de PCR-RFLP.

Através dos resultados obtidos (**Figura 14**) podemos concluir que, apesar de, no caso do genótipo WT, a digestão enzimática não ter sido completa, a distinção entre os 3 genótipos em estudo consegue ser feita recorrendo à utilização da enzima *BseRI* nas condições otimizadas.



**Figura 14.** Esquema representativo da sequência do processo de otimização com os resultados da eletroforese da abordagem que melhor nos permitiu identificar os 3 genótipos do polimorfismo rs35652124 do Nrf2.

## NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método

Apesar de no caso WT se observar ainda tenuemente a banda de 317bp, verifica-se um padrão completamente diferente entre o WT e o heterozigótico, o que nos permite distinguir com fiabilidade os 3 genótipos, ao contrário do que acontece com o método PCR RFLP.

### 4.4. Análise de custos

Após escolha e otimização da técnica de PCR mais adequada para identificação dos genótipos do polimorfismo rs35652124 do NRF2, procedemos à análise dos custos para sequenciação *Sanger* e para a técnica de PCR-RFLP, valores que podemos verificar na **Tabela 4**.

**Tabela 4.** Custos monetários e tempo despendido em cada um dos métodos.

<i>Método</i>	<i>Euros</i>	<i>Horas</i>
<i>Sequenciação de Sanger</i>	461,35	25
<i>PCR-RFLP</i>	260,83	20

Como podemos verificar, o método de sequenciação de *Sanger*, apesar de ser o mais fidedigno é o mais dispendioso quando comparado com o PCR-RFLP. Comparando o tempo despendido para obtenção dos resultados, podemos verificar que é similar para as duas técnicas. Assim, o trabalho desenvolvido permitiu-nos identificar, otimizar e implementar uma técnica economicamente mais viável e que não compromete a qualidade dos resultados obtidos.

## 5. Conclusão

O presente trabalho de investigação, elaborado com o objetivo de determinar qual método se demonstraria mais adequado para identificar os diferentes genótipos em estudo (AA, AG e GG) do polimorfismo rs35652124 do Nrf2, permitiu-nos mediante a análise dos resultados obtidos concluir que, de entre os métodos aplicados, aquele que se demonstrou mais vantajoso para a genotipagem das amostras é o método de PCR-RFLP.

Ao contrário do método PCR-CTPP, que não nos permitia distinguir com fiabilidade os genótipos devido a amplificações inespecíficas para os casos WT e homozigóticos, o grau de intensidade das bandas obtidas pelo método de PCR-RFLP possibilita a distinção clara entre os 3 genótipos esperados.

Este trabalho possibilita a utilização do método determinado em futuros trabalhos de investigação onde se pretenda efetuar a genotipagem do polimorfismo rs35652124 do Nrf2, conferindo vantagens económicas relativamente à utilização de outros métodos mais dispendiosos como a Sequenciação de *Sanger* aqui referida.

Futuramente seria interessante, recorrendo à utilização do método de PCR-RFLP, conseguir determinar a frequência de cada genótipo do polimorfismo rs35652124 do Nrf2 em doentes com cancro da mama, avaliando a sua influência como fator de risco e no prognóstico da doença e caracterizando os diferentes genótipos do Nrf2 como biomarcadores tumorais.

## 6. Referências Bibliográficas

1. Basak, P., Sadhukhan, P., Sarkar, P. & Sil, P. C. Perspectives of the Nrf-2 signaling pathway in cancer progression and therapy. *Toxicol. Reports* **4**, 306-318 (2017).
2. Manuscript, A. & Disease, H. NIH Public Access. **3**, 1-45 (2010).
3. Jiang, S. *et al.* An overview of the mechanisms and novel roles of Nrf2 in cardiovascular diseases. *Expert Opin. Ther. Targets* **20**, 1413-1424 (2016).
4. Habib, E., Linher-Melville, K., Lin, H. X. & Singh, G. Expression of xCT and activity of system xc-are regulated by NRF2 in human breast cancer cells in response to oxidative stress. *Redox Biol.* **5**, 33-42 (2015).
5. Shimoyama, Y., Mitsuda, Y., Hamajima, N. & Niwa, T. Polymorphisms of Nrf2, an antioxidative gene, are associated with blood pressure in Japanese. *Nagoya J. Med. Sci.* **76**, 113-20 (2014).
6. Moi, P. *et al.* Isolation of NF-E2-related factor 2 (Nrf2), a NF-E2-like basic leucine zipper transcriptional activator that binds to the tandem NF-E2/AP1 repeat of the f-globin locus control region. *Genetics* **91**, 9926-9930 (1994).
7. E, Z. G., Zhang, Y. P., Zhou, J. H. & Wang, L. Roles of the bZIP gene family in rice. *Genet. Mol. Res.* **13**, 3025-3036 (2014).
8. William, H., Johnson, P. F. & Mcknight, S. L. *Proteins* Kg.
9. Suzuki, M., Otsuki, A., Keleku-Lukwete, N. & Yamamoto, M. Overview of redox regulation by Keap1-Nrf2 system in toxicology and cancer. *Curr. Opin. Toxicol.* **1**, 29-36 (2016).
10. Jaramillo, M. & Zhang, D. The emerging role of the Nrf2-Keap1 signaling pathway in cancer. *Genes Dev.* **27**, 2179-2191 (2013).
11. McMahon, M., Thomas, N., Itoh, K., Yamamoto, M. & Hayes, J. D. Dimerization of substrate adaptors can facilitate Cullin-mediated ubiquitylation of proteins by a 'tethering' mechanism: A two-site interaction model for the Nrf2-Keap1 complex. *J. Biol. Chem.* **281**, 24756-24768 (2006).
12. Lo, J. Y., Spatola, B. N. & Curran, S. P. WDR23 regulates NRF2 independently of KEAP1. *PLoS Genet.* **13**, 1-26 (2017).
13. Hartikainen, J. M. *et al.* Genetic polymorphisms and protein expression of NRF2 and sulfiredoxin predict survival outcomes in breast cancer. *Cancer Res.* **72**, 5537-5546 (2012).

**NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

14. Manuscript, A. NIH Public Access. *Aerospace* **58**, 262-270 (2009).
15. Acharya, A., Das, I., Chandhok, D. & Saha, T. Redox regulation in cancer A double-edged sword with therapeutic potential. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **3**, 23-34 (2010).
16. Jones, M. K. *et al.* HHS Public Access. **10**, 1939-1947 (2016).
17. Motohashi, H. & Yamamoto, M. Nrf2-Keap1 defines a physiologically important stress response mechanism. *Trends Mol. Med.* **10**, 549-557 (2004).
18. Azhary, N. M. Al, Kamel, M. M., Ismail, Y. M., Mahmoud, A. A. & Radwan, E. M. The Role of Genetic Polymorphisms in Nrf2 and P73 in Egyptian Women with Breast Cancer. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* **17**, 4945-4949 (2016).
19. Wang, X. J. *et al.* Nrf2 enhances resistance of cancer cells to chemotherapeutic drugs, the dark side of Nrf2. *Carcinogenesis* **29**, 1235-1243 (2008).
20. Kitamura, H. & Motohashi, H. NRF2 addiction in cancer cells. *Cancer Sci.* **109**, 900-911 (2018).
21. Ibrahim *et al.* Nrf2 and p73 polymorphisms in egyptian women with breast cancer. (2015).
22. Mason, A. NIH Public Access. **19**, 389-399 (2009).
23. Wang, R. *et al.* Hypermethylation of the Keap1 gene in human lung cancer cell lines and lung cancer tissues. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **373**, 151-154 (2008).
24. Nioi, P. & Nguyen, T. A mutation of Keap1 found in breast cancer impairs its ability to repress Nrf2 activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **362**, 816-821 (2007).
25. Ikeda, H., Nishi, S. & Sakai, M. Transcription factor Nrf2/MafK regulates rat placental glutathione S-transferase gene during hepatocarcinogenesis. *Biochem. J.* **380**, 515-521 (2004).
26. Onodera, Y. *et al.* NRF2 immunolocalization in human breast cancer patients as a prognostic factor. *Endocr. Relat. Cancer* **21**, 241-252 (2014).
27. Saenko, V. A. & Rogounovitch, T. I. Review Article Genetic Polymorphism Predisposing to Differentiated Thyroid Cancer : A Review of Major Findings of the Genome-Wide Association Studies. 164-174 (2018).
28. Klaunig, J. E., Kamendulis, L. M. & Hocevar, B. A. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicol. Pathol.* **38**, 96-109 (2010).

**NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

29. Marzec, J. M. *et al.* Functional polymorphisms in the transcription factor NRF2 in humans increase the risk of acute lung injury. *FASEB J.* **21**, 2237-2246 (2007).
30. Okano, Y. *et al.* SNP (-617C>A) in ARE-like loci of the NRF2 gene: a new biomarker for prognosis of lung adenocarcinoma in Japanese non-smoking women. *PLoS One* **8**, (2013).
31. Cho, H. Y., Marzec, J. & Kleeberger, S. R. Functional polymorphisms in Nrf2: Implications for human disease. *Free Radic. Biol. Med.* **88**, 362-372 (2015).

# Capítulo 2. Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária

## 1. Introdução

A farmácia comunitária é muitas vezes o primeiro elo de contacto do utente com o sistema de saúde. Cabe ao farmacêutico, através do seu desempenho ativo na sociedade, a criação de um vínculo de proximidade com o paciente, mas também com a restante equipa multidisciplinar envolvida no circuito do medicamento.

Atualmente, o farmacêutico comunitário, assegurando-se dos serviços de dispensa de medicamentos, de indicação farmacêutica, de seguimento farmacoterapêutico e de farmacovigilância, garante a segurança e eficácia dos medicamentos através do uso racional dos mesmos<sup>1</sup>. Como especialista do medicamento, este, é responsável pela proteção da saúde pública, bem como da prevenção em primeira linha de possíveis doenças. Assim, o farmacêutico faz-se acompanhar de uma atitude proactiva e de uma comunicação individualizada, atribuindo sempre ao doente o papel central do seu atendimento.

O estágio realizado em farmácia comunitária, inserido na unidade curricular “Estágio” de 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), tem como objetivo a consolidação de conhecimentos técnicos e científicos obtidos ao longo do meu percurso académico, possibilitando-me entrar em contacto com a realidade profissional e desenvolver novas competências no que diz respeito à multivalência implícita a esta profissão.

Desta forma, o relatório que aqui apresento refere-se à experiência por mim vivenciada na farmácia Bem Saúde em Bragança, entre 22 de Janeiro e 6 de Abril de 2018, com a supervisão da Doutora Eugénia Baptista.

## 2. Apresentação e Organização da Farmácia

### 2.1. Localização e Horário de Funcionamento

A farmácia *Bem Saúde*, localizada na Avenida Sá Carneiro, nº 104 em Bragança, situa-se numa zona central da cidade. Aberta ao público desde 1995, conta com uma equipa especializada, que devido à grande movimentação existente nesta área e tendo em conta o seu contexto demográfico, está preparada para atender a uma população diversificada tanto a nível cultural, socioeconómico como etário.

Quanto ao horário de funcionamento ao público, a mesma encontra-se aberta de Segunda a Sexta-feira das 8h30 às 20h, aos Sábados das 8h30 às 13h e encerra aos Domingos, cumprindo as 40h mínimas semanais.<sup>2</sup>

Nos dias em que a farmácia se encontra de turno de serviço permanente, abre portas ao público das 8h30 às 23h, sendo posteriormente o serviço assegurado pelo atendimento através do postigo localizado no exterior da farmácia até às 8h30 do dia seguinte.<sup>2</sup> A *farmácia Bem Saúde* apresenta-se de serviço neste regime horário a cada 8 dias, respeitando assim a rotatividade das escalas de turnos das farmácias do município de Bragança no presente ano.<sup>2</sup>

### 2.2. Espaço físico

#### 2.2.1. Exterior

A farmácia apresenta-se identificada através de letreiros metalizados, facilmente visíveis, onde se lê “*Farmácia Bem Saúde*” e do símbolo “cruz verde” que, aquando iluminado indica que esta se encontra em horário de funcionamento, reconhecendo-se rapidamente a presença da farmácia na respetiva área. Na fachada encontra-se ainda exposta uma placa identificadora da Diretora Técnica da Farmácia<sup>1</sup>, bem como o postigo de atendimento que garante a prestação de um atendimento noturno em segurança.<sup>3</sup>

Localizada numa Avenida central da cidade, a existência de lugares de estacionamento na zona envolvente, tal como a existência de uma rampa de acesso para além das escadas de entrada, garantem facilmente o acesso a todos os utentes, incluindo portadores de deficiência ou com mobilidade reduzida como crianças e idosos.<sup>3</sup>

Do exterior são visíveis as campanhas promocionais que a farmácia oferece aos clientes, sendo as montras alteradas tematicamente ao longo do ano. Numa delas está afixado o horário de funcionamento da mesma, as escalas de turno das restantes farmácias do município e em realce a farmácia de serviço do respetivo dia.<sup>2</sup>

A porta principal da farmácia, dotada de um sistema automatizado, visa o conforto do público enquanto este permanece na zona de espera.<sup>3</sup>

### 2.2.2. Interior

Relativamente ao espaço interior, as divisões e as áreas mínimas obrigatórias são cumpridas conforme o imposto pela lei.<sup>4</sup> Distribuídas em apenas um piso, a farmácia dispõe assim das seguintes divisões: sala de atendimento ao público; gabinete de atendimento personalizado; armazém; zona de receção e aprovisionamento de encomendas; laboratório; área da direção técnica; economato; zona de vestuário e recolhimento e ainda das instalações sanitárias.

A sala de atendimento ao público, repleta de um ambiente profissional e tranquilo, permite otimizar a comunicação entre o doente e o farmacêutico.

Logo à entrada existe um espaço amplo onde se encontra um pequeno sofá para que as pessoas se possam sentar enquanto aguardam a sua vez e uma balança digital com capacidade para determinar peso, altura, massa gorda corporal e pressão arterial. Expostos em vários móveis, encontram-se produtos de venda livre utilizados na área da Nutrição e Dietética, Dermocosmética e Puericultura, sendo permitido ao utente circular entre eles. É de destacar o campo da Dermocosmética que possui reservado um vasto espaço em volta da farmácia com lineares para cada marca trabalhada, entre as quais se incluem: Vichy®, Filorga®, Esthederm®, Caudalie®, Avène®, La Roche Posay®, Bioderma®, ISDIN®, entre outras.

No centro da farmácia apresentam-se duas gondolas e duas estantes destinadas a suplementos alimentares, produtos dietéticos e tratamentos capilares. A exposição dos produtos na gondola principal é definida consoante a sazonalidade dos mesmos e as campanhas propostas pelas marcas. Existem também expositores de marcas como a Durex®, Papillon®, Futuro® e ainda de perfumes e maquilhagem das marcas IAP Pharma® e Divna®, respetivamente. Com o intuito de escoar produtos com prazo de validade no seu limite, há uma estante onde estes se destacam com ofertas promocionais.

Nesta mesma zona, encontram-se seis balcões de atendimento, equipados e separados adequadamente de forma a garantir a privacidade dos utentes. Atrás dos mesmos e visíveis ao público estão expostos alguns dos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (**MNSRM**), produtos utilizados na higiene oral, dispositivos médicos, suplementos alimentares, produtos de higiene íntima, cremes de mãos, cremes corporais e hidratantes labiais. Na zona inferior dos lineares, facilitando o seu acesso por parte do farmacêutico, mas não estando em exposição, existem ainda armários onde se arrumam ligaduras, termómetros, tampões auriculares, escovas e pastas dentífricas e algumas soluções. Cada balcão possui junto a si um conjunto de gavetas onde se armazenam alguns dos medicamentos com maior escoamento na farmácia, bem como pequenos expositores dedicados a divulgar o produto pretendido.

Os MNSRM são organizados consoante o período sazonal, agrupando-se consoante o seu fim terapêutico. Durante o meu período de estágio, estiveram em exposição medicamentos como antigripais, antitússicos, mucolíticos, descongestionantes nasais e suplementos vitamínicos.

## **NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

O gabinete de atendimento personalizado, anexo à sala de atendimento ao público, é utilizado sempre que o doente solicite um atendimento mais reservado e onde se realizam determinados serviços prestados pela farmácia, respeitando assim a confidencialidade dos mesmos<sup>3</sup>.

O armazém, adjacente à sala de atendimento, está preparado com estantes, gavetas e um frigorífico onde, de maneira geral, se arrumam os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM).

Para tornar a sua ordem mais intuitiva, separam-se alfabeticamente os medicamentos com nome comercial daqueles que estão organizados pela respetiva Denominação Comum Internacional (DCI) e reservam-se algumas gavetas para separar, conforme a sua forma farmacêutica, medicamentos disponíveis em:

- Xaropes (havendo separação entre xaropes para adulto, pediátricos, antitússicos e mucolíticos);
- Pomadas;
- Ampolas bebíveis;
- Injetáveis;
- Gotas auriculares;
- Inaladores;
- Granulados/pós/saquetas;
- Supositórios;
- Líquidos de aplicação cutânea;
- Colírios;
- Pomadas oftálmicas.

Os psicotrópicos têm destinada para si duas gavetas fechadas à chave localizadas na parte superior do armazém com o objetivo de reservar a sua acessibilidade. Já os medicamentos cuja temperatura necessária para uma conservação adequada deve estar entre os 2°C e os 8°C encontram-se no frigorífico de forma a manter a sua estabilidade física e química e consequentemente a sua eficácia terapêutica.

Na zona de receção e aprovisionamento de encomendas é onde se dá a entrada informática de todas as encomendas que entram na farmácia. Para tal, está munida do equipamento necessário para realizar esta função: uma bancada espaçosa, um computador com o sistema informático utilizado pela farmácia, um leitor ótico, uma impressora de etiquetas, um telefone, utensílios básicos de escritório e ainda duas prateleiras onde toda a documentação referente a encomendas se encontra arquivada. Devido há presença de armários com capacidade de arrumação, este espaço é igualmente aproveitado para armazenar produtos de venda livre (como papas, leites, colutórios, meias e material de penso) e MNSRM (indicados, por exemplo, em casos de sono e ansiedade, cessação tabágica, laxantes e antigripais) que, por existirem em grandes quantidades se armazenam para posterior reposição.

## NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método

O laboratório é uma divisão com móveis de arrumação, bancada e todo o material mínimo obrigatório para a preparação de medicamentos manipulados<sup>5</sup>. Apesar da sua existência, a farmácia não procede à sua realização devido à fraca rentabilidade deste tipo de serviço. Contudo, sempre que um manipulado é pedido pelo utente, a farmácia *Bem Saúde* assegura a sua dispensa através de um protocolo interno que será referido posteriormente.

A área da direção técnica, localizada no *BackOffice*, trata-se de um espaço administrativo com uma bancada, dois computadores, uma impressora, uma digitalizadora/fotocopiadora e uma televisão que transmite em direto uma das câmara que filma parte da sala de atendimento. Aqui, a Diretora Técnica trata de grande parte da gestão de encomendas da farmácia, bem como de outros assuntos intrínsecos à sua função. Um dos computadores pode ser utilizado por toda a equipa sempre que seja necessário.

Por sua vez, o economato é um escritório convenientemente equipado, no qual a gestora da farmácia concretiza reuniões com fins administrativos, realiza algumas encomendas diretamente aos laboratórios e gere a página *online* da farmácia. Além disso, executa-se aqui a verificação económica de faturas.

Na zona de vestuário e recolhimento, há vários cacifos para que a equipa possa deixar os seus pertences pessoais, uma cama utilizada quando a farmácia se encontra de serviço permanente, um mini frigorífico e um micro-ondas ao serviço dos colaboradores.

Quanto às instalações sanitárias, a farmácia *Bem Saúde* dispõe de duas casas de banho, uma para uso interno e outra para utilização dos utentes.

### 2.3. Recursos Humanos

A farmácia *Bem Saúde* conta com um grupo de profissionais devidamente habilitados, cujo objetivo primordial é a promoção da saúde pública e o bem-estar do utente. Neste sentido e apesar de cada um deles apresentar funções previamente definidas, é aqui realçada a cooperação entre os vários membros da equipa. Proporcionando ao cliente um ambiente profissional e de confiança adequado à satisfação das suas necessidades, a qualidade da prestação de serviços farmacêuticos aqui realizados reflete-se na fidelização do mesmo.

