



UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

Marta Rebelo Viegas

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Papel do Farmacêutico na Farmacogenómica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, do Dr. Diogo Moura, da Dra. Cidália Mariluz Teixeira e da Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Marta Rebelo Viegas

Relatórios de estágio e monografia intitulada “O Papel do Farmacêutico na Farmacogenómica” referentes à unidade curricular “Estágio” sob orientação do Dr. Diogo Moura, Dra. Cidália Mariluz Teixeira e Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação e prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Eu, Marta Rebelo Viegas, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014214536, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Papel do Farmacêutico na Farmacogenómica” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 2 de setembro de 2019.



---

(Marta Rebelo Viegas)

## **Agradecimentos**

Ao meu Pai que partiu cedo demais sem me poder ver terminar esta etapa, sei que teria o maior orgulho em mim.

À minha Mãe, por todos os sacrifícios que fez para que eu pudesse concretizar este sonho e por ser sempre o meu porto seguro.

À minha Irmã por toda a paciência, ajuda, companhia e amizade, não só durante estes 5 anos, mas durante toda a minha vida.

A toda a minha família, que de uma forma ou de outra contribuíram para que este caminho fosse mais fácil de percorrer.

Aos meus amigos André, Beatriz, Sílvia e Verónica por todo o companheirismo e amizade e por todos os momentos que vivemos durante estes 5 anos. Vocês são o melhor que levo de Coimbra.

À Professora Doutora Ana Fortuna, por toda a ajuda, simpatia e por todo o tempo que dedicou a esta monografia.

A toda a equipa da Farmácia Moura, em especial ao Dr. Jorge, Dr. Diogo e à Dra. Diana por todos os ensinamentos que me transmitiram

À Dra. Mariluz e ao Dr. João, assim como à restante equipa do Laboratório ACM, pela simpatia, dedicação e pela confiança que depositaram em mim desde o primeiro dia de estágio.

A todos o meu mais sincero Obrigada.

## Índice

### **O Papel do Farmacêutico na Farmacogenómica**

Lista de abreviaturas .....	8
Índice de figuras.....	9
Resumo .....	10
<i>Abstract</i> .....	11
1. Introdução.....	12
2. A farmacogenómica.....	14
3. O papel do farmacêutico na farmacogenómica .....	19
4. Implementação de um serviço de farmacogenómica.....	21
4.1 Farmácia Comunitária.....	22
4.2 Farmácia Hospitalar .....	25
5. Barreiras à implementação da farmacogenómica em farmácia comunitária e farmácia hospitalar .....	27
5.1 Formação de Farmacêuticos especialistas em farmacogenómica.....	30
5.2 Avaliação farmacoeconómica .....	31
5.3 <i>Willingness to pay</i> .....	34
6. Conclusão.....	36
7. Bibliografia.....	37

### **Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária**

Lista de abreviaturas .....	44
1. Introdução.....	45
2. Análise SWOT .....	46
2.1 Pontos Fortes.....	46
2.1.1 Organização do estágio.....	46
2.1.2 Sistema informático .....	46
2.1.3 Serviços farmacêuticos disponibilizados.....	47
2.1.4 Consultas de nutrição, podologia e fisioterapia .....	48
2.1.5 Diversidade de tarefas realizadas.....	48
2.1.6 Gestão, receção e arrumação de encomendas .....	48
2.1.7 Atendimento.....	50

2.1.8 Existência de fichas dos utentes.....	50
2.1.9 Dispensa de medicamentos psicotrópicos.....	51
2.1.10 <i>Cross selling</i> .....	51
2.1.11 Grande variedade de produtos.....	51
2.1.12 Plano de estudos do MICF.....	52
2.2 Pontos Fracos .....	52
2.2.1 Desconhecimento de nomes de marca.....	52
2.2.2 Descrédito do estagiário .....	53
2.2.3 Plano de estudos do MICF .....	53
2.3 Oportunidades .....	54
2.3.1 Formações nas escolas .....	54
2.3.2 Formações técnicas.....	54
2.3.3 Preparação dos dispositivos de PIM .....	54
2.4 Ameaças.....	54
2.4.1 Medicamentos sistematicamente esgotados.....	54
2.4.2 Locais de venda de MNSRM e outros produtos de saúde e bem-estar .....	55
3. Conclusão.....	56
4. Bibliografia.....	57