A equipa é constituída por quatro elementos pertencentes ao quadro farmacêutico, três ao quadro não farmacêutico<sup>1</sup> e pela Gestora/Administradora da Farmácia, contando ainda com a colaboração externa de uma Nutricionista a tempo parcial e da auxiliar de limpeza. Passo então a nomear, respetivamente:

- Dr.<sup>a</sup> Eugénia Baptista (Diretora Técnica/Farmacêutica)
- Dr.<sup>a</sup> Cristiana Pires (Farmacêutica)
- Dr.<sup>a</sup> Filipa Castro (Farmacêutica)
- Dr.<sup>a</sup> Lúcia Ferro (Farmacêutica Adjunta)

## NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método

- Ana Anes (Técnica de Farmácia)
- Ana Catarina (Técnica de Farmácia)
- Sónia Mariz (Técnica de Farmácia)
- Dr.<sup>a</sup> Maria Vera Cruz (Gestora/Administradora da Farmácia)
- Dr.<sup>a</sup> Tânia (Nutricionista)
- Sr.<sup>a</sup> Carolina (Auxiliar de limpeza)

Dentro da farmácia, os profissionais de saúde apresentam-se identificados através da utilização de um cartão com o nome e o título profissional correspondente.<sup>3</sup>

Assumindo a função de Diretora Técnica, a Dr.<sup>a</sup> Eugénia Baptista é a farmacêutica responsável pela organização da farmácia, tanto a nível logístico como profissional. Desta forma, para além de conferir que a farmácia possui os requisitos necessários para o seu correto funcionamento, verifica que todos os princípios éticos e deontológicos intrínsecos à atividade farmacêutica são cumpridos, assumindo a responsabilidade pelos cuidados farmacêuticos exercidos.<sup>1</sup> Em caso de ausência da diretora técnica, a Dr.<sup>a</sup> Lúgia Ferro assegura as suas funções como farmacêutica substituta.

Sendo a farmácia comunitária um local onde todas as funções vão ao encontro do bem-estar do doente e do uso racional do medicamento, compete às farmacêuticas garantir o aconselhamento adequado às necessidades do cidadão bem como à sua monitorização terapêutica, avançando no sentido de proporcionar um atendimento otimizado a nível de qualidade, segurança, eficácia e igualdade. Fazem ainda parte das suas funções, para além da realização de encomendas, gestão de reclamações, cedência de medicamentos e seguimento farmacoterapêutico, a gestão da formação dos colaboradores e o contacto com outros profissionais de saúde que participem no sistema de saúde.<sup>3</sup>

Práticas como a realização de encomendas manuais, controlo de prazos de validade, controlo e gestão de stocks, organização de expositores, medicação de parâmetros fisiológicos e atendimento ao público, são realizadas por toda a equipa. A execução das encomendas diárias, o controlo de psicotrópicos e o fecho de faturação são tarefas efetuadas exclusivamente pela Diretora Técnica. Já no caso da verificação de receituário, esta é conferida primeiramente pela Dr.<sup>a</sup> Lúgia, sendo função da Dr.<sup>a</sup> Eugénia fazer uma última confirmação.

Durante o meu estágio foi-me possível contactar com os diferentes elementos do grupo, acompanhando o trabalho realizado pelos mesmos.

## 2.4. Sistema Informático

O sistema informático *Sifarma 2000*®, instalado nos computadores da farmácia, torna-se uma ferramenta extremamente útil no auxílio de tarefas relativas à gestão dos medicamentos (realização e receção de encomendas, devoluções, controlo de stocks e validades, fecho de faturação, entre outros), mas também no atendimento ao público.

Para além da leitura da receita médica eletrónica, permite aos farmacêuticos, realizar um aconselhamento focado no utente com maior segurança e rapidez dado que se trata também de uma fonte de informação relativa a posologias indicadas, contra-indicações, interações medicamentosas e reações adversas.

No que toca à cedência de medicamentos, possibilita ainda a verificação do medicamento dispensado com o prescrito pelo médico, garantindo que se trata do adequado. Uma vez que cada colaborador com capacidade para ceder medicamentos ao público possui um código pessoal para entrar no sistema, todas as vendas efetuadas podem ser rastreadas e associadas a quem as realizou.

O propósito global da utilização de um sistema informatizado é a minimização de possíveis erros, focando-se a atenção do farmacêutico nos doentes.

## 2.5. Controlo da Temperatura

A estabilidade dos medicamentos depende de fatores externos como a humidade e a temperatura. Para tal, é necessário manter estes parâmetros dentro dos limites ideais de conservação para que os medicamentos não apresentem alterações nas suas propriedades. A distribuição de termohigrómetros por toda a farmácia garante que a temperatura e a humidade às quais estão expostos se mantenham constantes e de acordo com as especificações de cada medicamento.

A medição é realizada pelos aparelhos diariamente nos locais onde se encontram expostos: sala de atendimento, armazém, laboratório e frigorífico.

Todos os meses, os valores registados são transferidos para o sistema informático que gera automaticamente um gráfico com as leituras efetuadas. Este é analisado e documentado pela Dr.<sup>a</sup> Eugénia, que é quem se encontra encarregue deste procedimento, confirmando se os valores se apresentam dentro dos limites aceitáveis.

Toda esta informação é arquivada para eventuais efeitos de fiscalização.

## 2.6. Informação e documentação científica

Para que seja possível prestar um atendimento claro e eficiente, a farmácia *Bem Saúde* possui ao dispor dos seus colaboradores uma biblioteca com as fontes de informação organizadas e atualizadas. Entre estas, de carácter obrigatório, estão disponíveis a *Farmacopeia Portuguesa*<sup>1</sup>, o *Prontuário Terapêutico* e o *Resumo das Características dos Medicamentos*<sup>3</sup>. O *Formulário Galénico Português* encontra-se também em arquivo, disponível para consulta.

Para aceder a outras fontes de informação, todos os computadores possuem acesso *online* a fontes de informação como a *Legislação Farmacêutica Compilada* e o *Infomed*, que utilizei várias vezes ao longo do estágio.

## 3. Circuito do medicamento e outros produtos de saúde

### 3.1. Aprovisionamento e Encomendas

Sendo a farmácia Bem Saúde uma das farmácias com mais afluência na cidade de Bragança torna-se importante assegurar um sistema de aprovisionamento capaz de assegurar as quantidades de medicamentos indispensáveis ao correto funcionamento desta.

De forma a suprir as necessidades dos cidadãos que se deslocam à farmácia é necessário que tanto os farmacêuticos como os técnicos de farmácia tenham conhecimento prévio de todo o processo de aquisição de medicamentos e produtos de saúde, tornando-se possível colmatar as diferenças de stock geradas a cada venda.

Para tal, são realizadas encomendas diária e mensalmente a fornecedores selecionados previamente pelo adquirente com base na oferta disponível, na disponibilidade de entrega e nos preços praticados pelos mesmos.

É portanto através da realização de encomendas e das atividades em torno destas que se inicia o circuito do medicamento pela farmácia.

#### 3.1.1. Realização de Encomendas

Tendo em conta a dimensão da encomenda, bem como a sua urgência procede-se à concretização de diferentes tipos de encomendas: diárias, mensais e manuais.

As encomendas diárias são geralmente realizadas duas vezes por dia (ao final da manhã, antes das 13 horas e ao final da tarde, antes das 19h) pela diretora técnica da farmácia. Esta, com o auxílio do programa *Sifarma2000*®, faz uma apreciação das vendas de cada produto, avaliando a idoneidade da pré-encomenda originada automaticamente pelo sistema informático.

Através de um sistema automatizado e das quantidades mínimas e máximas atribuídas a cada produto existente na farmácia, é gerado um alerta informático que indica a necessidade de se realizar uma nova encomenda cada vez que o *stock* atinge o limite mínimo.

A estimativa da quantidade de bens de saúde que é necessária assegurar é feita conforme a rotatividade dos mesmos. Assim, a quantidade média de *stock* a garantir por mês apresentada no sistema terá influência sazonal consoante o escoamento dos medicamentos e produtos de saúde.

Na Farmácia *Bem Saúde*, indo ao encontro de uma melhor gestão financeira, são também realizadas encomendas mensais. Todos os meses, os armazenistas, com os quais a farmácia

## **NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

trabalha, enviam listagens com campanhas promocionais. Após avaliação das vendas efetuadas ao longo do mês, adere-se às campanhas conforme as necessidades da farmácia.

Quanto às encomendas manuais, executam-se no momento de atendimento ao público, caso o produto desejado não esteja disponível na farmácia. O profissional de saúde responsável pela dispensa em causa faz uma chamada telefónica dirigida a um dos fornecedores, confirmando a possibilidade de encomenda na presença do cliente que poderá optar por deixar o produto pago ou apenas reservado para posterior levantamento. De qualquer das formas, sempre que se avance com o pedido de encomenda manual, segue-se um protocolo interno implementado pela farmácia: dever-se-á colocar, na zona de receção e aprovisionamento de encomendas, uma nota de encomenda preenchida manualmente pelo próprio colaborador indicando o nome do próprio, do produto, do utente, do fornecedor contactado e se já se encontra pago ou não.

Os fornecedores aos quais se fazem as diversas encomendas referidas anteriormente são, usualmente, a *OCP* e a *COOPROFAR*.

Contudo, quando se tratam de encomendas referentes a quantidades maiores, estas são realizadas pessoalmente pela gestora da farmácia, a Dr.<sup>a</sup> Maria Vera Cruz, que faz o pedido diretamente ao laboratório do produto em questão. É o caso de artigos de Nutrição e Dietética, Dermocosmética, Puericultura, entre outros. A nota de encomenda gerada é então arquivada para posterior receção da mercadoria.

Durante o primeiro mês de estágio e pontualmente ao longo do mesmo, tive oportunidade de efetuar a receção de todos estes tipos de encomendas, passando de seguida a descrever como decorre esta tarefa.

### **3.1.2. Receção e Conferência de Encomendas**

A receção e conferência de encomendas é uma atividade que tem de ser realizada diariamente na farmácia comunitária, permitindo, através do registo informático, que os profissionais de saúde possuam, no momento de dispensa ao público, a informação correta relativamente à quantidade de produtos existentes na farmácia.

Esta responsabilidade encontra-se habitualmente a cargo das técnicas de farmácia, tendo-me sido delegada inicialmente esta função com o objetivo de conhecer todo o circuito do medicamento.

O processo de receção inicia-se no momento em que os transportadores entregam as caixas com os produtos pedidos. É então necessário confirmar se as quantidades de caixas entregues são as indicadas, se vêm acompanhadas com as respetivas faturas, bem como se existem nelas produtos sujeitos a refrigeração. Caso isto se verifique, os medicamentos que precisem de ser conservados no frio são armazenados imediatamente no frigorífico, anotando-se o Código Nacional do Produto (CNP), o Preço Impresso na Cartonagem (PIC) se aplicável e a respetiva

## NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método

validade para que mais tarde se possam confirmar com os dados da fatura no momento de receção.

O procedimento em si é executado informaticamente através do *Sifarma2000*®, efetuando-se de forma diferente conforme se deseje rececionar uma encomenda diária ou manual. No caso das encomendas diárias, estas encontram-se previamente geradas, sendo apenas necessário selecionar aquela que se pretende executar no menu “Receção de Encomendas” do programa. Por sua vez, as encomendas manuais têm de ser criadas de origem no separador “Gestão de Encomendas” pelo próprio colaborador que posteriormente as envia para o menu acima mencionado: “Receção de Encomendas”.

Depois de finalmente se escolher a encomenda à qual se vai dar entrada, é inserido o número da fatura e o valor associado à mesma. Começa-se por ler, através do leitor ótico, o CNP de cada item e associa-se-lhe a quantidade encomendada, devidamente confirmada, a validade e o PIC quando se trata de MSRM.

Aqui, é preciso ter em atenção algumas particularidades no que diz respeito à validade e ao PIC. Se o *stock* do produto se encontrar a zero e/ou caso a validade indicada for inferior à estabelecida anteriormente no sistema, esta tem que ser alterada. Quanto ao PIC, se houver alteração relativamente ao apresentado no sistema, este só é alterado se já tiver ocorrido escoamento completo dos medicamentos com preço antigo. Caso isto não se verifique, anexa-se às embalagens um papel onde se escreve “preço novo” para que depois de armazenados se saiba quais os medicamentos que se devem vender em primeiro lugar, alterando-se *a posteriori* o preço no *Sifarma2000*®.

Nos MNSRM, o Preço de Venda ao Público (PVP) não vai corresponder diretamente ao Preço de Venda à Farmácia (PVF), uma vez que este depende do Imposto sobre o Valor Acrescido (IVA) e da margem que a farmácia decide aplicar.

No programa informático podemos ainda inserir, no espaço referente “condições”, a percentagem de desconto aplicado no PVF, para que este se tenha em conta no valor total da fatura.

A conferência da fatura é portanto efetuada à medida que se faz a receção da encomenda em causa, assinalando-se com um visto as unidades recebidas.

Por fim, certifica-se que o valor da fatura corresponde ao valor a liquidar estimado pelo sistema, aparecendo sinalizado pela cor verde que nos sugere que podemos terminar a encomenda. Neste ponto temos de ter em atenção que os produtos que nos aparecem como esgotados devem ser retirados à encomenda para que não haja falsos *stocks* informáticos.

A encomenda é dada por terminada e inicia-se a impressão das etiquetas dos MNSRM e dos produtos de saúde previamente estabelecidos. A fatura original é colocada na gaveta da

“Contabilidade” e o duplicado correspondente onde se fez a conferência é rubricado e arquivado em arquivos destinados a cada fornecedor.

### 3.1.3. Reclamações e Devoluções

Quando, por vezes, no momento de receção das encomendas é percebida alguma inconformidade referente ao produto, esta deve ser relatada ao fornecedor em causa, realizando-se a devolução do respetivo item. A devolução é geralmente justificada nos casos em que os produtos enviados não correspondam aos pedidos; quando os prazos de validade dos produtos fornecidos se encontram ultrapassados ou prestes a expirar e quando as embalagens se encontrem danificadas e/ou conseqüentemente danifiquem outros bens. Outra situação passível de recorrer a uma devolução de produtos acontece sempre que é requerida a retirada de algum produto do mercado por parte da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED), como se verificou com alguns dos medicamentos com paracetamol de libertação prolongada, que a farmácia tinha disponíveis e cuja autorização de introdução no mercado (AIM) foi suspensa durante o meu período de estágio.<sup>6</sup>

Tive ainda a oportunidade de efetuar uma reclamação de um produto que chegou à farmácia danificado. Para tal, efetuei uma chamada telefónica para o fornecedor referindo os produtos afetados pelo dano, as validades, os lotes correspondentes e a fatura em questão. Depois de esclarecida a razão pela qual se pretendia proceder a uma devolução, o fornecedor cede o número da reclamação realizada.

A devolução em si é mediada pelo programa *Sifarma2000*® no menu “Gestão de Devoluções”, onde se coloca toda a informação necessária à sua regularização: identificação do produto a devolver e as respetivas quantidades; justificação da devolução, bem como a quem remete; o PVF do produto e o número da fatura e da reclamação associadas. Após o preenchimento dos espaços anteriores é gerada a nota de encomenda que é impressa em triplicado para que, aquando da recolha do produto, o original e o duplicado sejam enviados para o fornecedor, permanecendo o triplicado em arquivo na farmácia. Por fim, é necessário que estes documentos sejam datados, assinados e carimbados pela Diretora Técnica.

O produto é então enviado através do transportador e caso a devolução seja aceite, a farmácia é contactada no sentido de optar pela substituição do produto ou pela formação de uma nota de crédito. Se por ventura, a devolução não for admitida há uma quebra no *stock* da farmácia com o prejuízo inerente à mesma.

### **3.1.4. Armazenamento de Encomendas**

Posteriormente à receção e conferência das encomendas, passa-se à arrumação das mesmas nos lugares estabelecidos e previamente referidos no capítulo 2.2.2. referente à organização do armazém.

Como já foi referido, os medicamentos que necessitem de refrigeração são armazenados em primeiro lugar, ainda antes da dita receção.

Salientando apenas o caso particular dos psicotrópicos, estes são colocados inicialmente numa gaveta à parte, na zona de receção e aprovisionamento de encomendas, juntamente com as suas requisições até que a Dr.<sup>a</sup> Eugénia proceda à sua conferência para que possam então depois ser guardados no armazém.

Para além da receção de encomendas, foi também pelo armazenamento destas que se iniciou o meu estágio, tornando-se esta etapa essencial de forma a familiarizar-me com a organização e logística da farmácia para que mais tarde pudesse prestar um atendimento ao público mais rápido e eficaz.

### **3.1.5. Gestão de *stocks* e Controlo dos prazos de validade**

O objetivo de praticar uma boa gestão de *stocks* é reforçado todos os meses com o controlo dos prazos de validade dos medicamentos e produtos de saúde existentes na farmácia.

É habitual, no início de cada mês imprimir-se uma listagem, originada automaticamente pelo Sifarma2000®, dos produtos cujo prazo de validade expira antes dos três meses seguintes à data da impressão desta. Relativamente aos produtos de dermocosmética este controlo é feito de dois em dois meses, tentando-se escoar aqueles que apresentem um prazo de validade a ser ultrapassado dentro dos seis meses seguintes. Quanto aos MNSRM com prazo de validade curto, estes possuem um linear específico onde se encontram sujeitos aos descontos que a farmácia decide implementar.

Geralmente, a devolução dos produtos é aceite pelos fornecedores caso esta seja efetuada trinta dias antes do respetivo prazo de validade ser vencido. Caso esta não seja aprovada, há uma rutura no *stock* como já foi mencionado anteriormente no ponto 3.1.3.

A tarefa de verificação de validades é delegada a uma das farmacêuticas ou técnica de farmácia que confere se, ao longo deste processo, as validades ainda se encontram de acordo com a lista impressa para que o destino dos produtos possa ser gerido de forma a minimizar os prejuízos para a farmácia. Se aplicável, os prazos de validade são atualizados informaticamente na respetiva ficha do produto.

A gestão de *stocks* é uma tarefa que acaba por ser realizada diariamente com o propósito de conciliar o *stock* real com o informático para que as encomendas efetuadas sejam as necessárias ao bom funcionamento da farmácia.

### 3.2. Dispensa e aconselhamento de medicamentos

É no ato de aconselhamento e dispensa de medicamentos que o farmacêutico se destaca como elo essencial entre o medicamento e o paciente, garantindo que este último recebe toda a informação correta e relevante a uma administração adequada, eficaz e segura do medicamento. Entendendo-se como medicamento “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”<sup>7</sup>, percebe-se facilmente a importância de um aconselhamento direcionado aos objetivos terapêuticos de cada doente. Para tal, o farmacêutico deve manter-se constantemente atualizado a nível profissional, afirmando as suas responsabilidades como parte integrante do sistema de saúde.<sup>3</sup>

Um dos objetivos do método de cedência de medicamentos trata-se da análise do processo de uso do medicamento de forma a tentar evitar possíveis problemas relacionados com os mesmos<sup>3</sup>. Porém, torna-se também importante centrarmo-nos nos resultados terapêuticos do utente, uma vez que a correta utilização dos medicamentos nem sempre nos garante que se alcance o efeito esperado, conduzindo-nos assim para os conceitos de monitorização e seguimento terapêuticos.

Foi na minha 4<sup>a</sup> semana de estágio que me foi possível entrar em contacto com esta prática. Inicialmente, pude observar como as farmacêuticas abordavam o utente e trabalhavam com o sistema informático utilizado, sendo-me permitido ao longo deste tempo familiarizar-me com o programa *Sifarma 2000*®. Esta parte observacional foi fulcral para que pudesse uma semana mais tarde eu própria iniciar o atendimento ao público sob a supervisão da Dr.<sup>a</sup> Eugénia. Posteriormente e até ao fim do estágio foi-me possível realizar esta tarefa sozinha, demonstrando-se toda a equipa sempre disponível a esclarecer quaisquer dúvidas que pudessem surgir durante este processo.

Uma vez que, relativamente à dispensa ao público, os medicamentos classificam-se em “Medicamentos Sujeitos a Receita Médica” e “Medicamentos Não sujeitos a receita médica”<sup>7</sup>, passo a pormenorizar o procedimento seguido em cada caso.

### 3.2.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

Na dispensa deste tipo de medicamentos, como o próprio nome indica, é indispensável que o utente se faça acompanhar de uma receita médica. Isto, porque a sua incorreta utilização e/ou falta de vigilância médica associadas aos riscos inerentes à sua toma, podem representar um risco para a saúde do usuário.<sup>7</sup>

Torna-se portanto relevante fazer uma breve abordagem acerca das prescrições médicas utilizadas neste contexto.

#### 3.2.1.1. Prescrições Médicas

Encontrando-se neste momento o processo de prescrição a evoluir no sentido da desmaterialização da receita médica, este deve ser realizado eletronicamente, excetuando algumas situações estipuladas por lei.<sup>8</sup>

Desta forma, passamos a ter as chamadas prescrições eletrónicas que por sua vez podem ser classificadas em receitas eletrónicas desmaterializadas (Receitas Sem Papel - RSP) ou receitas eletrónicas materializadas quando impressas.

Já as receitas manuais são utilizadas excepcionalmente, caso se verifique algum destes casos: falência informática; inadaptação fundamentada e confirmada por parte do prescriptor; prescrição ao domicílio; outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês.<sup>8</sup>

Em ambos os casos, para que se considere válida, deve identificar-se na prescrição a seguinte informação:

- Número da receita;
- Identificação do médico prescriptor;
- Local de prescrição ou o código correspondente;
- Dados do utente como nome e respetivo número;
- Entidade financeira responsável e número de beneficiário;
- Referência a regime especial de comparticipação, se aplicável;
- Identificação do medicamento através da DCI; forma farmacêutica; dosagem; apresentação; Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM) ou outro código que possa ser atribuído e identifique devidamente o produto. A identificação comercial do medicamento só é realizada pontualmente, sendo esta devidamente justificada pelo prescriptor sempre que não seja possível substituir o medicamento. É possível ainda optar pela prescrição por marca caso não exista disponível um medicamento genérico comercializado ou comparticipado para a mesma substância ativa e/ou o medicamento só possa ser prescrito para uma determinada indicação terapêutica.

## NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método

- Posologia e duração do tratamento;
- Comparticipações Especiais, se aplicável;
- Número de embalagens;
- Data da prescrição;
- Validade da prescrição;

No caso das RSP, é necessário que abranjam ainda os seguintes dados:

- Hora da prescrição;
- Identificação de forma inequívoca da linha de prescrição (através do tipo e número da linha, pelo número da prescrição e pelo número de ordem da linha de prescrição, tipo de medicamento ou produto de saúde prescrito e validade da linha de prescrição), correspondendo cada linha a um produto diferente.<sup>8</sup>

Relativamente às prescrições manuais, para que o farmacêutico possa aceitar e validar a receita, esta deve conter, além do descrito anteriormente:

- Vinheta do médico prescritor, identificação da especialidade médica se aplicável, contacto telefónico, data de prescrição e a respetiva assinatura;
- Vinheta, Carimbo ou Inscrição manual do local de prescrição;
- Exceção Legal, selecionada no canto superior direito da receita;<sup>8</sup>

É de referir que a receita não pode apresentar-se rasurada, não sendo permitida a inscrição a lápis na receita ou a utilização de canetas e caligrafias diferentes, sob o prejuízo de o Estado recusar o pagamento da comparticipação à farmácia. Deve-se ter em atenção que as receitas manuais não são renováveis uma vez que não pode existir mais que uma via das mesmas.<sup>9</sup>

### 3.2.1.2. Ato de dispensa

Todos os atendimentos ao público são registados no programa informático *Sifarma 2000*®. Como tal, o separador elegido no ato de dispensa é o de “Atendimento”, selecionando-se no caso de uma dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica o separador “Com Comparticipação”. Posteriormente, dependendo do tipo de receita, o número da mesma é lido pelo leitor ótico quando o utente se faz acompanhar de uma prescrição eletrónica materializada ou manual e através do cartão de cidadão ou inserido pelo farmacêutico quando o utente apresenta os dados da receita eletrónica desmaterializada no seu telemóvel (nº da receita, código de dispensa, código de direito de opção).

Para aceder à prescrição eletrónica desmaterializada é necessário um código de acesso, que depois de validada a receita, nos permite aceder automaticamente aos medicamentos prescritos pelo médico e à respetiva quantidade. Sendo prescrito o medicamento pela sua DCI, o código de opção é utilizado para que o utente possa beneficiar do seu direito de escolha entre as opções comercializadas com a mesma substancia ativa. O farmacêutico deve portanto

## **NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

informar o doente da existência na farmácia de pelo menos três dos cinco medicamentos com preços mais baixos do grupo homogéneo.<sup>9</sup>

Quando o organismo de comparticipação se trata do Sistema Nacional de Saúde (SNS), este é também introduzido de forma automática. Contudo, se por ventura o utente apresentar um subsistema de comparticipação adicional, o farmacêutico deve adicionar o organismo responsável no separador “Planos”. Antes de terminar o atendimento, o sistema envia-nos para o ecrã de verificação, assegurando que os medicamentos dispensados são os indicados na prescrição.

Quando se tratam de receitas manuais, o farmacêutico introduz manualmente os medicamentos prescritos pelo médico e só depois de selecionar o regime de comparticipação lhe é pedida a identificação do número, local e prescriptor da mesma. Assim, a validação final dos medicamentos não garante ao farmacêutico que a dispensa do medicamento é a prescrita pelo médico, exigindo uma maior atenção por parte deste e esclarecendo sempre a medicação a dispensar em caso de dúvida.

Não se tratando de uma simples cedência de medicamentos, independentemente do género de receita apresentada pelo utente, o profissional de saúde deve sempre informar o paciente quanto a possíveis efeitos secundários, interações medicamentosas e posologias aconselhadas, esclarecendo todo o tipo de dúvidas inerentes à terapêutica instituída. A posologia é, habitualmente, escrita pelo farmacêutico nas embalagens dos medicamentos ou aposta sob a forma de uma etiqueta impressa automaticamente pelo sistema informático, excetuando casos em que o doente já costuma utilizar medicação crónica ou realiza um tratamento prolongado e se encontra familiarizado com a toma da mesma. Contudo, se o utente não for cliente habitual da farmácia, existe o cuidado de garantir que este possui esse conhecimento prévio.

Outro dos cuidados a ter no ato de dispensa, é o de expor ao utente as alternativas, equivalentes ao que foi prescrito pelo médico, comercializadas e disponíveis na farmácia que apresentem preço mais baixo, informando-o assim do seu direito de opção, sempre que aplicável.

Como comprovativo que recebeu os medicamentos dispensados e a informação apropriada relativa aos mesmos, é pedido ao utente para assinar no verso das receitas manuais e materializadas. Para tal, imprime-se no lado oposto da receita um documento de faturação, conferindo um espaço reservado para o efeito. As receitas são mais tarde conferidas pela farmacêutica adjunta e pela diretora técnica, verificando-se a presença do carimbo de identificação da farmácia, a data de dispensa dos medicamentos, a assinatura do utente, bem como a do farmacêutico.

Durante o meu estágio pude contactar com cidadãos de diferentes faixas etárias, tentando adaptar sempre o atendimento às necessidades de cada um e mostrando-me disposta a clarificar qualquer dúvida existente.

É importante referir que apesar dos doentes se apresentarem muitas vezes seguros quanto à informação que possuem, cabe ao farmacêutico certificar-se que esta é a correta através da realização de perguntas abertas de forma a garantir a administração idónea do medicamento.

### 3.2.1.3. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Especial: Estupefacientes e Psicotrópicos

Dentro dos medicamentos sujeitos a receita médica, estes podem ainda ser classificados em medicamentos sujeitos a receita médica especial (RME), desde que cumpram um dos critérios apresentados:

- “a) Contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável;
- b) Possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais;
- c) Contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior.”<sup>7</sup>

Desta forma, irei abordar o protocolo utilizado com os medicamentos contendo estupefacientes e substâncias psicotrópicas na sua composição, uma vez que se enquadram nesta definição.

O Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de Janeiro define quais as “plantas, substâncias e preparações” consideradas medicamentos estupefacientes e psicotrópicos.<sup>10</sup> Assim, para que as substâncias indicadas nas tabelas I e II do respetivo Decreto-Lei possam ser disponibilizadas é necessária a apresentação de uma RME.<sup>9</sup>

As regras relativas à validação do receituário são as mesmas, tendo em conta que caso sejam prescritos estes medicamentos numa receita materializada ou manual têm de ser prescritos em separado numa receita do tipo RE. Por sua vez, nas prescrições desmaterializadas a linha de prescrição é do tipo LE.<sup>9</sup>

Durante a dispensa do medicamento, o sistema informático notifica o farmacêutico para a obrigatoriedade de registo dos seguintes dados:

- Identificação do utente ou do seu representante: nome, data de nascimento, número e data de validade do documento de identificação solicitado (cartão de cidadão/carta de condução/passaporte, dependendo do caso). O doente e o adquirente podem não

## NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método

ser a mesma pessoa, sendo então necessário o preenchimento destes dados individualmente.

- Identificação do número da prescrição;
- Identificação do medicamento pelo número de registo e respetiva quantidade dispensada;
- Identificação da farmácia através do nome e número de conferência de faturas;
- Quantidade dispensada;
- Data da dispensa.<sup>8</sup>

O restante atendimento decorre normalmente, sendo no fim impresso juntamente com o talão de faturação um “Documento de Psicotrópicos” com os dados introduzidos anteriormente no *Sifarma 2000*®. Após o atendimento, é procedimento adotado pela farmácia averiguar se o *stock* informático corresponde ao *stock* físico real do psicotrópico dispensado, anotando no próprio documento as quantidades verificadas. Quando se trata de uma receita materializada ou manual, o responsável pela dispensa tira uma fotocópia da mesma e anexa-a a este para serem arquivados, ordenadamente, numa gaveta reservada para este fim. Os documentos são então guardados na farmácia durante um período de pelo menos 3 anos.<sup>9</sup>

Todos os meses para efeito de controlo das saídas deste tipo de medicamentos (contendo as substâncias definidas nas tabelas I e II do Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de Janeiro, com exceção da II-A<sup>10</sup>), é confirmado pela Dr.<sup>a</sup> Eugénia se os registos gerados pelo *Sifarma2000*® coincidem com a informação presente nos documentos arquivados. Nas saídas referentes a receitas médicas manuais é obrigatório proceder à digitalização das mesmas para que possam ser enviadas para o INFARMED, juntamente com a lista acima descrita, até ao dia 8 de cada mês.<sup>11</sup>

Para além desta informação, é também enviado anualmente, até ao dia 31 de Janeiro, o balanço do consumo das substâncias presentes nas tabelas I, II e IV<sup>10</sup>, realizando-se uma análise comparativa com os valores dos registos anteriores.<sup>11</sup>

Ao longo do estágio, durante o período de atendimento ao público, foi-me possível realizar todo o procedimento inerente à dispensa destes medicamentos.

### 3.2.1.4. Medicamentos Manipulados

Considera-se medicamento manipulado “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.<sup>12</sup>

Tal como os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, também a dispensa de medicamentos manipulados obedece a algumas particularidades. Por sua vez, é passível a prescrição de medicamentos manipulados em campo de texto livre. No caso de se tratar de uma prescrição materializada ou manual, esta deve ser realizada isoladamente numa receita do tipo MM. Já nas RSP, a linha de prescrição utilizada é do tipo LMM.<sup>9</sup>

## NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método

Como já foi referido, a Farmácia *Bem Saúde* possui um laboratório de acordo com as áreas mínimas obrigatórias, que inicialmente era utilizado para a preparação destes medicamentos. Contudo, devido ao facto de atualmente ser pouco frequente a dispensa de manipulados, a farmácia possui uma parceria com a Farmácia Lordelo em Vila Real que nos envia este tipo de medicamentos.

Quando, durante o ato de dispensa, é apresentada uma prescrição de um medicamento manipulado, o utente é informado da necessidade de efetuar uma encomenda, bem como do período de espera intrínseco à realização da mesma. Caso o utente pretenda efetivamente adquirir o medicamento, o farmacêutico liga para a Farmácia Lordelo e solicita o respetivo manipulado. Procede-se então à digitalização da prescrição, enviando-se esta por correio eletrónico para que o medicamento possa ser cedido à Farmácia *Bem Saúde*.

Posteriormente à preparação do manipulado segundo as boas práticas inerentes a esta prática, este é enviado para a farmácia através dos fornecedores habituais (*COOPROFAR* ou *OCP*, dependendo da urgência e da disponibilidade do fornecedor), juntamente com a respetiva fatura.

Por último, dá-se entrada do medicamento e contacta-se o cliente para comunicar que este já se encontra disponível, finalizando-se a dispensa apenas quando o utente se desloque à farmácia para levantamento do mesmo.

### 3.2.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

Os MNSRM fazem parte do conjunto de medicamentos que não completam os requisitos necessários para pertencer ao grupo dos MSRM. São medicamentos, geralmente, não participáveis e podem ainda ser sub-classificados em “MNSRM dependentes de dispensa exclusiva em farmácia” (MNSRM-EF).<sup>7</sup> A possível reclassificação dos medicamentos envolve a avaliação da necessidade de uma dispensa mais restrita do medicamento com base na relação benefício/risco da sua utilização.

Estes medicamentos podem ser dispensados por indicação médica ou farmacêutica, sendo este último caso o mais habitual, visto que o farmacêutico é muitas vezes o principal interveniente na resolução de patologias autolimitadas.

A dispensa informática é, tal como no caso dos MSRM, efetuada no menu Atendimento. Por sua vez, como já foi anteriormente mencionado, não são medicamentos passíveis de comparticipação, sendo como tal aqui utilizada a opção Sem Comparticipação. Durante o ato de dispensa deste tipo de medicamentos, devemos inteirar-nos dos sintomas manifestados pelo doente, bem como de possíveis patologias coexistentes e da terapêutica que se encontra instituída no momento, para que possamos realizar um aconselhamento adequado e fundamentado em conhecimentos científicos.

## **NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

A organização dos MNSRM na farmácia foi exposta previamente na descrição do “Espaço Interior”, sendo de destacar o facto da sua acessibilidade se encontrar estritamente limitada aos profissionais de saúde<sup>13</sup>, de forma a assegurar que o utente recebe a informação apropriada para a utilização correta dos medicamentos, promovendo o uso racional dos mesmos.

Graças ao facto do meu estágio ter decorrido durante os meses de Janeiro a Abril, tive a oportunidade de praticar essencialmente o aconselhamento de antitússicos, mucolíticos e de MNSRM direcionados principalmente para o alívio sintomático de gripes e constipações.

Inicialmente, devido à panóplia de MNSRM disponíveis, sempre que me era solicitado algum tipo de aconselhamento farmacêutico solicitava o auxílio de uma das farmacêuticas disponíveis. Mais tarde, com a experiência adquirida e fazendo-me auxiliar das indicações terapêuticas disponíveis no *Sifarma2000*® esta tarefa tornou-se para mim mais intuitiva. Porém, apenas procedia à dispensa do MNSR após aprovação farmacêutica.

### **3.2.3. Dispensa de medicamentos para instituições sociais e lares de idosos**

A Farmácia *Bem Saúde* é responsável pela dispensa de medicamentos para algumas instituições sociais e lares de idosos pertencentes ao concelho de Bragança, entre os quais a Santa Casa da Misericórdia de Bragança, a Estrutura Residencial “Partilha de Afetos”, o Centro Social de S. Pedro de Serracenos, o Centro Social Santa Catarina e o Lar de idosos de Quintanilha.

Para que se possa disponibilizar a medicação, os pedidos chegam à farmácia através dos colaboradores das instituições que enviam uma listagem dos medicamentos necessários para cada utente, entregando em mão, geralmente no fim de cada mês, as prescrições médicas pertencentes a cada residente. Por vezes, em casos de medicação urgente, os medicamentos são solicitados via telefone ou *e-mail*, efetuando-se depois a regularização da receita.

Neste tipo de dispensa, a instituição em causa opta por realizar o pagamento na hora da dispensa ou no final do mês conforme lhe seja mais pertinente. Normalmente, para finalizar o atendimento coloca-se a venda a crédito no nome da instituição, sendo mais tarde o valor correspondente liquidado pela mesma. A medicação é levantada na farmácia pelos colaboradores nomeados pela instituição ou em casos esporádicos entregue pessoalmente pelo farmacêutico responsável pela dispensa.

A Dr.<sup>a</sup> Lúgia é quem se encontra encarregue pela realização desta tarefa, tendo-me sido possível a partir da minha 4<sup>a</sup> semana de estágio acompanhar o seu trabalho enquanto observava a parte de atendimento ao público.

### 3.3. Automedicação e Indicação Farmacêutica

Como a própria palavra sugere, a automedicação remete-nos para uma situação em que o próprio doente decide, por iniciativa própria, aliviar as manifestações clínicas por ele percebidas através da instituição de terapêutica medicamentosa.<sup>3</sup> Como tal, os medicamentos passíveis de serem utilizados neste caso são os MNSRM. Cabe então ao farmacêutico, no momento da cedência destes medicamentos, garantir que esta prática é realizada de forma responsável adotando este um protocolo de dispensa que lhe permita averiguar qual o motivo da aquisição do medicamento, avaliando a idoneidade da utilização do mesmo. Para tal, torna-se necessário adquirir a informação seguinte:

1. Qual o problema exposto pelo cliente?
2. Quais os sintomas associados? Há quanto tempo persistem?
3. Já foram implementadas medidas para a sua resolução? Quais?

A realização deste tipo de questões torna-se fulcral para uma correta apreciação da gravidade da patologia associada. Assim, a lista de situações passíveis de automedicação encontra-se previamente estabelecida<sup>14</sup>, não descurando o dever do farmacêutico de se encontrar em alerta para a eventual presença de uma patologia que necessite de avaliação médica.

Por sua vez, a indicação farmacêutica distingue-se do ato de automedicação visto que, a seleção quer do tratamento farmacológico com MNSRM quer de medidas não-farmacológicas está sujeita exclusivamente ao parecer fundamentado do farmacêutico, responsabilizando-se este pela tentativa de resolução de “um transtorno menor ou sintoma menor, entendido como problema de saúde de carácter não grave, autolimitante, de curta duração, que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente”.<sup>3</sup>

Da experiência que tive ao longo do estágio, pude deparar-me com mais exemplos de indicação farmacêutica do que de automedicação. Como já referi, a maior parte das situações eram direcionadas para o aconselhamento de antitússicos, mucolíticos, descongestionantes nasais e antigripais. Contudo, em menor número, também procedi à seleção de medidas terapêuticas em situações de problemas relacionados com os sistemas cutâneo, digestivo, nervoso/psique, muscular, ocular, ginecológico e vascular, respetivamente: calos e calosidades; herpes labial; estomatite aftosa; pirose; enfartamento; flatulência; diarreia; obstipação; dificuldade temporária em adormecer; hipossecreção conjuntival; métodos contraceptivos e síndrome varicosa.<sup>14</sup> Para tal, segui sempre um protocolo de dispensa que me permitisse selecionar o princípio ativo, a forma farmacêutica e a posologia com base na situação fisiológica do doente, nas patologias e terapêuticas concomitantes, descartando possíveis alergias medicamentosas.<sup>3</sup>

Apesar de atualmente se lidar com um público cada vez mais informado que pratica frequentemente a automedicação, a consciencialização para o uso racional do medicamento por parte do farmacêutico acentua o relevo do seu papel na prestação deste tipo de cuidados. Tal é verificado no momento de atendimento ao público, quando uma situação que inicialmente

se pensa tratar de automedicação, rapidamente se funde num caso de indicação, uma vez que o utente inicialmente seguro do que pretende adquirir solicita a opinião do profissional de saúde, destacando a confiança que o cliente deposita no farmacêutico.

### 3.4. Dispensa e aconselhamento de outros produtos de saúde

#### 3.4.1. Produtos de cosmética e higiene corporal

Segundo a legislação em vigor, é compreendido como produto cosmético e de higiene corporal “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto e ou proteger ou os manter em bom estado e ou de corrigir os odores corporais”<sup>15</sup>. Cremes, emulsões, loções, leites, geles e óleos para a pele, produtos para maquilhagem e desmaquilhagem, capilares, anti-rugas e pastas dentífricas são alguns exemplos dos produtos que se enquadram nesta definição.

Dada a crescente preocupação que a sociedade demonstra quanto à manutenção de uma imagem cuidada, a farmácia *Bem Saúde* apresenta disponível aos seus utentes um amplo conjunto de marcas disponíveis no mercado, tendo sido as principais já mencionadas na descrição da sua disposição no espaço interior da farmácia: *Vichy®*, *Filorga®*, *Esthederm®*, *Caudalie®*, *Avène®*, *La Roche Posay®*, *Bioderma®*, *ISDIN®*, *Klorane®*, *Phyto®*, entre outras. Cada uma das marcas trabalhada pela farmácia encontra-se redistribuída de acordo com as suas indicações e as necessidades específicas de cada tipo de pele. A título de exemplo existem produtos disponíveis especificamente para peles sensíveis, atópicas, secas, oleosas e/ou com imperfeições, lesadas, hiperpigmentadas, maduras e ainda direcionadas para o combate ao envelhecimento da pele.

Apesar do produto elegido pelo cliente ter por base a sua opinião pessoal, faz parte das competências do farmacêutico orientar a escolha do produto no sentido de satisfazer as necessidades individuais de cada utente. Assim, para que possa prestar um aconselhamento com a informação adequada, são realizadas sessões de apresentação dos produtos pelos representantes das marcas em questão. Tive a oportunidade de assistir a duas destas formações organizadas pelas marcas *Filorga®* e *Esthederm®* dia 6 e 8 de Março, respetivamente. Formações estas que se demonstraram do máximo interesse, permitindo-me posteriormente realizar um melhor aconselhamento na dispensa dos seus produtos. A observação de aconselhamentos prestados pelas farmacêuticas nas restantes marcas foi também essencial para que pudesse adquirir os conhecimentos previamente por elas integrados.

É habitual a farmácia realizar campanhas promocionais, como tal o dia da mulher e o dia do pai foram duas das ocasiões onde me foi possível prestar um maior número de aconselhamentos deste género de produtos.

### 3.4.2. Produtos dietéticos para alimentação especial e infantil

Consideram-se alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos “uma categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando -se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos”.<sup>16</sup>

Por sua vez, os produtos para alimentação especial são “géneros alimentícios que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo”.<sup>17</sup> Estes são utilizados para suprir as necessidades nutricionais de pessoas que possuam processos de absorção ou metabolismo ineficientes e/ou que cujas condições fisiológicas específicas beneficiem da ingestão ponderada das substâncias presentes nestes produtos. Dentro das categorias de pessoas com condições nutricionais específicas encontram-se ainda os lactentes ou crianças de pouca idade sem alterações fisiológicas.<sup>17</sup>

As soluções e suplementos, utilizados para compensar deficiências nutricionais em pessoas cujos processos metabólicos se encontrem alterados, disponíveis na farmácia, com os quais pude contactar, pertenciam essencialmente às marcas *Nutricia*®, *Nestlé*® e *Fresubin*®.

Quanto à alimentação infantil, a Farmácia *Bem Saúde* engloba vários produtos da *Nutriben*®, da *Nestlé*® e da *Aptamil*®, incorporando no seu armazém leites, papás e diversos *snacks* infantis com a finalidade de suprir as necessidades correspondentes a cada faixa etária e às especificidades alimentares como é o caso dos produtos hipoalergénicos e sem lactose.

### 3.4.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais (Nutracêuticos)

Um medicamento à base de plantas encontra-se definido como “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”<sup>7</sup>. Durante o período de atendimento e aconselhamento ao público dispensei alguns destes medicamentos, entre os quais *Bekunis*®, *Sollievo*®, *Arkocapsulas*®, *Valdispert*® e ainda algumas tisanas.

Relativamente aos suplementos alimentares, “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou

## NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método

fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”<sup>18</sup>, a farmácia Bem Saúde apresenta uma ampla variedade visível ao público, mas disposta atrás dos balcões de atendimento para que seja possível realizar um aconselhamento personalizado. A maior parte dos suplementos fornecidos eram das marcas *Absorvit®*; *Centrum®*; *Viterra®*, *Neurozan®*, *Mental Action®* e *BioAtivo®* que apresentavam alternativas segundo as diferentes indicações, faixas etárias, e necessidades nutricionais a corrigir.

À parte existe uma gondola, de fácil acesso aos utentes, exclusiva para os produtos da *EasySlim®*, uma vez que a maior parte destes produtos é cedida sob aconselhamento da nutricionista que integra parte da equipa profissional.

Estando a população cada vez mais informada e interessada pela área da suplementação alimentar, que apresenta conseqüentemente cada vez mais oferta, é extremamente importante que quem realize o seu aconselhamento se encontre devidamente informado. Para tal a farmácia Bem Saúde procura manter os seus profissionais atualizados através de sessões realizadas por representantes das marcas. Durante o estágio assisti a uma breve sessão de esclarecimento prestada por um colaborador da marca *Mental Action®*.

### 3.4.4. Medicamentos de Uso Veterinário

Um medicamento veterinário trata-se de qualquer “substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”<sup>16</sup>.

Na Farmácia *Bem Saúde*, os medicamentos de uso veterinário que mais se fornecem são geralmente contraceptivos e produtos desparasitantes para cães ou gatos. Como tal, não existem em grande variedade, estando armazenados na zona de *Backoffice* alguns produtos de marcas como a *Drontal®*, a *Pilucat®* e o *Frontline®*.

Foram poucas as situações em que tive de aconselhar a utilização destes medicamentos. Porém, é de referir que um dos fatores a ter em conta no momento de aconselhamento é o peso do animal para o qual o medicamento se encontra destinado.

### 3.4.5. Dispositivos Médicos

O conceito de dispositivos médicos inclui na sua definição “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; controlo da concepção”.<sup>19</sup>

Estes são avaliados de acordo com a anatomia que é afetada pela sua utilização, da duração do contacto e do grau de invasão que representam para o corpo humano, bem como dos potenciais riscos decorrentes da concepção técnica e do fabrico, sendo então classificados nas seguintes classes segundo a categoria de risco que apresentam<sup>19</sup>:

- Dispositivos médicos de classe I - Baixo Risco;
- Dispositivos médicos de classe IIa - Médio Risco;
- Dispositivos médicos de classe IIb - Médio Risco;
- Dispositivos médicos de classe III - Alto Risco.

Na Farmácia Bem Saúde foram vários os dispositivos médicos que tive oportunidade de dispensar, entre os quais: bengalas, canadianas, meias de compressão, material de penso como compressas de gaze hidrófila de algodão (esterilizadas ou não esterilizadas), testes de gravidez, preservativos, dispositivos médicos para o controlo da diabetes (agulhas, lancetas e seringas) e dispositivos médicos para apoio a doentes ostomizados.

## 4. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Bem Saúde

Além das práticas inerentes a todo o circuito do medicamento, a farmácia *Bem Saúde* como meio responsável pela promoção e divulgação da saúde apresenta ao dispor dos utentes um conjunto de serviços que lhes permite zelar pela correta aquisição e administração de medicamentos, bem como realizar uma monitorização adequada de diversos parâmetros de saúde.

Entre os possíveis serviços a prestar em farmácia comunitária<sup>20</sup>, destacam-se aqui a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos como a medição da glicémia, do perfil lipídico, da pressão arterial e de medidas antropométricas; a administração de injetáveis; a entrega ao domicílio de medicamentos; a colaboração em programas de educação para a saúde e a realização de consultas de Nutrição.

### 4.1. Determinação de parâmetros bioquímicos

No decorrer do estágio, a determinação de parâmetros como a glicémia, o colesterol total ou o perfil lipídico completo foi uma das tarefas que me foi atribuída. É no gabinete de atendimento personalizado, onde se encontra todo o material e equipamento necessários, que todos estes serviços são executados.

Idealmente, o procedimento é realizado quando o utente se encontra em jejum, seguindo o seguinte protocolo:

- Higienização das mãos, calçando posteriormente as luvas;
- Desinfecção do local onde se efetua a picada, pedindo geralmente ao utente a exposição da mão não dominante;
- Preparar os respetivos equipamentos de medição, utilizando-se o *ElementNEO®* para a medição da glicémia e o *Veri-Q Multi®* para medir o colesterol total, o perfil lipídico, os triglicéridos ou a hemoglobina.
- Massajar o dedo de forma a promover a irrigação do local destinado à picada;
- Efetuar a picada na zona lateral do dedo com o auxílio do porta-lancetas;
- Assegurar que a amostra de sangue é suficiente, massajando o dedo sempre que seja necessário recolher uma maior quantidade;
- Recolher a amostra;
- Aguardar a leitura dos resultados;
- Facultar algodão ou uma compressa ao utente, solicitando se possível que proceda à ligeira compressão do local da picada;
- Informar o utente dos resultados, prestando um aconselhamento fundamentado e disponibilizando-se para esclarecer qualquer dúvida associada;
- Descartar o material utilizado nos recipientes apropriados.

É importante que o farmacêutico se encontre familiarizado com os valores de referência referentes a cada desordem metabólica em análise.

Relativamente à diabetes *Mellitus*, o seu diagnóstico pode ser realizado através da medição de valores de glicémia. Como tal, o registo de valores  $\geq$  a 126 mg/dl em jejum ou de valores  $\geq$  200 mg/dl ocasionalmente ou em período pós-prandial remete-nos para uma situação de alerta<sup>21</sup>. Deve então analisar-se todo um conjunto de fatores que possam ter interferência nestes resultados, como por exemplo apurar hábitos alimentares, reforçando o incentivo à prática de um estilo de vida saudável e avaliar o historial clínico do utente, referenciando-o para o médico sempre que se considere necessário. Em doentes com o diagnóstico já estabelecido é importante fomentar a importância da monitorização e da adesão à terapêutica de forma a minimizar as complicações que advêm como consequência da doença instituída.

Já a determinação de parâmetros como o colesterol total, as lipoproteínas de baixa densidade (LDL), as lipoproteínas de alta densidade (HDL) e os triglicéridos é efetuada com o intuito de monitorizar o perfil lipídico dos utentes, avaliando assim o risco de vir a desenvolver doenças cardiovasculares ou realizando o controlo da dislipidémia pré-diagnosticada.<sup>22</sup> Os objetivos terapêuticos dos parâmetros em questão variam consoante o risco cardiovascular atribuído a cada doente.<sup>23</sup>

De todos os parâmetros, a determinação da glicemia capilar e do colesterol total foram aqueles que realizei maioritariamente.

## **4.2. Medição da pressão arterial e de medidas antropométricas**

Apesar de à entrada da farmácia existir uma balança com capacidade para determinar a pressão arterial, possibilitando aos utentes realizar esta avaliação autonomamente, a maior parte das medições são realizadas pelos profissionais de saúde no gabinete de atendimento personalizado.

O utente é então encaminhado para esta área, onde aguarda 5 minutos sentado, em repouso, até que se proceda à medição. Posteriormente, a braçadeira do tensiómetro é colocada, sempre que possível no braço direito do utente, sobre a artéria braquial, ligeiramente acima da linha do cotovelo, ligando-se então o aparelho que nos indica automaticamente os valores da pressão arterial sistólica, diastólica e a frequência cardíaca. A medição deve ser realizada duas vezes com um intervalo de alguns minutos. Caso os valores sejam muito discrepantes procede-se então a realização de mais leituras, devendo sempre avaliar-se possíveis interferências. No fim, registam-se as leituras num boletim que se entrega ao utente para efeitos de controlo.

O profissional deve ter sempre em conta as circunstâncias em que a pressão arterial foi avaliada, valorizando fatores que influenciem os resultados, tais como práticas tabágicas e/ou

## **NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

a ingestão de café na hora anterior à apreciação da leitura, mas também patologias ou situações fisiológicas que possam alterar os valores considerados normais para pessoas com idade igual ou superior a 18 anos que não estejam sujeitas a um tratamento farmacológico anti-hipertensor<sup>24</sup>.

O papel do farmacêutico na determinação da pressão arterial passa também pela recomendação das medidas adequadas para a manutenção dos valores indicados em cada doente. Estas incluem intervenções no estilo de vida do doente e a monitorização dos resultados da terapia anti-hipertensora implementada de acordo com as devidas indicações<sup>25</sup>.

É de referir que este é um serviço praticado gratuitamente na farmácia *Bem Saúde*, o que por sua vez leva a que os utentes pratiquem uma maior vigilância destes valores e que, conseqüentemente se consciencializem da necessidade de uma correta adesão terapêutica.

Relativamente à determinação do peso, da altura e da gordura corporal, esta era normalmente realizada pelos próprios utentes através da utilização da balança digital referida anteriormente. Apesar de nunca me ter sido solicitado auxílio na determinação destes parâmetros, cabe ao farmacêutico esclarecer qualquer dúvida que possa surgir no decorrer deste procedimento, avaliando se necessário o Índice de Massa Corporal (IMC) do indivíduo e inferindo sobre o risco de complicações metabólicas<sup>26</sup>.

Na farmácia *Bem Saúde*, a importância da educação alimentar encontra-se inclusivamente destacada através da implementação de consultas de Nutrição.

### **4.3. Administração de injetáveis**

A equipa da farmácia Bem Saúde é constituída por farmacêuticos que se encontram aptos a realizar esta tarefa, administrando, nomeadamente, vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação.<sup>20</sup>

Esta foi uma prática com a qual não tive contacto, uma vez que não me encontrava legalmente habilitada para concretizar a sua execução.

### **4.4. VALORMED**

A VALORMED é uma sociedade, sem fins lucrativos, que surgiu perante a necessidade de gerir a recolha e o tratamento dos resíduos de embalagens de medicamentos de uso humano, de uso veterinário e de produtos veterinários vendidos nas farmácias comunitárias, que contenham ou não restos de medicamentos.<sup>27</sup>

Tendo como objetivo a preservação do ambiente e da saúde pública, o farmacêutico deve, no ato de dispensa, sensibilizar os cidadãos para a entrega e deposição dos resíduos das embalagens vazias e dos medicamentos fora de uso no contentor VALORMED que, na Farmácia Bem Saúde, se localiza na sala de atendimento ao público.

## **NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

Assim que o contentor se encontre repleto, fecha-se, pesa-se e dá-se saída informaticamente no sistema *Sifarma*®. O talão referente à mesma é impresso como comprovativo de entrega, assinado pelo operador e anexado ao contentor que aguarda recolha por parte de um dos transportadores da *COOPROFAR* ou da *OCP*.

Idealmente, sempre que possível, os colaboradores da farmácia devem verificar se os utentes entregam resíduos que se enquadram neste tipo de recolha, designadamente materiais usados no acondicionamento e embalagens dos produtos adquiridos como cartonagens vazias, folhetos informativos, frascos, blisters, ampolas, bisnagas, bem como acessórios que possam ser utilizados para facilitar a sua administração: colheres, copos, seringas doseadoras, conta-gotas, cânulas, entre outros.<sup>27</sup>

Por sua vez, materiais como agulhas ou seringas, termómetros, aparelhos elétricos ou eletrónicos, gaze e material cirúrgico, produtos químicos, fraldas e radiografias não devem ser entregues nestes moldes.<sup>27</sup>

### **4.5. Cartão Saúde**

Fazendo parte do grupo Farmácias Portuguesas, os clientes da Farmácia *Bem Saúde* podem aderir, gratuitamente, ao cartão Saúde que lhes permite acumular pontos sempre que realizarem compras de produtos de saúde e bem-estar, MNSRM e serviços farmacêuticos.<sup>28</sup>

Os pontos são convertidos em vales que, se o cliente desejar, são trocados por produtos ou serviços na própria farmácia ou por produtos/serviços que a revista mensal Saúde lhes possa oferecer.<sup>28</sup>

Da experiência que obtive, os clientes geralmente optam por descontar os valores destes vales no momento de pagamento, estando o operador da compra encarregue de lhe relembrar esta opção no momento de dispensa dos produtos.

### **4.6. Entregas ao domicílio**

A Farmácia Bem Saúde tem ainda disponível um serviço de entrega de medicamentos ao domicílio. Para tal, basta que os utentes solicitem por chamada telefónica a entrega do medicamento que desejem, sendo posteriormente efetuada a entrega por um dos farmacêuticos pertencentes à equipa da farmácia.<sup>1</sup>

Contudo, caso a dispensa se refira a um MSRM torna-se necessária a apresentação da respetiva receita médica.

#### 4.6.1. Dispensa de medicamentos em meios rurais

Além do ato singular de entrega de medicamentos ao domicílio, a Farmácia *Bem Saúde* encontra-se ainda envolvida num projeto, implementado pela mesma em 2010, que consiste na dispensa de medicamentos em algumas aldeias pertencentes ao município de Bragança: Babe; Coelho; Parada; Paredes; Quintanilha e Rebordainhos. Nestas aldeias, existe, todas as semanas, a realização de uma visita médica, para que e uma vez que se tratam de pacientes envelhecidos e com dificuldades de mobilidade, estes não tenham que se deslocar à cidade. De forma a complementar esta mais-valia pré-estabelecida e não se justificando a deslocação do doente apenas para o levantamento da medicação prescrita pelo médico, a Farmácia *Bem Saúde* optou pela implementação de um sistema de deslocamento dos farmacêuticos às aldeias, onde estes podem colaborar ativamente na proteção e preservação da saúde pública.

Aqui, o papel do farmacêutico não se limita à simples dispensa medicamentosa, passa também pela prestação de apoio ao domicílio no que diz respeito ao correto armazenamento de medicamentos, à verificação dos prazos de validade dos mesmos e à leitura de requisições/resultados de exames médicos.

Assim, os farmacêuticos acabam por contribuir com os seus conhecimentos de higiene e salubridade, aplicando-os em meios rurais, onde muitas vezes a informação sobre esta temática é escassa.

Esta iniciativa intensifica o papel proactivo que o farmacêutico cumpre numa sociedade cada vez mais envelhecida.

## 5. Farmacovigilância

Por definição, a Farmacovigilância é uma atividade de saúde pública cujo objetivo é “a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos”<sup>3</sup>.

No âmbito da farmácia comunitária, cabe ao farmacêutico identificar possíveis reações adversas a medicamentos (RAM) e notifica-las ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) para que este possa posteriormente proceder à sua avaliação.

Desta forma, deve obter-se informação sobre a reação adversa experimentada (sinais e sintomas, duração, gravidade e evolução) e averiguar a sua relação com a toma concomitante de medicamentos.

Para efetuar a notificação basta aceder ao “Portal RAM”, disponível no *site online* do INFARMED e preencher um formulário com a(s) reação(ões) adversa(s) ocorrida(s), o(s) medicamento(s) suspeito(s) de ter(em) causado a RAM, os dados do doente e os meios de contacto do notificador da RAM, sendo que deve ser fornecida o maior número de informação possível, facilitando assim a avaliação de cada caso.<sup>29</sup>

É importante alertar os cidadãos para a existência de um sistema de farmacovigilância para que reações adversas raras ou de aparecimento tardio, que não foram estabelecidas durante a fase experimental do medicamento, possam ser definidas, visando o aperfeiçoamento do seu perfil de segurança e/ou detetar novas interações medicamentosas.

Durante o meu estágio não surgiu nenhuma situação suscetível de ser notificada ao SNF.

## 6. Contabilidade e Gestão na farmácia

### 6.1. Processamento e Conferência de Receituário

Atualmente, a maior parte das receitas que chegam à farmácia apresentam-se como RSP, sendo o processo de conferência das mesmas efetuado eletronicamente.

Porém, as receitas materializadas ou manuais são arquivadas e sujeitas a um processo de conferência posterior em que se organizam por organismo de participação para que a farmácia receba o respetivo reembolso.

Além desta divisão por organismo, as receitas são separadas em lotes que são constituídos, no máximo, por 30 receitas que se encontram numeradas por ordem crescente.

As referências relativas ao organismo, lote e nº de cada receita são impressas no momento da dispensa do MSRM passível de ser participado, facilitando esta disposição.

No fim do mês, a faturação é “encerrada” na medida em que é gerada uma “listagem de entidades” através do *Sifarma 2000*® onde são discriminados o código e a designação dos planos de participação, o número sequencial de cada serie, lote e número a que corresponde cada receita.

Para efeitos de faturação, para além das faturas, das notas de débito/crédito (em duplicado) e das receitas médicas, é também necessário enviar para as entidades competentes até ao dia 10 de cada mês<sup>30</sup>, o verbete de identificação de cada lote e a relação resumo de lotes.

No verbete de identificação de lote é inserido o nome e o código da farmácia; o mês e o ano a que se refere o documento; o tipo e o número sequencial do lote; o número de receitas e etiquetas e a importância total de cada receita e de cada lote correspondente ao PVP, à importância total paga pelos utentes e à importância total do lote a ser participado.

No documento relativo à relação resumo de lotes encontra-se informação sintetizada relativa ao total de lotes de cada mês (tipo e número sequencial do lote) e à importância total dos mesmos (PVP, valor pago pelos utentes e valor participado).

Sendo responsabilidade da diretora técnica realizar esta tarefa, não tive oportunidade de efetuar em termos práticos o processamento e a conferência do receituário, tendo-me sido apenas explicado o procedimento acima descrito.

## 7. Conclusão

A experiência por mim vivenciada no decorrer destas 12 semanas, permitiu-me inferir sobre o papel que, atualmente, o farmacêutico exerce na nossa sociedade. Sendo através dele que, muitas vezes, os cidadãos apresentam o primeiro contacto com os cuidados de saúde, este desempenha uma responsabilidade acrescida na medida em que está encarregue do direcionamento adequado dos utentes, avaliando a necessidade de implementação terapêutica em patologias autolimitadas e remetendo o utente para a consulta médica sempre que tal se justifique.

Por sua vez, o farmacêutico medeia o processo de administração de medicamentos posto que representa o último interveniente a desempenhar um papel fundamental na instrução do uso racional dos medicamentos, participando ativamente na instituição de programas educativos direcionados para a saúde.

Tudo isto se reflete na confiança que os utentes depositam nestes profissionais de saúde.

Uma vez que me foi possível entrar em contacto com as diversas funções a desempenhar dentro da farmácia comunitária, destaco a conveniência da aquisição das competências experimentadas diariamente, uma vez que nos preparam para, mais tarde, as podermos aplicar no setor profissional.

Ressalvo que a realização do estágio curricular se demonstrou do maior interesse visto que me permitiu fazer a ponte de ligação entre o conhecimento teórico adquirido ao longo do curso e a efetiva aplicação prática. Contudo, destaco a necessidade do farmacêutico manter em permanente atualização os seus conhecimentos técnicos e científicos para que consiga prestar um atendimento eficaz e com a qualidade esperada por parte dos utentes.

Por fim, gostaria de agradecer a toda a equipa da farmácia *Bem Saúde* que tão bem me recebeu, demonstrando-se sempre disponível a ajudar e a esclarecer todas as dúvidas que surgiram ao longo deste período. Em particular, à Dr.<sup>a</sup> Eugénia que me permitiu realizar este estágio sob a sua supervisão, transmitindo-me todo o conhecimento imprescindível e orientando-me no sentido de realizar um atendimento ao público adequado às necessidades de cada utente.

## 8. Referências Bibliográficas

1. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto, Diário da República, 1ª série, n.º 168, 31 de Agosto de 2007.
2. Portaria n.º 277/2012, de 12 de Setembro, Diário da República, 1ª série, n.º 177, 12 de Setembro de 2012.
3. Boas Práticas farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF), 3ª Edição, Conselho Nacional de Qualidade, 2009.
4. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de Julho, Diário da República, 1ª série, n.º 145, 30 de Julho de 2014.
5. Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de Dezembro, Diário da República, 2ª série, n.º 303, 7 de Dezembro de 2004.
6. Circular Informativa n.º 039/CD/100.20.200, Suspensão da AIM dos medicamentos com paracetamol de libertação modificada e prolongada, INFARMED I.P, 7 de Março de 2018.
7. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, Diário da República, 1ª série, n.º 167, 30 de Agosto de 2006.
8. Portaria n.º 224/2015 de 27 de Julho, Diário da república, 1ª série, n.º 144, 27 de Julho de 2015.
9. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde, versão 4, pp.1-37, INFARMED, ACSS e Ministério da Saúde, 2015.
10. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro, Diário da República, 1ª série, nº18, 22 de Janeiro de 1993.
11. Circular Informativa n.º 166/CD/100.20.200, Registos de Psicotrópicos e Estupefacientes, INFARMED I.P, 15 de Setembro de 2015.
12. Portaria nº 594/2004, de 2 de Junho, Diário da República, 1ª série, nº129, 2 de Junho de 2004.
13. Portaria n.º 827/2005, de 14 de Setembro, Diário da República, 1ª série, n.º 177, 14 de Setembro de 2005.
14. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho, Diário da República, 2ª série, n.º 154, 23 de Julho de 2007.

**NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

15. Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de Setembro, Diário da República, 1ª série, n.º 222, 25 de Setembro de 1998.
16. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, Diário da República, 1ª série, n.º 145, 29 de Junho de 2008.
17. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de Junho, Diário da república, 1ª série, n.º 118, 21 de Junho de 2010.
18. Decreto-Lei 136/2003, de 28 de junho, Diário da República, 1ª série, n.º 147, 28 de Junho de 2003.
19. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho, Diário da República, 1ª série, n.º 115, 17 de Junho de 2009.
20. Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro, Diário da República, 1ª série, n.º 211, 2 de Novembro de 2007-
21. Norma n.º 002/2011, Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus, Direção Geral da Saúde (2011).
22. Norma n.º 066/2011, Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação da Dislipidémia no Adulto, Direção Geral da Saúde (2011).
23. Norma n.º 019/2011, Abordagem terapêutica das Dislipidémias no Adulto, Direção Geral da Saúde (2011)
24. Norma n.º 020/2011, Hipertensão arterial: definição e classificação, Direção Geral da Saúde (2011).
25. Norma n.º 026/2011, Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial, Direção Geral da Saúde (2011).
26. Norma n.º 017/2013, Avaliação Antropométrica no Adulto, Direção Geral da Saúde (2013).
27. VALORMED. Disponível em: <http://www.valormed.pt/>, acessido a 4 de Abril de 2018.
28. Cartão Saúde. Disponível em: <http://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda>, acessido a 4 de Abril de 2018.
29. INFARMED, Portal RAM. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso humano/farmacovigilancia](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia), acessido a 4 de Abril de 2018.

**NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

30. Portaria n.º 223/2015, de 27 de julho, Diário da República, 1ª série, n.º 144, 27 de Julho de 2015.

# Capítulo 3. Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Hospitalar

## 1. Introdução

O Farmacêutico pode atualmente desempenhar o seu papel em diversas áreas, sendo uma delas a Farmácia Hospitalar, onde, fazendo parte de uma equipa multidisciplinar, contribui para a obtenção de resultados terapêuticos personalizados através da utilização adequada dos recursos que lhe são disponibilizados e para o aperfeiçoamento dos sistemas de trabalho, colocando sempre a saúde do doente em primeiro lugar.<sup>1</sup>

A Farmácia Hospitalar constitui uma das especialidades que são atualmente reconhecidas pela Ordem dos Farmacêuticos (OF).<sup>2</sup> Como tal, para a obtenção do título de especialista em Farmácia Hospitalar é necessário que o farmacêutico em questão se encontre inscrito na OF e que apresente uma experiência mínima de quatro anos (sendo que os últimos dois anos deverão ser de experiência consecutiva) em áreas de um serviço de Farmácia Hospitalar, previamente definidas pelo Colégio de Especialidade (CE) correspondente. O processo de avaliação é dividido em três fases eliminatórias: a avaliação detalhada do documento curricular, o exame escrito e o exame oral. Após aquisição do título de especialista, a sua aplicação a nível profissional implica uma inscrição prévia no respetivo CE.<sup>3</sup>

Os farmacêuticos hospitalares integram a categoria profissional de Técnicos Superiores de Saúde (TSS) que exercem funções no Ramo Farmácia em cuidados diferenciados. Pertencendo à equipa de profissionais de saúde da instituição onde exercem funções, os farmacêuticos hospitalares são responsáveis pela gestão dos medicamentos e produtos de saúde ao longo de todo o seu circuito, desde o processo de seleção à sua administração, de forma a garantir o uso racional dos mesmos e otimizar resultados terapêuticos através da implementação de protocolos de qualidade e segurança. Estão ainda encarregues da articulação adequada de informação relativa a medicamentos entre os profissionais de saúde pertencentes à unidade hospitalar (como médicos e enfermeiros) e os utentes, certificando-se que a regra dos “7 Certos” é respeitada:

- Doente certo;
- Medicamento certo;
- Dose certa;
- Via de administração certa;
- Tempo de administração certo;
- Informação certa;

**NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

- Documentação certa.<sup>1</sup>

Os processos através dos quais o farmacêutico hospitalar contribui para a melhoria dos cuidados de saúde prestados neste sector serão então aqui por mim descritos, com base no estágio realizado de 2 de Abril a 1 de Junho de 2018 sob a supervisão da Dr.<sup>a</sup> Ângela Aragão, na Unidade Hospitalar de Bragança (**UHB**) - sede da Unidade Local de Saúde do Nordeste, E.P.E (**ULSNE**).

## 2. Caracterização da ULSNE

A ULSNE foi constituída em 2011 através da integração do Centro Hospitalar do Nordeste, E.P.E e do Agrupamento dos Centros de Saúde (ACS) do Alto Trás-os-Montes I - Nordeste, existentes até à data.<sup>4</sup> Passa então a congregar os Hospitais de Bragança, Macedo de Cavaleiros e Mirandela e os ACS referentes à área geográfica abrangente: Alfândega da Fé, Bragança, Carrazeda de Ansiães, Freixo de Espada à Cinta, Macedo de Cavaleiros, Miranda do Douro, Mirandela, Mogadouro, Torre de Moncorvo, Vila Flor, Vimioso, Vinhais e Vila Nova de Foz Côa; localizando-se a sua sede na Avenida Abade de Baçal, na cidade de Bragança, onde se encontra a UHB.

Encontrando-se a região que a ULSNE envolve caracterizada pelo crescente envelhecimento populacional e pela conseqüente decomposição demográfica, a adoção deste modelo organizacional demonstra-se extremamente útil na medida em que permite assegurar uma melhor gestão e flexibilidade dos recursos às necessidades dos utentes que habitam, maioritariamente, em meios isolados e de difícil acesso.

A ULSNE apresenta portanto como missão “prestar a assistência integrada de cuidados de saúde, primários e hospitalares, à população do Nordeste, dando uma resposta capaz às suas necessidades e expectativas, promovendo a utilização eficiente de todos os recursos, numa cultura de humanização dos serviços e de motivação e desenvolvimento dos colaboradores”.<sup>5</sup>

### 3. Organização dos Serviços Farmacêuticos da UHB

Apesar dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) da ULSNE incluírem, como referido anteriormente, os serviços pertencentes às Unidades Hospitalares de Bragança, Mirandela e Macedo de Cavaleiros, as descrições a seguir apresentadas referir-se-ão apenas à UHB uma vez que foi neste serviço que tive oportunidade de realizar o meu estágio curricular.

Fazendo parte da ULSNE e apesar de serem serviços com autonomia técnica e científica, os serviços farmacêuticos encontram-se submetidos às orientações dos órgãos de administração da mesma.<sup>5</sup>

O planeamento dos SFH da UHB teve em consideração as características necessárias de adaptabilidade a um hospital distrital, com capacidade para cerca de 360 camas, prevendo a afluência ao mesmo e tendo em conta a distribuição de medicamentos em regime de ambulatório aqui realizada, bem como o desenvolvimento informático do hospital.<sup>5</sup>

#### 3.1. Localização e áreas dos Serviços Farmacêuticos

Tal como em todos SFH, a sua localização obedece a um conjunto de indicações que devem ser cumpridas. Estes apresentam facilidade de acesso tanto a nível externo como interno; todas as suas áreas/divisões se encontram circunscritas no piso hospitalar -1, onde se encontram contíguos os sistemas de circulação vertical e possuem uma entrada exterior direcionada para a área reservada para atendimento de doentes aos quais se dispensam medicamentos em regime de ambulatório.<sup>6</sup>

A organização da farmácia foi efetuada de modo a que as áreas mínimas e as condições de armazenamento de medicamentos e produtos de saúde fossem as adequadas em termos de espaço, luz, temperatura, humidade e segurança.<sup>6</sup> Desta forma, torna-se possível exercer as funções de Seleção e Aquisição; Receção e Armazenagem; Preparação, Controlo; Distribuição; Informação; Farmacovigilância, Farmacocinética e Farmácia Clínica com a devida responsabilidade inerente a cada uma delas.<sup>6</sup>

A Farmácia encontra-se portanto dividida, especificamente, nas seguintes áreas (como demonstrado no **Anexo 3**):

- Área de Receção de Encomendas;
- Gabinete Administrativo;
- Biblioteca;
- Armazém Geral;
- Laboratório onde se desenvolve a componente de Farmacotecnia;
- Arquivo;
- Armazém de Inflamáveis;
- Zona reservada para a distribuição de medicamentos em Dose Unitária;

## **NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

- Gabinete dos Técnicos de Diagnósticos e Terapêutica (TDTs) - Técnicos de Farmácia;
- Ambulatório;
- Gabinete dos TSS - Farmacêuticos;
- Gabinete da Diretora dos Serviços Farmacêuticos;
- Câmara Frigorífica;
- Copa;
- Zona de vestiário reservada a colaboradores, equipado com cacifos e casa de banho.

### **3.2. Recursos Humanos**

Os recursos humanos dos serviços farmacêuticos são uma componente indispensável para o funcionamento apropriado dos mesmos. Desta forma, é de extrema importância adaptar o número de colaboradores, qualitativa e quantitativamente, às necessidades específicas de cada área de trabalho que aqui se realiza, garantindo o grau de qualidade esperado por parte do setor farmacêutico.

Apesar de nem sempre se verificar o ajuste ideal de recursos humanos à capacidade e ao número de valências hospitalares que o serviço cobre, a farmácia hospitalar da UHB conta com uma equipa de profissionais pluridisciplinares, devidamente habilitados que asseguram as tarefas de forma rotativa entre eles.

Integram esta equipa cinco farmacêuticas, cinco técnicos de farmácia, uma administrativa e dois assistentes operacionais (AO) que passo, respetivamente, a nomear:

- Dr.<sup>a</sup> Ângela Aragão - Farmacêutica e Diretora dos Serviços Farmacêuticos (DSF);
- Dr.<sup>a</sup> Catarina Lima - Farmacêutica;
- Dr.<sup>a</sup> Carla Martins - Farmacêutica;
- Dr.<sup>a</sup> Cristiana Machado - Farmacêutica e Assessora;
- Dr.<sup>a</sup> Luísa Cristóvão - Farmacêutica;
- Andreia Ferreira - Técnica de Farmácia;
- Miguel Nascimento - Técnica de Farmácia e Coordenador dos TDTs;
- Mónica Fernandes - Técnica de Farmácia;
- Néilson Pires - Técnica de Farmácia;
- Sónia Oliveira - Técnica de Farmácia.
- Raquel Venâncio - Administrativa.
- André Ala - AO;
- Lurdes Alves - AO;

Como estipulado por lei, a Direção dos SFH deve ser assegurada por um Farmacêutico Especialista, estando esta a cargo da Dr.<sup>a</sup> Ângela Aragão que se responsabiliza pela coordenação de todo o serviço, representando-o junto do Conselho de Administração e participando ou delegando funções nas Comissões Técnicas existentes, incluindo a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) que integra. Cabe-lhe ainda organizar e elaborar o plano de atividades

**NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

realizadas nos SFH, bem como a atribuição e distribuição de funções dos colaboradores, apostando na formação contínua destes. A realização de relatórios periódicos das ações por si desenvolvidas é uma das suas funções, de forma a verificar a idoneidade das decisões tomadas.<sup>7</sup>

Tendo por base o Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar<sup>7</sup>, a **Tabela 1** foi elaborada de forma a clarificar a distribuição de recursos humanos de acordo com a capacidade do hospital em termos de número de camas disponíveis para internamento e as áreas funcionais do serviço, tendo em conta a rotatividade quadrimestral entre farmacêuticas (**Anexo 4** - De notar que estas funções são atribuídas às farmacêuticas do quadro, não sendo a Diretora de Serviço abrangida por estas):

**Tabela 1.** Tabela resumo dos recursos humanos dos SFH da UHB e das funções que lhes estão associadas tendo por base a distribuição de funções.

CAPACIDADE DO HOSPITAL		360 CAMAS	
PROFISSIONAIS A EXERCER FUNÇÕES NOS SFH		FARMACÊUTICOS	TÉCNICOS DE FARMÁCIA
NÚMERO DE PROFISSIONAIS NO QUADRO		5	5
DIRETOR DE SERVIÇO		1	-
COORDENADOR TÉCNICO		0	1
Aquisição		1	-
Receção		1	1
Informação		5	-
Distribuição	Clássica/Reposição de <i>níveis</i>	4	5
	Dose Unitária	4	5
	Ambulatório	1	-
	Circuitos especiais de distribuição	4	-
	Transferências entre unidades hospitalares	2	-
Farmacotecnia	Citotóxicos	Não se aplica	
	Nutrição Parentérica	Não se aplica	
	Preparações Galénicas	1	1
Garantia/Controlo de Qualidade	Verificação de Validades	4	5
	Auditorias (Carros de Emergência e Estupefacientes)	4	-
	Contagens mensais	1	-

### **3.3. Horário de Funcionamento**

Os serviços farmacêuticos da UHB encontram-se em funcionamento de Segunda a Sexta-Feira das 9h às 18h, com a colaboração da equipa referida anteriormente.

Sábados, os serviços estão abertos apenas das 9h às 17h, reduzindo-se o número de funcionários de serviço nestes dias, uma vez que as atividades são asseguradas por apenas um farmacêutico, um técnico de diagnóstico e terapêutica e um assistente operacional.

Posteriormente ao horário estabelecido como laboral, apresenta-se sempre de prevenção um farmacêutico que garante o funcionamento dos serviços farmacêuticos caso seja necessário garantir o acesso a medicação em falta ou se verifique alguma irregularidade nos equipamentos de armazenamento de medicamentos.

### **3.4. Sistema Informático**

Os serviços farmacêuticos recorrem à utilização de um programa informático fornecido pela Glintt®. Este, visa auxiliar os profissionais de saúde na correta gestão de medicamentos e produtos farmacêuticos existentes em armazém mas também facilitar tarefas como a aquisição e receção de encomendas e ainda a distribuição e preparação de medicamentos através da validação informática de prescrições a nível interno.

## 4. Gestão de medicamentos e produtos farmacêuticos nos Serviços Farmacêuticos da UHB

A gestão de medicamentos e produtos farmacêuticos compreende todos os processos envolvidos no circuito dos mesmos, incluindo a sua seleção, aquisição, armazenamento, distribuição e administração. O objetivo dos SFH passa pelo uso adequado destes, bem como da dispensa dos medicamentos nas condições determinadas como ideais.<sup>6</sup>

Esta gestão deverá ser auxiliada pelo controlo informático, que disponibiliza uma atualização automática do *stock* existente em armazém<sup>6</sup>, mas recorrendo também à contagem física que é realizada mensalmente no caso dos medicamentos com maior expressividade: medicamentos sujeitos a justificação clínica e/ou medicamentos utilizados no bloco operatório, medicamentos distribuídos em regime de ambulatório, antídotos, hemoderivados, psicotrópicos e estupefacientes.

Faz parte do papel do farmacêutico hospitalar certificar e controlar a quantidade e qualidade dos medicamentos distribuídos e dispensados a nível hospitalar, demonstrando assim o seu compromisso com o doente através de uma correta e indispensável gestão dos mesmos.

De referir que, na ULSNE procede-se, muitas vezes, à transferência de medicamentos e produtos farmacêuticos entre as três unidades hospitalares (Bragança, Mirandela e Macedo de Cavaleiros) para que haja uma rentabilização de recursos e os tratamentos sejam continuamente assegurados.

### 4.1. Seleção de medicamentos e produtos farmacêuticos

O Guia Farmacoterapêutico (GF), referente aos medicamentos disponíveis e selecionados pela CFT para utilização e distribuição na ULSNE, é elaborado com base no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM), de acordo com as especificidades farmacoterapêuticas da população que o hospital abrange e com critérios fármaco-económicos.

Esta seleção é realizada tendo em conta o perfil de eficácia e segurança dos medicamentos, o potencial de interações dos mesmos, bem como as características de administração de cada um, estabelecendo sempre como objetivo alcançar resultados terapêuticos que se reflitam na melhoria da qualidade de vida dos doentes.<sup>6</sup>

A definição deste GF com a colaboração dos SFH demonstra-se do maior interesse, uma vez que funciona como instrumento de auxílio aos profissionais de saúde em formação na prestação de

cuidados hospitalares, facilitando a gestão dos recursos farmacológicos existentes na unidade hospitalar.

Caso seja solicitado por um médico a introdução de algum medicamento, que não conste neste Guia, é necessário que o pedido seja devidamente justificado através da elaboração de um formulário que deverá ser entregue aos SFH para que estes procedam à sua avaliação.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de acompanhar o processo de avaliação da introdução de um antiarrítmico, o Esmolol. Após ser efetuada a devida apreciação do pedido e a comparação com os medicamentos existentes em Guia, pertencentes à mesma classe, esta foi apresentada à CFT, que é quem se responsabiliza pela aprovação ou rejeição dos pedidos de introdução.<sup>6</sup>

## **4.2. Aquisição de medicamentos e produtos farmacêuticos**

A aquisição de medicamentos e produtos farmacêuticos na UHB é realizada pela Diretora de Serviço dos SFH, Dr.<sup>a</sup> Ângela Aragão, em coordenação com o Departamento de Compras e Logística.<sup>6</sup>

Atualmente, este processo é realizado através da concretização de concursos públicos para a seleção dos respetivos laboratórios. Para tal, recorre-se ao catálogo dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (**SPMS**), que tem como objetivo “centralizar, otimizar e racionalizar a aquisição de bens e serviços no Serviço Nacional de Saúde”.<sup>8</sup>

Torna-se pois necessária fazer uma abordagem crítica no momento da aquisição, uma vez que se deve ter em conta todos os custos associados à administração do medicamento, não nos devendo focar apenas no valor inicial apresentado.

Poderão ainda existir situações esporadicamente emergentes em que seja necessário solicitar empréstimos a outras unidades hospitalares ou efetuar a compra a uma farmácia comunitária, de forma a assegurar a continuidade terapêutica do doente caso se verifique uma eventual rutura de *stock*. Contudo, durante o meu período de estágio, tal não se verificou.

De referir, que para proceder à compra efetiva de determinados medicamentos é necessário seguir protocolos especiais de aquisição, como é o caso dos medicamentos que necessitam de Autorizações de Utilização Excepcional (**AUEs**) e dos Psicotrópicos e Estupefacientes, que passo então a especificar.

#### **4.2.1. Aquisição de medicamentos que necessitem de AUEs**

A aquisição de medicamentos que não se encontrem, atualmente, comercializados em Portugal e/ ou que não pertençam ao FHNM, mas cujos benefícios clínicos sejam reconhecidos e comprovados através de testes preliminares, obriga à requisição de uma AUE à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED).<sup>9,10</sup>

Os medicamentos a adquirir que estão sujeitos a este protocolo de utilização deverão incluir-se numa das seguintes condições:

- “a) Mediante justificação clínica, sejam considerados imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias, desde que seja demonstrada a inexistência de alternativa no conjunto de medicamentos com autorização de introdução no mercado;
- b) Sejam necessários para impedir ou limitar a propagação, atual ou potencial, de agentes patogénicos, toxinas, agentes químicos, ou de radiação nuclear, suscetíveis de causar efeitos nocivos;
- c) Em casos excecionais, sejam adquiridos por serviço farmacêutico ou farmácia de oficina e dispensados a um doente específico.”<sup>9</sup>

Para que a submissão deste pedido seja formalizada é necessário proceder a um conjunto de normas previamente estipuladas, que incluem nomeadamente a apresentação, por parte do diretor clínico do serviço requerente, do impresso de uso obrigatório e da justificação clínica dos medicamentos que se pretendem adquirir (**Anexo 5 e 6**, respetivamente)<sup>11</sup> aos SFH. Os documentos são então analisados e remetidos à CFT para posterior avaliação.

Caso os pedidos de AUE sejam considerados apropriados, é a Diretora dos Serviços Farmacêuticos, quem se encarrega de realizar todo o procedimento de contacto com o INFARMED, reencaminhando os documentos referidos anteriormente e responsabilizando-se pela submissão anual dos mesmos.<sup>10</sup>

#### **4.2.2. Aquisição de medicamentos contendo estupefacientes e psicotrópicos**

Os medicamentos contendo estupefacientes e psicotrópicos na sua constituição, estão sujeitos a um processo de aquisição que se encontra limitado pelo preenchimento do impresso “Anexo VII” - Modelo nº 1506 da Imprensa Nacional Casa da Moeda (**Anexo 7**). Este é preenchido diretamente pelo Diretor de Serviço, responsável pela compra, que o assina e envia, em duplicado, ao fornecedor ao qual se requisita o respetivo medicamento.<sup>12</sup>

De forma a organizar todo o processo de compra, existe um arquivo reservado para a documentação relativa a este, onde são registados os números sequenciais de requisição, bem como a informação que é preenchida no referido anexo: número de encomenda, fornecedor, designação do medicamento e respetivo Código Hospitalar Nacional do Medicamento, forma farmacêutica, dosagem e quantidade a requerer. O documento original do Anexo VII, enviado

aquando do medicamento em causa, é posteriormente arquivado no momento de receção do mesmo.

O mesmo protocolo de atuação aplica-se aos medicamentos que apresentem benzodiazepinas como substâncias ativas, uma vez que este procedimento abrange as tabelas I, II, III e IV, com exceção da tabela II-A, do Decreto-Lei nº 15/93 de 22 de Janeiro, com retificação de 20 de Fevereiro.<sup>13</sup>

### **4.3. Receção e Conferência de Encomendas**

Os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos previamente requeridos são então entregues aos SFH na área reservada para o efeito, que se apresenta devidamente equipada e onde o acesso direto ao exterior e ao armazém de medicamentos se encontram facilitados.<sup>6</sup>

Esta tarefa é realizada por um dos TDTs, que é responsável por confirmar se a informação presente na Guia de Remessa ou na Fatura, que acompanha a encomenda, respeita as quantidades, lotes e prazos de validade dos produtos recebidos, bem como o serviço requisitante. Os duplicados destes documentos são assinados, carimbados e entregues ao transportador no momento de entrega das encomendas. Posteriormente, auxiliando-se do computador com acesso ao sistema informático já referido, procede ao registo das unidades rececionadas para que estas entrem em *stock* e possam ser armazenadas nas condições necessárias à sua correta conservação. Como tal, caso algum dos produtos necessite de ser armazenado entre os 2°C e os 8°C, decorre-se imediatamente ao seu armazenamento, anotando a informação precisa para a sua receção informática. No final, o responsável pela receção assina, data e carimba o documento de entrega, colocando a ressalva se a quantidade rececionada foi total ou parcialmente satisfeita.

Os medicamentos contendo psicotrópicos e estupefacientes, tal como os hemoderivados, são casos particulares, nos quais a sua conferência, receção e armazenamento são realizados especificamente pela farmacêutica cuja função lhe seja atribuída consoante o plano de atividades estipulado.

Relativamente aos psicotrópicos e estupefacientes, é necessário verificar se a encomenda vem acompanhada do, anteriormente referido, Anexo VII, que se deve encontrar, inclusivamente, preenchido com a assinatura da entidade fornecedora.

Quanto aos hemoderivados, a farmacêutica responsável deverá confirmar se o Certificado de Autorização de Utilização de Lote (**CAUL**), emitido pelo INFARMED, do medicamento se encontra presente. Este documento, enviado a cada encomenda de medicamentos derivados do sangue ou plasma humano; de medicamentos que possuam como excipiente e/ou envolvam no seu processo de fabrico derivados do sangue ou plasma humano e de vacinas, é arquivado

## **NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

juntamente com a respetiva fatura, numa pasta destinada a esse fim.<sup>6</sup> Existe ainda um arquivo de registo de movimentos dos hemoderivados, onde, como o próprio nome indica, se anota a ordem sequencial do seu movimento, correspondendo a sua receção a uma “entrada” dos mesmos.

Cabe ao diretor de serviço supervisionar este processo, de forma a assegurar que a aquisição de medicamentos se encontra em correta coordenação com os serviços de receção, garantindo a distribuição contínua de medicamentos.

Uma das tarefas que me foram, inicialmente, apresentadas foi a receção e conferência de encomendas, tendo tido a oportunidade de eu própria a realizar, familiarizando-me assim com o respetivo procedimento, com a organização de medicamentos e produtos farmacêuticos em armazém e com o sistema informático.

### **4.4. Armazenamento**

O armazenamento dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos existentes nos SFH da UHB assegura os requisitos que garantem a sua estabilidade e segurança. Como tal, encontram-se divididos consoante as suas especificidades de conservação.

Na área definida para armazém geral, os medicamentos e produtos farmacêuticos estão protegidos da luz solar direta e sujeitos ao controlo permanente dos parâmetros de temperatura e humidade, devendo manter-se uma temperatura máxima correspondente a 25°C e a percentagem de humidade inferior a 60%.<sup>7</sup> Estes, organizam-se em prateleiras de forma a que haja circulação de ar entre eles e apresentam-se devidamente rotulados e ordenados alfabeticamente<sup>6</sup> segundo a Denominação Comum Internacional (**DCI**), dentro de cada grupo previamente definido. A separação existente entre medicamentos visa facilitar o seu acesso através de uma disposição intuitiva de acordo com a sua forma farmacêutica e aplicação terapêutica. Como tal, estão divididos em: medicamentos cuja forma farmacêutica se apresenta em comprimidos; contraceptivos hormonais; colírios e pomadas oftálmicas; soluções orais; material de penso; pomadas; antissépticos; broncodilatadores em forma de inaladores ou soluções para inalação por nebulização; injetáveis; antídotos; antibióticos; medicamentos de administração via retal; medicamentos sujeitos a justificação clínica; medicamentos utilizados maioritariamente no serviço de bloco operatório, benzodiazepinas e produtos destinados a nutrição artificial (incluindo espessantes, leites, papas e dietas adaptadas a diferentes necessidades nutricionais).

Os medicamentos contendo estupefacientes e psicotrópicos na sua composição, apesar de estarem armazenados no mesmo armazém e nas mesmas condições de conservação, estão guardados num cofre com fechadura de segurança<sup>6</sup>, sendo o seu acesso restrito às farmacêuticas.

## NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método

Já os injetáveis de grande volume e os inflamáveis têm um local exclusivo de armazenamento. Estes últimos, devido às suas particularidades físicas e químicas, encontram-se num espaço adjacente ao laboratório de farmacotecnia, que respeita os seguintes critérios:

- “Acesso pelo interior com porta corta-fogo de fecho automático, a abrir para fora;
- Paredes interiores reforçadas e resistentes ao fogo;
- Chão impermeável, inclinado, rebaixado e drenado para bacia coletora, não ligado ao esgoto.
- Detetor de fumos;
- Instalação elétrica antideflagrante;
- Chuveiro de teto acionado por alarme;
- Sinalética apropriada.”<sup>6</sup>

Os medicamentos que precisam de refrigeração encontram-se na câmara frigorífica ou no frigorífico que se encontra também na zona de armazenamento geral. Por sua vez, a temperatura destes mantém-se entre os 2°C e os 8°C, sendo devidamente controlada e registada.<sup>6</sup>

A maior parte dos medicamentos dispensados em regime de ambulatório apresenta como particularidade o facto de se armazenarem na zona reservada a este método de distribuição, que se encontra em proximidade com a câmara frigorífica onde alguns deles se encontram.

Todos os produtos são organizados tendo em conta o seu prazo de validade, respeitando assim o sistema “*First In, First Out*” (FIFO). Desta forma, pretende-se que os medicamentos cujo prazo de validade seja inferior sejam primeiramente escoados.

Uma vez que os SFH são, em grande parte, os responsáveis pela implementação de medidas que facilitem a prática de um uso seguro dos medicamentos, cabe-lhes a divulgação da lista de medicamentos utilizados na instituição considerados medicamentos LASA (“Look-Alike Sound-Alike”), ou seja, medicamentos cujo “nome ortográfico e/ou fonético e/ou aspeto” possam causar equívocos devido à sua semelhança. Para além da elaboração desta lista que se encontra afixada à entrada do armazém, a estratégia de armazenamento do serviço passou também pela adoção de uma sinalização de alerta através de cores que se colocam junto ao rótulo deste tipo de medicamentos.<sup>14</sup>

A organização dos medicamentos e produtos farmacêuticos encontra-se geralmente a cargo dos TDTs com o auxílio dos AOs.

Contudo, é importante referir que o controlo e a verificação dos prazos de validade tanto na zona de armazém dos SFH como nos próprios armazéns dos serviços clínicos devem ser efetuados mensalmente. Para colmatar esta necessidade, existe destacado um farmacêutico para a realização desta função, com o objetivo de obter uma boa gestão do serviço de modo a evitar o desperdício de recursos.

**NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

Como já referi, foi também pelo conhecimento da estrutura do armazém geral que se iniciou o meu estágio, tendo, como tal, a oportunidade de acompanhar toda a gestão inerente à manutenção do mesmo.

## 5. Distribuição

A distribuição de medicamentos e produtos farmacêuticos constitui uma componente integrante do circuito do medicamento, que se revela extremamente importante para o exercício de monitorização terapêutica, no sentido em que permite zelar pela administração correta dos medicamentos através do cumprimento das prescrições médicas, de forma a diminuir erros relacionados com a medicação. Tudo isto contribui, desde logo, para a redução dos custos associados com a terapêutica que podem, muitas vezes, refletir-se numa maior rentabilidade do tempo que os profissionais de saúde dedicam ao cuidado direto do paciente.<sup>6</sup>

Particularmente, na UHB, os sistemas de distribuição de medicamentos em atual funcionamento são os seguintes:

- Distribuição Tradicional;
- Distribuição por Reposição de *Stocks* nivelados;
- Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU);
- Distribuição a doentes em ambulatório;
- Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial;
- Distribuição às Unidades de Cuidados de Saúde Primários.

Após a primeira semana de estágio e no decorrer deste entrei em contacto, quotidianamente, com os diferentes sistemas de distribuição acima referidos e com os procedimentos a realizar em cada um deles.

### 5.1. Distribuição Tradicional

O sistema de distribuição tradicional é realizado com o intuito de manter disponível, em cada serviço clínico, os medicamentos e produtos farmacêuticos que se utilizem com maior frequência, assegurando assim um *stock*, previamente definido, para que este possa ser imediatamente utilizado, sempre que assim se justifique.

Este *stock* é instituído consoante os consumos médios de cada serviço, com base nas orientações dos respetivos diretores clínicos e enfermeiros-chefes, de forma a estabelecer as quantidades máximas a solicitar em cada pedido realizado aos serviços farmacêuticos.

Ao longo da semana, o enfermeiro-chefe fica responsável pelo envio do pedido informaticamente aos serviços farmacêuticos, mediante as necessidades do serviço. As farmacêuticas satisfazem o respetivo pedido e enviam-no através dos AOs.

Do que pude observar, a maior parte dos produtos enviados neste sistema de distribuição tratam-se de soluções antissépticas, soluções injetáveis de grande volume e material de penso.

Apesar deste sistema de distribuição não ser considerado o ideal, a sua aplicação continua a justificar-se, sendo que se torna necessária a visita dos farmacêuticos aos serviços clínicos para

## **NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

obter uma melhor gestão de existências, revendo se os stocks ainda se encontram adaptados às necessidades reais.<sup>7</sup>

Durante o meu estágio foi-me permitido acompanhar as farmacêuticas ao longo destas visitas, bem como colaborar na preparação dos pedidos requeridos.

### **5.1.1. Distribuição por Reposição de Stocks nivelados**

Como já foi referido, de forma a ajustar o método de distribuição aos objetivos pretendidos de cada serviço e querendo minimizar o tempo de espera entre a prescrição da terapêutica e a efetiva administração recorre-se à implementação dos armários de recurso, dos carros de emergência e do sistema de distribuição através de armários automatizados denominados Pyxis MedStation®.

#### **5.1.1.1. Armários de recurso**

As farmacêuticas da UHB são responsáveis pela gestão e distribuição de medicamentos pertencentes aos denominados “armários de recurso” existentes nos serviços de Medicina Intensiva, Bloco Operatório e Urgência, que não passam de sistemas de armazenamento em série onde se organiza e identifica a diferente medicação que estes possuem, com recurso a móveis de reposição baseados em consumos.

Como tal, realiza-se a verificação mensal do *stock* e do prazo de validade dos medicamentos e produtos farmacêuticos presentes, registando-se as discrepâncias observadas.

Para a toma de decisão da medicação que se devia implementar em cada nível, bem como a quantidade a respeitar, tem-se em conta as patologias tratadas e a terapêutica utilizada em cada uma delas, o número de camas disponíveis para internamento e ainda os aspetos logísticos dos serviços.

Cada vez que sejam efetuados consumos do armário de recurso, o enfermeiro responsável regista o movimento de medicação de modo a que mais tarde, seja efetuada a devida reposição por parte dos serviços farmacêuticos.

Relativamente a este tipo de distribuição, procedi à reposição de *stocks* nivelados dos serviços de Urgência e do Bloco Operatório e colaborei no controlo relativo aos prazos de validade dos armários de recurso dos serviços de Urgência e de Medicina Intensiva.

Os restantes serviços encontram-se à responsabilidade da equipa de TDTs.

#### 5.1.1.2. Carros de Emergência

Outra das responsabilidades a cargo exclusivo das farmacêuticas da UHB são os carros de emergência presentes nos serviços de Medicina Especialidades, Urologia, Urgência, Cirurgia, Imagiologia, Ortopedia, Hemodialise, Psiquiatria, Obstetrícia, Pediatria/Neonatologia, Serviço de Medicina Intensiva, Consulta Externa, Bloco Operatório.

Como o próprio nome indica, os carros de emergência, acabam por ser armazéns móveis de medicamentos e produtos farmacêuticos, considerados “indispensáveis para a reanimação cárdio-respiratória”<sup>15</sup>, utilizados em casos de emergência médica.

A composição e organização do carro de emergência encontra-se uniformizada e previamente estruturada tendo em conta as especificidades dos serviços clínicos da unidade hospitalar, com base nas orientações da Direção Geral de Saúde.<sup>15</sup>

As auditorias a estes carros são realizadas trimestralmente, onde se verifica o controlo restrito das quantidades existentes, bem como os prazos de validade, tendo em conta que estes deverão ser, pelo menos, superiores à data da próxima auditoria. Este procedimento é previamente programado com o enfermeiro-chefe de cada serviço, para que esteja presente no decorrer da auditoria e haja coordenação entre profissionais de saúde na realização desta tarefa.

Durante o mês de Maio, tive a oportunidade de acompanhar as auditorias aos serviços de Urgência, Imagiologia, Hemodialise, e Medicina Especialidades.

#### 5.1.1.3. Pyxis MedStation®

Os Pyxis MedStation®, implementados nos serviços de Medicina Intensiva e nos serviços de Urgência na zona de Triagem e de Observação, constituem um tipo de armazenamento que permite a gestão automatizada de medicamentos e produtos farmacêuticos, apresentando benefícios comprovados a nível financeiro, operacional e até mesmo clínico.<sup>16</sup>

O seu controlo é efetuado informaticamente a nível dos SFH, onde se localiza a consola central do equipamento. Aqui, são definidos os *stocks* mínimos e máximos das gavetas e secções correspondentes a cada medicamento e produto existentes no Pyxis, de acordo com as particularidades do serviço onde se inserem.

O armazenamento é realizado tendo em conta as características volumétricas e de conservação, sendo que poderá ser anexado ao aparelho um frigorífico apropriado, de forma a manter os produtos que assim necessitem, a uma temperatura entre os 2°C e os 8°C.

É importante referir que, o acesso aos Pyxis é restrito aos farmacêuticos e aos profissionais de saúde que interfiram diretamente na administração de medicamentos, através de autenticação biométrica ou do código privado de cada utilizador. Este método de distribuição proporciona um aumento na segurança e na responsabilização da utilização do medicamento,

uma vez que há correspondência entre a prescrição médica associada a cada doente e o medicamento ou produto que é efetivamente retirado, existindo assim rastreabilidade do circuito do medicamento.<sup>16</sup>

Ao longo do meu estágio foi-me possível verificar os *stocks* de cada Pyxis a nível central, preparar as suas recargas e proceder à provisão *in locus* de cada um deles; atividade que requiere a contagem e verificação de prazos de validade para posterior correção, com o objetivo de garantir uma gestão rentável de recursos.

## **5.2. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária**

A DDDU trata-se de um sistema de distribuição mais completo que o sistema de Distribuição Tradicional, na medida em que se tem demonstrado como um método eficaz e seguro no qual os farmacêuticos hospitalares, após verificação e validação das prescrições médicas e análise do perfil farmacoterapêutico de cada doente em internamento, delegam aos TDTs a preparação da terapêutica a ser instituída ao longo de um período estabelecido de 24 horas.<sup>7</sup> Em casos excepcionais, como Domingos e Feriados, torna-se necessário assegurar a distribuição nas 48h em que o SFH se encontra encerrado.

Na UHB, estão encarregues da validação de prescrições quatro farmacêuticos que possuem à sua responsabilidade os serviços clínicos de Medicina, Cirurgia, Ortopedia, Ginecologia, Urgência, Urologia, Pediatria, Psiquiatria (incluindo a Unidade de Doentes de Evolução Prolongada - UDEP), Obstetrícia/Neonatologia e Medicina Intensiva, distribuídos de acordo com o plano de funções que lhe esteja atribuído.

O processo de validação passa pela análise da informação relativa aos medicamentos prescritos, despistando a existência de possíveis discrepâncias e interações farmacológicas, bem como a necessidade de alerta para a justificação de utilização de determinados medicamentos, nomeadamente antibióticos de uso restrito.

Desta forma, o farmacêutico assume neste circuito um papel de relevância onde reflete a sua responsabilidade com o doente, tratando de solucionar os problemas relacionados com os medicamentos (PRM) detetados, através do contacto imediato com o prescriptor médico, para que em conjunto se possa equacionar a melhor resposta terapêutica. Todas as intervenções realizadas neste sentido deverão ser registadas a nível informático sempre que possível.<sup>6</sup>

Como tal, para que o farmacêutico possa exercer em pleno as suas funções, o acesso eletrónico ao processo clínico dos doentes encontra-se disponível com o intuito de reunir todas as informações clínicas relevantes ao correto estabelecimento do perfil farmacoterapêutico.<sup>17</sup>

À exceção dos serviços de Cirurgia, Ortopedia, Ginecologia e Medicina Intensiva, as últimas validações são realizadas por volta das 13h para que os TDTs possam imprimir o mapa terapêutico e preparar as gavetas pertencentes a cada paciente a tempo da entrega definida

das mesmas. Se por ventura, surgir alguma alteração nas prescrições médicas ou no regime de internamento do doente até às 15 horas da tarde, esta é comunicada aos técnicos antes do envio da medicação aos serviços. Contudo, após este horário é a farmacêutica de prevenção quem se encontram responsável pela sua retificação.

Devido às particularidades dos serviços de Urgência, Bloco Operatório e Medicina Intensiva, este sistema de distribuição não funciona como acima especificado, aplicando-se, maioritariamente, o sistema de distribuição tradicional. Desta forma, a medicação que seja esporadicamente necessária e não se encontre nos armários de recurso ou no Pyxis MedStation do serviço requerente, é preparada pelo farmacêutico que esteja a validar a prescrição associada e enviada por um AO.

Para além de diariamente poder observar as validações de prescrições dos diferentes serviços, durante o estágio tive a oportunidade de realizar, sob a supervisão do coordenador técnico, a preparação de gavetas de medicação do serviço de Medicina. Pude verificar que cada em cada uma delas se apresentava identificado o serviço, o nº do processo clínico, o nº da cama de internamento e o nome do respetivo doente. Dentro da mesma gaveta, existiam compartimentos de forma a separar, sempre que possível, a medicação por intervalos de tomas. No momento de preparação, averigui a presença de alguma medicação que ainda se encontrava presente nas gavetas que tinham sido enviadas aos serviços farmacêuticos para recarga. Foi-me então explicado que devido à inutilização da mesma, o enfermeiro a recoloca na gaveta para que o *stock* retorne à farmácia onde se tratará de efetuar a respetiva revertência informática.

De salientar então que para além do incremento já referido da segurança do doente devido à fomentação do uso racional do medicamento neste tipo de distribuição, a DIDDU permite uma melhor gestão de recursos humanos e financeiros, dado que rentabiliza o tempo que o pessoal de enfermaria dedica ao cuidado efetivo do doente e contribui para a redução de desperdícios.<sup>6</sup>

### **5.3. Distribuição a doentes em ambulatório**

O sistema de distribuição em ambulatório pelos SFH visa o controlo e vigilância da terapêutica implementada em certas patologias, cujos efeitos secundários se considerem graves e/ou cuja adesão à terapêutica se demonstre como fator marcante na progressão da doença. Outro dos motivos pelos quais a distribuição a doentes em ambulatório é imprescindível nos SFH prende-se com o facto da comparticipação deste tipo de medicação ser apenas realizada na totalidade caso seja dispensada nestes moldes.<sup>6</sup>

Aqui, os farmacêuticos são então responsáveis pela dispensa dos medicamentos aos doentes que se incluam neste regime de distribuição, pela prestação de informação e controlo do perfil farmacoterapêutico de cada utente e pela implementação dos procedimentos de dispensa e processamento de receituário.<sup>7</sup>

## NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método

Desta forma, ao longo do tratamento, existe um acompanhamento por parte do farmacêutico, que lhe permite realizar um aconselhamento fundamentado e detetar PRM precocemente. Tudo isto se reflete na redução de custos inerentes a internamentos hospitalares e aos riscos associados aos mesmos, possibilitando a continuidade do tratamento em ambiente familiar o máximo de tempo possível.<sup>6</sup>

Na UHB, a dispensa de medicamentos em ambulatório é realizada numa zona de fácil acesso ao exterior, reservada para o efeito, onde os medicamentos que costumam ser cedidos neste âmbito se encontram armazenados com o devido controlo dos parâmetros de conservação.<sup>7</sup>

O ato de dispensa é realizado com o auxílio do sistema informático, que após a introdução e análise dos dados da prescrição médica eletrónica<sup>18</sup>, fornece linhas de orientação quanto ao histórico e perfil farmacoterapêutico dos doentes, de forma a controlarmos a adesão à terapêutica, com base nos dados do último levantamento de medicação efetuado.<sup>7</sup>

As patologias que abrangem a dispensa de terapêutica em ambulatório na UHB são as seguintes:

- Artrite Reumatóide;
- Doença de Gaucher;
- Esclerose Lateral Amiotrófica;
- Esclerose Múltipla;
- Hepatite B;
- Hepatite C;
- Insuficiência Renal Crônica;
- Oncologia;
- Situações pertencentes à área de Planeamento Familiar.

Os grupos de medicamentos pré-definidos, por legislação publicada anualmente no Diário da República, como comparticipáveis<sup>19</sup> ou aqueles que sejam prescritos na consulta externa do hospital utilizados em patologias crónicas e façam parte de grupos terapêuticos comparticipáveis a 100%, são fornecidos ao público gratuitamente.<sup>7</sup> Exceção fazem-se os casos em que haja descontinuidade de *stock* nos estabelecimentos locais de venda normal ou se em situações de atendimento em serviço de urgência, se considere, por razões clínicas, indispensável a acessibilidade ao medicamento.<sup>20</sup>

Inicialmente, para que pudesse correlacionar os medicamentos presentes em ambulatório a cada patologia, procedi à leitura e análise de documentação relacionada com o assunto. Mais tarde, no decorrer do estágio foram várias as ocasiões em que pude acompanhar e até realizar eu própria, sob a supervisão de um farmacêutico, o atendimento e a distribuição ao público desta medicação.

Após a inserção dos dados do doente no sistema informático, procedi à dispensa dos medicamentos que este necessitava até à próxima consulta, respeitando sempre a quantidade

de medicamentos para o período máximo de 30 dias. Foi registada a informação relativa à quantidade a dispensar, bem como o lote e o fornecedor dos respetivos medicamentos. Posteriormente, é fornecida ao utente a informação necessária à correta administração dos mesmos, esclarecendo-se todas as dúvidas que possam surgir. No momento de entrega solicita-se a assinatura da pessoa a quem se efetua a entrega da medicação na própria receita ou no documento de cedência impresso pela farmacêutica. Se se tratar da primeira vez que o doente levanta a medicação nos SFH, concretiza-se um Termo de Responsabilidade, no qual o doente se responsabiliza pelo uso, armazenamento e conservação corretos dos medicamentos.

Pude também realizar o processamento de receituário ao fim de cada mês, o que me possibilitou inferir que as patologias que maioritariamente requerem dispensa de medicamentos em ambulatório na UHB são a Insuficiência Renal Crónica e as patologias Oncológicas.

## **5.4. Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial**

A distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial inclui a distribuição dos hemoderivados e dos psicotrópicos e estupefacientes. Este circuito está, exclusivamente, a cargo das farmacêuticas dos SFH da UHB.

### **5.4.1. Hemoderivados**

Uma vez que os hemoderivados são sujeitos a legislação restritiva, todos os movimentos, desde a sua requisição clínica, distribuição aos serviços e administração aos pacientes, deverão ser devidamente registadas.<sup>21</sup> Para este efeito, existe em circulação na UHB um impresso (**Anexo 8**) com duas vias, no qual se requisita o preenchimento de informação por parte do serviço requerente (Quadro A e B do **Anexo 8**) e do serviço de farmácia (Quadro B do **Anexo 8**) para que a dispensa propriamente dita possa ser efetuada após a entrega do modelo, em mão, aos serviços farmacêuticos.<sup>21</sup>

É então atribuído, a cada dispensa de hemoderivados, um número sequencial de registo interno que corresponderá apenas à distribuição de medicação destinada a um só doente. Os hemoderivados são entregues devidamente etiquetados com o nome do utente e do serviço requerente juntamente com a folha de registo, para que a pessoa responsável pela sua receção se identifique, date e assine o documento. Posteriormente, arquiva-se a “Via Farmácia” em *dossiers* reservados para o efeito.

Se as unidades enviadas aos serviços não forem, parcial ou totalmente, utilizadas no prazo de 24 horas, estas são devolvidas aos serviços farmacêuticos, colocando o enfermeiro responsável a devida anotação realizada no espaço relativo à administração do medicamento (Quadro D do **Anexo 8**), de modo a que a devolução fique documentada no processo clínico do doente.

## **NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

Todos os movimentos de hemoderivados efetuados são registados informaticamente, não descurando a necessidade da identificação do lote do medicamento, de modo a reforçar a importância da rastreabilidade dos mesmos.

Como referido anteriormente no capítulo referente à sua receção, estes fazem-se acompanhar do respetivo CAUL e do certificado de análise, emitidos pelo INFARMED, devido aos estudos analíticos a que têm de ser submetidos, lote a lote, para despiste de, inclusivamente, doenças transmissíveis.<sup>22</sup>

Ao longo do meu estágio observei todo o processo de distribuição destes medicamentos, colaborando inclusivamente no preenchimento do **Anexo 8** e do registo de consumos informáticos. Apesar de na UHB existirem vários medicamentos hemoderivados, a Albumina Humana foi aquele que maioritariamente presenciei a ser dispensado.

### **5.4.2. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos**

Devido à aptidão que estes medicamentos apresentam para criar dependência física e psíquica, quando utilizados desmedida e inapropriadamente, o controlo da sua dispensa, efetuado obrigatoriamente por um farmacêutico<sup>13</sup>, é essencial para que, seguindo as recomendações clínicas, se possa tirar o máximo partido das suas propriedades terapêuticas benéficas.

Na UHB, sempre que os serviços clínicos necessitem de requisitar estes medicamentos, o diretor do serviço requerente deverá fazê-lo através da apresentação do “Anexo X” - Modelo nº 1509 da Imprensa Nacional Casa da Moeda (**Anexo 9**)<sup>23</sup> aos serviços farmacêuticos. É necessário proceder ao preenchimento de um anexo por cada substância ativa requerida, identificando a quantidade a administrar, o respetivo doente, o enfermeiro que a administra e em que data o realiza.

A farmacêutica que, possua a dispensa de Estupefacientes e Psicotrópicos nas suas funções, atribui então um nº interno de dispensa sequencial de psicotrópicos, prepara a medicação solicitada, identifica o serviço ao qual se destina e envia-a através de um AO.

Quanto às saídas informáticas, estas são registadas quando os requerimentos originais regressem, assinados por quem recebeu a medicação, à farmácia. Esta tarefa é efetuada por outra farmacêutica para que haja uma dupla confirmação da dispensa destes medicamentos. Posteriormente, todos os anexos são arquivados durante um prazo mínimo de 5 anos.<sup>21</sup>

Outra das medidas implementadas na UHB para controlo do movimento dos Estupefacientes e Psicotrópicos passa pela sua contagem física, realizada mensalmente, para confirmação dos *stocks* informáticos. Este procedimento complementa o controlo destes medicamentos por parte do INFARMED, visto que os registos dos seus movimentos têm que ser enviados, trimestralmente<sup>24</sup>, pelo diretor dos serviços farmacêuticos.<sup>13</sup>

Devido à logística imposta por alguns serviços clínicos, estes medicamentos possuem um *stock* previamente definido, que se encontra armazenado em cofre próprio ou nos sistemas de armazenamento Pyxis MedStation®. Estes últimos permitem o controlo automatizado da gestão de estupefacientes e psicotrópicos através de registos informáticos.<sup>16</sup> Como tal, neste tipo de distribuição, o preenchimento manual dos “Anexos X” encontra-se suspenso.<sup>12,23</sup>

Durante o período de estágio, participei em todos os momentos do processo de dispensa de estupefacientes, bem como nas respetivas saídas informáticas.

## 5.5. Distribuição às Unidades de Cuidados de Saúde Primários

Esta distribuição está assegurada pela UHB, uma vez que é aqui que se encontra a sede da ULSNE que abrange 14 unidades de Cuidados de Saúde Primários: Alfândega da Fé, Bragança (dois centros), Carrazeda de Ansiães, Freixo de Espada à Cinta, Macedo de Cavaleiros, Miranda do Douro, Mirandela (dois centros), Mogadouro, Torre de Moncorvo, Vila Flor, Vimioso e Vinhais<sup>25</sup>.

É realizada através do método de reposição de *stocks*, no qual o enfermeiro responsável de cada unidade está encarregue de realizar o pedido da quantidade de medicamentos e produtos farmacêuticos a repor. Cada Centro de Saúde possui um armazém com quantidades máximas definidas, que mediante os consumos efetuados são restabelecidas através da satisfação de pedidos, tarefa realizada pelos TDTs.

Os pedidos de reposição que efetuei referiam-se essencialmente a anticoncecionais e vacinas. Pude realizar, informaticamente, os respetivos consumos, tendo em atenção a imposição de informação relativa à unidade requisitante e ao lote do medicamento para que, se necessário, seja possível rastreá-lo.

## 6. Produção e Controlo: Farmacotecnia

Na UHB, a área da Farmacotecnia, por motivos de administração e gestão hospitalar, restringe-se à preparação de formas farmacêuticas não estéreis e à reembalagem de medicamentos a ser distribuídos em DDDU.

A área destinada a estes processos de produção e controlo é o laboratório de Farmacotecnia, cuja localização é isolada de zonas movimentadas, sendo aqui as condições de iluminação e ventilação adequadas, tal como a temperatura e humidade controladas.<sup>6</sup>

### 6.1. Preparação de Formas Farmacêuticas Não Estéreis

O farmacêutico é responsável pelo controlo e supervisão no processo de elaboração de medicamentos manipulados. Como tal, na UHB a preparação destas formas farmacêuticas é realizada por um TDT sob a orientação da farmacêutica à qual seja delegada esta função, com o intuito de garantir a qualidade inerente às boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia hospitalar.<sup>26</sup>

Apesar de, atualmente, o número de medicamentos preparados neste contexto ser cada vez menor, a sua preparação continua a justificar-se em doentes com características particulares, como pacientes pediátricos.<sup>6</sup>

No decorrer do meu estágio, os manipulados que foram preparados resumiram-se a uma solução alcoólica de ácido bórico à saturação, um xarope de Trimetropim e uma solução de Lugol.

Pude observar a concretização destas preparações, que apresenta um conjunto de etapas comuns em todo o processo. Inicialmente, o farmacêutico analisa e valida a prescrição médica que chega aos serviços farmacêuticos. O técnico encarregue da sua execução, reúne então todo o material necessário e o farmacêutico anota desde logo, na ficha de preparação, a seguinte informação: os lotes e os laboratórios das matérias-primas que irão ser utilizadas, as respetivas quantidades teóricas e reais, o nome do manipulado e o nº sequencial interno de manipulação, o serviço requisitante, a data de preparação do manipulado e o prazo de validade atribuído. Ao longo do procedimento, rubricam-se todos os passos do protocolo à medida que são executados. No final são realizados os ensaios de estabilidade, averiguando-se inclusivamente o aspeto da preparação. A ficha é rubricada pelo farmacêutico supervisor e pelo operador, mantendo-se em arquivo todos os documentos relacionados com a manipulação, desde os boletins de análises das matérias-primas às fichas de preparação.<sup>26</sup>

A identificação do manipulado é realizada através da colocação de um rótulo onde se explicita informação relativa ao medicamento (fórmula, nº de lote interno, prazo de utilização), às condições de conservação e utilização do mesmo (via de administração, posologia e instruções especiais) e à identificação da farmácia e do diretor técnico.<sup>26</sup>

## 6.2. Reembalagem

O processo de reembalagem permite que os SFH disponham dos medicamentos com formas farmacêuticas orais sólidas, em dose unitária, para que estes não precisem de manipulações posteriores para serem administrados aos doentes na dose que lhes é prescrita. Isto acaba por reduzir possíveis contaminações e erros de administração, bem como os custos que lhes estão associados.<sup>6</sup>

Na UHB, a reembalagem é realizada em equipamento semi-automatizado próprio de forma a que se assegurem as condições de segurança e a identificação correta dos medicamentos. Esta função está atribuída aos técnicos dos serviços farmacêuticos que durante o estágio me explicaram e exemplificaram a técnica de reembalagem.

Antes de efetuar o processo manual é inserido no sistema informático a informação que irá constar em cada embalagem. O prazo de validade é um dos dados a definir, tendo como limite máximo 6 meses de validade após a data de reembalagem.<sup>6</sup>

Os comprimidos podem ser fracionados manualmente em metades ou quartos antes de serem colocados nos orifícios do equipamento para serem reembalados. Os medicamentos saem então na fita de reembalagem devidamente identificados através do nome genérico, dose, prazo de validade e respetivo lote.<sup>6</sup> Procede-se à separação dos medicamentos pelo picotado, verificando-se se cada linha de reembalagem está perfeitamente separada com o conteúdo programado.

O procedimento de reembalagem de cada medicamento é documentado para que existam registos da operação que se realizou e de que a qualidade foi certificada.

É importante referir que nem todos os medicamentos podem ser sujeitos a este procedimento. Como tal, cabe à farmacêutica responsável pela área de Farmacotecnia esclarecer estas questões caso surjam dúvidas quanto a essa possibilidade.

## 7. Farmácia Clínica e outras atividades do farmacêutico

A Farmácia Clínica é a área das Ciências Farmacêuticas na qual o farmacêutico aplica o seu conhecimento ao exercício de funções orientadas, não apenas à distribuição do medicamento, mas essencialmente ao cuidado do paciente. Um dos objetivos desta atividade visa a resolução dos PRM detetados através da recolha do historial clínico e da análise do perfil farmacoterapêutico. Para que se consiga alcançar esta premissa, é necessário integrar o farmacêutico, especialista do medicamento, numa equipa multidisciplinar<sup>6</sup>, constituída inclusivamente pelo doente, que se encontre motivada a alcançar os melhores resultados terapêuticos.

Pretende-se então fomentar a utilização segura e adequada dos medicamentos através do desenvolvimento de atividades de controlo e seguimento farmacêutico, de farmacovigilância e de farmacoeconomia, tendo como principal meta o bem-estar e a saúde do paciente.

### 7.1. Informação e Documentação

Dada a crescente quantidade de medicamentos comercializados atualmente, levantam-se, muitas vezes, a nível hospitalar, questões relacionadas com farmacoterapia. Surge assim a necessidade de criar um Centro de Informação do Medicamento, encarregue de fornecer informação atualizada, técnica e cientificamente, que possibilite a resolução de PRM, apoie decisões clínicas e promova ações de educação aos colaboradores hospitalares e aos cidadãos em geral. Como tal, os profissionais de saúde que melhor poderão dar resposta a questões relacionadas com os medicamentos são os farmacêuticos.

Na UHB, de uma forma geral, todas as farmacêuticas colaboram nesta ação, prestando informação ativamente quando o considerarem pertinente e passivamente a médicos, enfermeiros ou pacientes sempre que estes o solicitem.<sup>6</sup>

De salientar o contributo ativo de uma das farmacêuticas que, durante o meu período de estágio, se dedicou ao desenvolvimento de panfletos informativos, destinados a serem entregues a toda a comunidade hospitalar. Esta atividade surgiu no âmbito de um projeto, implementado recentemente na ULSNE pela Comissão da Qualidade e Segurança do Doente (CQSD), que visa o aumento da literacia do doente relativamente ao medicamento.

Ao longo do meu estágio, observei como atividade quotidiana das farmacêuticas, o esclarecimento de dúvidas a profissionais de saúde, tanto de forma passiva como de forma ativa. Inferi que para a construção de uma resposta consolidada em conhecimentos fidedignos é necessário realizar uma pesquisa sustentada sobre os medicamentos disponíveis, as vias de administração e as posologias adequadas, recorrendo-se, muitas vezes, à consulta de artigos científicos e de documentos como o FHNM, o Prontuário Terapêutico, o Índice Nacional

Terapêutico, entre outros. Cheguei a consultar ainda o *site* do INFARMED (Infomed), os resumos das características dos medicamentos e os próprios folhetos informativos para me contextualizar relativamente à utilização de alguns medicamentos.

## 7.2. Farmacovigilância

Como parte integrante do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), os hospitais funcionam como unidades de farmacovigilância.<sup>6</sup> Consequentemente, os farmacêuticos hospitalares deverão remeter ao INFARMED, entidade responsável pela monitorização da segurança dos medicamentos com autorização de introdução no mercado, qualquer reação adversa medicamentosa (RAM) que por eles seja detetada, através da notificação da mesma ao SNF.<sup>27</sup>

Sendo o hospital um local privilegiado à deteção de possível RAM, quer pelas características dos fármacos aqui utilizados, quer pela simultaneidade de tratamentos instituídos neste contexto, os farmacêuticos apresentam-se na linha da frente do processo de notificação na medida em que poderão, em conjunto com os outros profissionais de saúde, correlacionar os fatores que poderão despoletar a ocorrência destas reações.

Porém, durante o meu período de estágio não houve nenhuma ocorrência que fosse motivo de notificação.

## 7.3. Colaboração com as Comissões Técnicas

Outra das funções dos SFH é a colaboração em Comissões Técnicas.<sup>6</sup>

Na UHB, as Comissões Técnicas nas quais o farmacêutico participa são a CFT, a Comissão de Controlo de Infecção (CCI) - responsável pelo Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistências aos Antimicrobianos (PPCIRA), a Comissão de Ética e a CQSD.

A intervenção dos SFH na CFT passa, para além da elaboração do GF e de protocolos de utilização de medicamentos, pelo fornecimento de informação que suporte as decisões que são tomadas por esta comissão. A CFT funciona portanto como elemento de ligação entre os serviços clínicos e os serviços farmacêuticos.<sup>7,28</sup>

Quanto à CCI, esta tem como objetivo minimizar as taxas de infeção associadas aos cuidados de saúde, fazendo cumprir assim o PPCIRA, criado no sentido de promover a utilização fundamentada de antimicrobianos e de, consequentemente, diminuir as resistências a estes medicamentos.<sup>29,30</sup>

A Comissão de Ética, criada nos serviços de saúde de forma a garantir a dignidade e integridade humana, é responsável pela análise de questões éticas subjacentes às práticas médicas praticadas na unidade hospitalar.<sup>31</sup>

Por fim, relativamente à CQSD, esta implementa medidas contributivas para a formação de doentes como a que foi referida no ponto 7.1. do presente relatório.

#### **7.4. Outros programas em implementação na ULSNE**

O Programa de Entrega de Medicamentos (PEM) e o circuito integrado dos gases medicinais nos serviços farmacêuticos surgiram, durante o meu período de estágio, como projetos a implementar de raiz nos SFH da UHB.

Com base na distribuição geográfica das regiões que a ULSNE abrange, o PEM é um projeto piloto que propõe a entrega de medicamentos, dispensados em regime de ambulatório, nas farmácias comunitárias ou hospitalares mais próximas dos locais de residência dos utentes. A dispensa de medicamentos neste contexto terá ainda implícita a realização periódica de consultas farmacêuticas. Como tal, o seu objetivo, como facilitador do acesso ao medicamento a população que acaba por se encontrar isolada, é potenciar a adesão dos doentes aos tratamentos com a qualidade e segurança que as consultas farmacêuticas proporcionarão à utilização dos medicamentos por parte dos doentes.

Tive a oportunidade de experienciar a organização deste programa, desde o estabelecimento das condições necessárias à sua concretização à seleção dos utentes que melhor se enquadrariam neste sistema de distribuição.

No que diz respeito ao circuito integrado dos gases medicinais, procedi apenas à leitura de informação relativa ao assunto, o que me levou a concluir que estes, uma vez abrangidos pelo Estatuto do Medicamento<sup>9</sup> e devendo estar a sua distribuição a cargo de pessoal devidamente qualificado em Boas Práticas de Distribuição de medicamentos<sup>32</sup>, faz todo o sentido passarem a ser responsabilidade dos SFH.

## 8. Conclusões

A realização do estágio em Farmácia Hospitalar possibilitou-me entrar em contacto com a prática real da profissão farmacêutica em contexto hospitalar e consolidar alguns dos conhecimentos adquiridos ao longo do meu percurso académico. Vivenciei os desafios que o farmacêutico enfrenta diariamente para que possa exercer em pleno, através do seu conhecimento técnico e científico, o contributo imprescindível que esta profissão desempenha a nível hospitalar.

Como tal, a atitude esperada pelos farmacêuticos que representam este setor deverá ser a de identificar os fatores limitantes de cada serviço para que se possa caminhar no sentido de colmatá-las com a constante atualização de conhecimentos que a profissão exige.

Realçando os SFH da UHB que, por motivos administrativos, apesar de não apresentarem ainda à sua responsabilidade alguns dos serviços relevantes à prática da Farmácia Clínica (como a monitorização de níveis séricos de medicamentos e a preparação de citotóxicos), cooperam com outros serviços e unidades hospitalares de forma a assegurar a continuidade da prestação de cuidados de saúde na ULSNE.

As consultas farmacêuticas, em processo de implementação atualmente na UHB, vêm reforçar o papel relevante que o farmacêutico poderá desempenhar na seleção de medicamentos a prescrever, na designação das posologias mais apropriadas e na definição de objetivos terapêuticos, nunca substituindo o lugar dos prescritores, mas sim complementando-o.

Torna-se portanto cada vez mais necessário implementar medidas como o PEM que permitam visar a dinamização e inovação nos sistemas de saúde que incrementem a qualidade, a segurança e a eficácia dos cuidados de saúde, tendo sempre como foco central o bem-estar dos doentes.

Para finalizar, gostaria de agradecer à equipa dos SFH da UHB por todo o conhecimento transmitido, em especial à Dr.<sup>a</sup> Ângela Aragão, por me ter dado a oportunidade de realizar este estágio sob a sua supervisão e pela constante disponibilidade.

## 9. Referências Bibliográficas

1. Conselho do Colégio da Especialidade de Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos. *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar*, 2018.
2. Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/formacao-continua/atribuicao-de-especialidades/>, acessado a 27 de Maio de 2018.
3. Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos. *Normas para Atribuição do Título de Especialista em Farmácia Hospitalar*, 2018.
4. Decreto-Lei n.º 67/2011, de 2 de Junho, Diário da República, 1ª série, n.º107, 2 de Junho de 2011.
5. ULSNE - Serviços Farmacêuticos. *Manual de Integração*, Junho de 2013.
6. Conselho executivo da Farmácia Hospitalar. *Manual de Farmácia Hospitalar*, Ministério da Saúde; Março de 2005.
7. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos. *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar*, 1999.
8. SPMS. Disponível em: <https://www.catalogo.min-saude.pt/CEC/Publico/Institucional.aspx>, acessado a 2 de Junho de 2018.
9. Decreto-Lei nº176/2006, de 30 de agosto, Diário da República, 1ª série, nº167, 30 de Agosto de 2006.
10. Deliberação nº1546/2015, INFARMED, Ministério da Saúde, 6 de Agosto de 2015.
11. Circular Informativa 107/CD/100.20.200, Submissão de pedidos de Autorização de Utilização Excecional (AUE), INFARMED (2017).
12. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro, Diário da República, 1ª série, n.º 236, 12 de Outubro de 1994.
13. Decreto-Lei nº15/93, de 22 de Janeiro - Regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos, Diário da República, Série 1-A, nº18, Ministério da Saúde, 1993.
14. Norma nº20/2014, Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes, Direção Geral da Saúde (2014).

**NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

15. Orientação nº 008/2011, Organização do material de emergência nos serviços e unidade de Saúde, Direção-Geral da Saúde (2011).
16. Grifols International. Pyxis® Sistemas de fornecimento automatizado. Disponível em: <https://www.grifols.com/documents/10192/75436/pyxis-soluciones-dispensacion-pt-br/185228dd-bec3-4476-ac93-89d051b16ee6>, acessado a 2 de Junho de 2018.
17. Decreto-Lei nº109/2017, de 30 de Agosto, Diário da República, 1ª série, nº167, 30 de Agosto de 2017.
18. Despacho nº13382/2012, de 4 de Outubro, Diário da República, 2ª série, nº198, 12 de Outubro de 2012.
19. Portaria nº195-D/2015, de 30 de Junho, Diário da República, 1ª série, nº125, 30 de Junho de 2015.
20. Decreto-Lei nº206/2000, de 1 de Setembro, Diário da República, 1ª série, nº202, 1 de Setembro de 2000.
21. Despacho conjunto nº 1051/2000, Diário da República, 2ª série, nº 251, 30 de Outubro de 2000.
22. Despacho nº28356/2008, de 13 de Outubro, Diário da República, 2ª série, nº69, 8 de Abril de 2008.
23. Portaria nº981/98, de 8 de Junho, Diário da República, 2ª série, nº216, 18 de setembro de 1998.
24. Circular Informativa n.º 166/CD/100.20.200, Registos de Psicotrópicos e Estupefacientes, INFARMED I.P, 15 de Setembro de 2015.
25. Unidade Local de Saúde do Nordeste, EPE. Disponível em: <http://www.ulsne.min-saude.pt/>, acessado a 11 de Junho de 2018.
26. Portaria nº 594/2004, de 2 de Junho, Diário da República, 1ª série, nº129, 2 de Junho de 2004.
27. Decreto-Lei 242/2002 de 5 de novembro, Diário da República, Diário da República, 1ª série, nº255, 5 de novembro de 2002.
28. Norma nº14/2015, Medicamentos de alerta máximo, Direção Geral da Saúde (2015).
29. Despacho nº15423/2013, de 18 de Novembro, Diário da República, 2ª série, nº229, 26 de Novembro de 2013.

**NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método**

30. Circular Normativa 18/DSQC/DSC, Comissão de Controlo de Infeção, Direção-Geral da Saúde (2015).
31. Decreto-Lei 97/1995, de 10 de maio, Diário da República, 1ª Série, nº108, 10 de maio de 1995.
32. Deliberação nº56/CD/2008, INFARMED, Ministério da Saúde, 21 de fevereiro de 2008.

## Anexos

### Anexo 1

Tabela com as etapas necessárias até à execução do método de Sequenciação e os respectivos custos monetários.

ETAPAS DA SEQUENCIAÇÃO	PREÇO UNITÁRIO	PREÇO PARA 40 AMOSTRAS
<b>EXTRAÇÃO (KIT)</b>		
Total 1	4,05	162
<b>PCR</b>		
DREAM TAQ GREEN	0,19	7,6
dNTPs	0,029	1,16
PRIMER Fw <sub>1</sub>	10	
PRIMER Rv <sub>2</sub>	10	
Total 2	20,219	28,76
<b>ELETROFORESE PARA GEL DE 150 ML A 2%</b>		
MARCADOR (GENE RULER® 100 BP)	0,75	1,5
AGAROSE (GRISP®) - 3G	1,32	-
GREEN SAFE (150 µL)	2,25	-
Total 3	4,32	5,07
<b>PURIFICAÇÃO</b>		
FastAp	0,085	
ExoI	0,013	
Total 4	0,098	3,92
<b>STAB VIDA®</b>		
Total 5	6,54	261,6
<b>TOTAL FINAL</b>		<b>461,35</b>

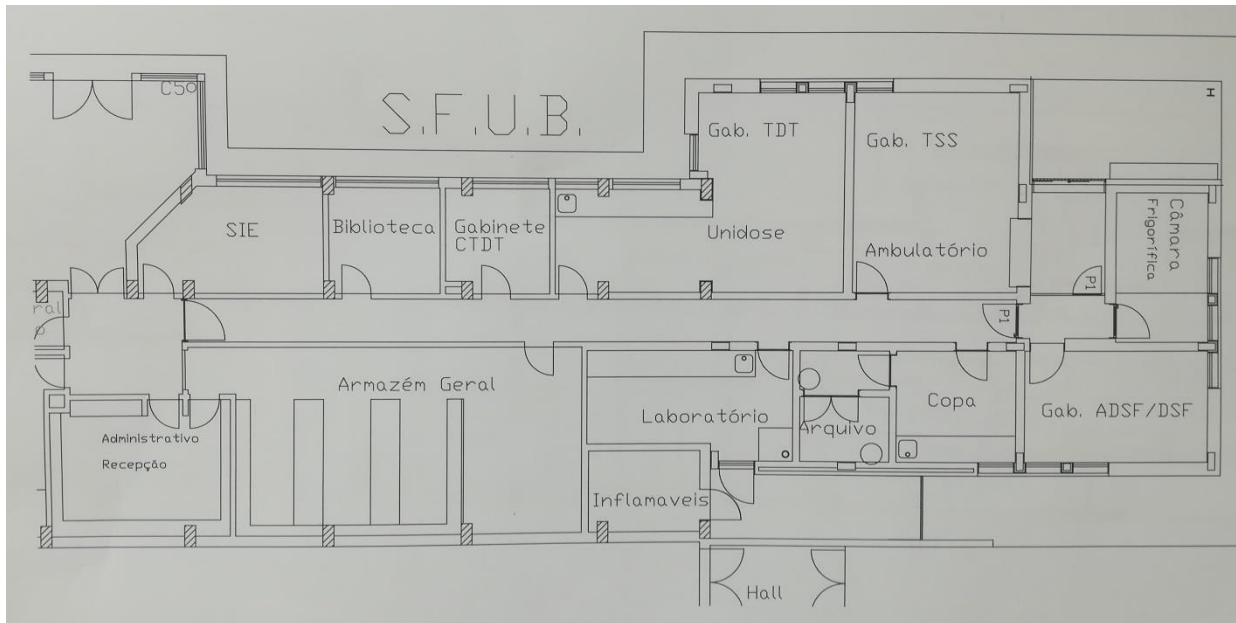
## Anexo 2

Tabela com as etapas necessárias até à execução do método de PCR-RFLP e os respetivos custos monetários.

ETAPAS DO PCR-RFLP	PREÇO UNITÁRIO	PREÇO PARA 40 AMOSTRAS
<b>EXTRAÇÃO (KIT)</b>		
Total 1	4,05	162
<b>PCR-RFLP</b>		
DREAM TAQ GREEN	0,19	7,6
dNTPs	0,029	1,16
PRIMER Fw <sub>1</sub>	10	-
PRIMER Rv <sub>2</sub>	10	-
Total 2	20,219	28,76
<b>ELETROFORESE PARA GEL DE 150 ML A 2%</b>		
MARCADOR (GENE RULER® 100 BP)	0,75	1,5
AGAROSE (GRISP®) - 3G	1,32	-
GREEN SAFE (150 µL)	2,25	-
Total 3	4,32	5,07
<b>DIGESTÃO</b>		
BseRI 3U	1,49	59,6
Total 4	1,49	59,6
<b>ELETROFORESE PARA GEL DE 150 ML A 2,5%</b>		
MARCADOR (GENE RULER® 100 BP)	0,75	1,5
AGAROSE 3,75G	1,65	
GREEN SAFE	2,25	
Total 5	4,65	5,4
<b>TOTAL FINAL</b>		<b>260,83</b>

## Anexo 3

### Planta dos Serviços Farmacêuticos da Unidade Hospitalar de Bragança



NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método

## Anexo 4

### Distribuição das Funções Farmacêuticas exercidas nos SFH da UHB

UNIDADE DE BRAGANÇA: 4 TSS - FUNÇÕES FARMACÊUTICAS				
FUNÇÕES	FARMACÊUTICO A AMBULATÓRIO HOSPITALAR	FARMACÊUTICO B	FARMACÊUTICO C	FARMACÊUTICO D
DOSE UNITÁRIA	Circuito em Regime de Ambulatório e regularização MENSAL de receitas pendentes;  Implementação do Programa de Entrega de Proximidade de Medicamentos com instituição no âmbito do mesmo da Consulta Farmacêutica	Validação do perfil farmacoterapêutico do doente dos serviços de Medicina: 1ª validação 9:00; 2ª validação 11:00 e última até às 13:00)	Validação do perfil farmacoterapêutico do doente dos serviços: Cirurgia, Ortopedia, Ginecologia: 1ª validação 9:00; 2ª validação 12:30 e última até às 15:00 e Urgência até às 13:00 (validações de todos os doentes da urgência - incluindo prescrições em alteração do dia anterior, com envio da medicação extra PYXIS)	Validação do perfil farmacoterapêutico do doente dos serviços: Urologia, Pediatria, Psiquiatrias, UDEP, Obstetrícia e Neo (1ª validação 9:00; 2ª validação 11:00 e última até às 13:00) Medicina Intensiva (preparação da medicação extra pyxis - ENTREGA DAS GAVETAS ÀS 15H)
REPOSIÇÃO POR NÍVEIS	Satisfação de pedidos dos medicamentos relativos à distribuição mensal, integrantes no preço compreensivo para diálise (CN N°: 13/DQS/DGDI DATA: 20/08/09) ao Serviço de Nefrologia	Dispensa de pedidos de CPDomiciliários Reposição de stocks nivelados BO Preparação UCSP: hemoderivados/psicotrópicos e estupefacientes/receitas	Reposição de PYXIS: Urgência segunda, quarta e sexta  Reposição de stocks nivelados: Urgência  Satisfação de pedidos de VMER	Reposição de PYXIS: SMI segunda, quarta e sexta  Reposição de stocks nivelados SMI
CIRCUITOS ESPECIAIS DE DISTRIBUIÇÃO	Implementação do circuito integrado dos gases medicinais nos Serviços Farmacêuticos coordenada com os SIE - nas 3 Unidades Hospitalares	Satisfação de Pedidos c/ justificação e de prescrição casuística e consequentes saídas informáticas Dispensa de Hemoderivados	Dispensa Estupefacientes/psicotrópicos	SAÍDAS INFORMÁTICAS DE ESTUPEFACIENTES/PSICOTRÓPICOS e HEMODERIVADOS
AUDITORIAS Carros de emergência Estupefacientes		Verificação de validades estupefacientes e carro de emergência dos serviços que valida + BO  Verificação de validades carro de medicação e medicamentos de frio BO com registo informático Envio trimestral das validades e articulação com o TSDT no controlo de stocks das UCSP e Cuidados Paliativos Domiciliários	Verificação de validades estupefacientes e carro de emergência dos serviços que valida  Auditoria às validades dos produtos de stock nivelado da Urgência, VMER e Sala de Emergência com registo em SI	Verificação de validades estupefacientes e carro de emergência dos serviços que valida  Auditoria às validades e dos produtos de stock nivelado da SMI com registo em SI
Outras		Farmacotecnia Organizar créditos e actualização mensal de validades do armazém: pedidos de créditos com meses de antecedência à data de término e registado em capa para o efeito		Transferências Mirandela Reuniões semanais PPCIRA - serviços abrangidos
Contagem mensal	Medição de cedência em ambulatório	Medição do BO	Medição de cedência casuística e hemoderivados	Estupefacientes/Psicotrópicos
Verificação de Validades SF		Verificação de validades do armazém 101		

Validação de fim de tarde – é da responsabilidade do TSS de prevenção (entra sempre às 10:00)  
Validações das 9:00 às 10:00 - todos os serviços deverão estar validades até às 10:00 pelos 2 colegas que entram às 9:00, sendo que será da responsabilidade de cada um o correspondente ao esquema de 2 TSS  
Qualquer ausência por pausa de café (15 min tarde + 15 min manhã), almoço (30 min) ou saída para serviços assume o TSS que o substitui as funções do TSS ausente

## Anexo 5

Impresso de uso obrigatório para a requisição de medicamentos que necessitem de AUE

<b>AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO EXCEPCIONAL MEDICAMENTOS DE USO HUMANO IMPRESSO DE USO OBRIGATÓRIO PELOS REQUERENTES</b>			
Exm.º Senhor Presidente do Conselho Diretivo do INFARMED, I.P. Pretende esta entidade licenciada para a aquisição direta de medicamentos, ao abrigo do disposto na alínea a) do artigo 92.º do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, na sua atual redação, solicitar AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO EXCEPCIONAL para o medicamento de benefício clínico bem reconhecido abaixo indicado, ao abrigo do despacho:			
<b>Deliberação n.º 1546/2015</b>			
Por se tratar de um medicamento que não possui AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO (AIM) em Portugal e se destinar a doentes em tratamento neste estabelecimento de saúde, com vista a satisfazer as necessidades para o próximo ano de....., solicito a V. Ex.ª, se digne autorizar a sua utilização especial, nos seguintes termos:			
Requerente:			
Morada:			
Código postal:	Tel S.F.:	Fax S.F.:	
V/ Nº de Pedido:	V/data:		
Nome do medicamento:			
Substância(s) Activa(s):			
Forma farmacêutica:			
Dosagem:	Pertence ao F.H.N.M.:		SIM <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Quantidade unitária:	Apresentação:		
Preço por unidade (c./IVA):	Estimativa/Despesa (c./IVA):		
Titular da A.I.M.:	País da A.I.M.:		
Fabricante:	País/fabrico:		
Libertador de lote*:	País/lib. de lote*:		
Distribuidor do país de procedência:	País/Procedência:		
Distribuidor em Portugal*:	Alfândega*:		
<input type="checkbox"/> Albumina humana como excipiente <input type="checkbox"/> Alergeno <input type="checkbox"/> Derivado do sangue ou plasma <input type="checkbox"/> Vacina			
<input type="checkbox"/> INSTRUÇÃO AO ABRIGO DO ARTIGO 12.º DA DELIBERAÇÃO N.º 1546/2015. Documentação enviada ao INFARMED pelo requerente ou por outra entidade _____ juntamente com a AUE n.º _____ autorizada para o ano _____.*			
<input type="checkbox"/> PEDIDO DE ALTERAÇÃO DA QUANTIDADE inicialmente requerida na AUE nº _____, autorizada em ____/____/____ Justificação: _____			
<input type="checkbox"/> Aceito, para efeitos do previsto no artigo 9.º Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de Setembro, que as comunicações com o INFARMED no âmbito do presente pedido sejam feitas através das seguintes caixas eletrónicas: <a href="mailto:aue@infarmed.pt">aue@infarmed.pt</a> do INFARMED e _____ ( e-mail) do requerente;			
<input type="checkbox"/> Igualmente aceito que as comunicações por correio eletrónico feitas nos termos do parágrafo anterior, independentemente da indicação dos nomes dos colaboradores de ambas as entidades que, em concreto, as elaboraram, revestem valor probatório e a respectiva autoria é atribuída à parte remetente;			
<input type="checkbox"/> As comunicações feitas nos termos dos parágrafos anteriores, consideram-se recebidas pelo seu destinatário no segundo dia útil posterior ao seu envio, sendo suficiente para prova de envio o "print" retirado do sistema do seu remetente donde conste a data e hora de envio.			
Assinatura do Director Clínico (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou vinheta):			

\* Se aplicável

## Anexo 6

Justificação clínica para a aquisição de medicamentos que se pretendem adquirir e que necessitem de AUE

**AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO EXCECIONAL**  
Alínea a) artigo 92.º (medicamentos de benefício clínico bem reconhecido)  
*JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA*

Estabelecimento de saúde:			
Serviço proponente:			
<b>Deliberação n.º 1546/2015</b>			
Nome do medicamento:			
Substância(s) Activa(s):		Pertence ao F.H.N.M.:	<b>SIM</b> <input type="checkbox"/> <b>NÃO</b> <input type="checkbox"/>
Dosagem:		Apresentação:	
Quantidade unitária:			
Indicações Terapêuticas para as quais se pretende o medicamento e posologia:			
Estratégia terapêutica para a situação em causa:			
Listagem de terapêuticas alternativas existentes no mercado e motivos da sua inadequação à situação em análise:			
Fundamentação científica da utilização do medicamento:			
Assinatura do Diretor de Serviço (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou vinheta):			

## Anexo 7

“Anexo VII” - Impresso autocopiativo utilizado para a requisição de Psicotrópicos e Estupefacientes

**Anexo VII**

**REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV,  
COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO,  
COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO**

N.º \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Nota de Encomenda N.º \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

(Nos termos do art. 18.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro.)

Requisita-se a \_\_\_\_\_

Substâncias ativas e suas preparações				Quantidade	
Número de código	Designação	Forma farmacêutica	Dosagem	Pedida	Fornecida

Carimbo da entidade requisitante

Diretor Técnico ou Farmacêutico Responsável,

\_\_\_\_\_

N.º de insc. na O. F. [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(assinatura legível)

Carimbo da entidade fornecedora

Diretor Técnico,

\_\_\_\_\_

N.º de insc. na O. F. [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(assinatura legível)

Modelo n.º 1506 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**



NRF2 polimorfismo rs35652124, como identificar os três genótipos? Identificação e otimização do método

Número de série 1853911

VIA FARMÁCIA



MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

HOSPITAL \_\_\_\_\_

SERVIÇO \_\_\_\_\_

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

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

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

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

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Farmacêutico \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

gaço n.º 1031/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Dieta Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de outubro de 2000.

*(\*) Exceionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

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

**I. Instruções relativas à documentação:**

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

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

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

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

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

## Anexo 9

“Anexo X” a preencher no momento de requisição aos Serviços Farmacêuticos de Estupefacientes e Psicotrópicos

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA I-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º \_\_\_\_\_

**Anexo X**

Serviços Farmacêuticos do

SERVIÇO SALÁ

Código

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
<i>Total</i>					<i>Total</i>	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. legível) _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____ Recebido por (ass. legível) _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____
---	---	--