## **Relatório de Estágio Curricular em Análises Clínicas**

Lista de abreviaturas .....	59
1. Introdução.....	60
2. Análise SWOT .....	61
2.1 Pontos Fortes.....	61
2.1.1 Integração na equipa e Autonomia .....	61
2.1.2 Funcionamento do Laboratório.....	61
2.1.3 Contacto com todas as áreas.....	62
2.1.3.1 Bioquímica Clínica.....	62
2.1.3.2 Endocrinologia e Imunologia .....	63
2.1.3.3 Hematologia .....	63
2.1.3.4 Microbiologia .....	65
2.1.4 Importância da fase pré-analítica .....	66
2.1.5 Controlo de qualidade.....	66

2.2 Pontos Fracos .....	67
2.2.1 Contacto farmacêutico-médico .....	67
2.2.2 Acesso ao historial médico dos doentes .....	68
2.3 Oportunidades.....	68
2.3.1 Possibilidade de realizar estágio em análises clínicas .....	68
2.3.2 Colheita de amostras biológicas .....	68
2.4 Ameaças .....	69
2.4.1 Estado – simultaneamente pagador e regulador .....	69
3. Conclusão.....	70
4. Bibliografia.....	71

# **O Papel do Farmacêutico na Farmacogenômica**

## Lista de abreviaturas

<b>CDS</b>	<i>Clinical Decision Support</i>
<b>CPIC</b>	<i>Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium</i>
<b>CYP450</b>	Citocromo P 450
<b>ELSI</b>	<i>Ethical, Legal and Social Implications</i>
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>HLA</b>	Antigénio leucocitário humano
<b>INR</b>	<i>International Individualized Ratio</i>
<b>MHC</b>	Complexo major de histocompatibilidade
<b>MTM</b>	<i>Medication Therapy Management</i>
<b>NET</b>	Necrólise Epidérmica Tóxica
<b>SNPs</b>	<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>
<b>SSJ</b>	Síndrome de Stevens-Johnsons
<b>VKORCI</b>	Complexo enzimático epóxido redutase da vitamina K

## Índice de figuras

<b>Figura 1</b> – Diagrama orientativo dos processos necessários para implementar um serviço de farmacogenómica numa farmácia comunitária. ....	25
<b>Figura 2</b> – Diagrama orientativo dos processos necessários para a implementação de um serviço de farmacogenómica numa farmácia hospitalar. ....	27

## Resumo

A farmacogenómica é uma nova ciência que estuda a influência de fatores genéticos na farmacoterapia. A evolução de que tem sido alvo nos últimos anos possibilitou a identificação de diversos fármacos cuja ação farmacológica depende de características farmacogenómicas, como a amitriptilina, clopidogrel, varfarina, sertralina, fenitoína e carbamazepina, com significativas consequências na segurança e eficácia dos mesmos.

Desta forma, surgiu a oportunidade de criar a medicina e farmacoterapia personalizadas, em que se adapta a terapêutica medicamentosa em função do genótipo de cada doente. O farmacêutico é um dos profissionais de saúde que poderá vir a ter um papel preponderante na implementação da farmacogenómica face aos conhecimentos distintos que possui sobre os fármacos e respetivas características.

A nível mundial têm vindo a ser desenvolvidos serviços de farmacogenómica em farmácias comunitárias e farmácias hospitalares, tendo sido demonstrado o seu valor e benefícios, os quais em parte advêm da implementação executada por farmacêuticos. No entanto, a globalização da farmacogenómica está ainda muito aquém daquilo que é necessário, particularmente devido a vários tipos de barreiras que necessitam ser ultrapassadas para que esta se possa tornar numa realidade acessível a todos. Assim, pretende-se com esta monografia explicitar a importância que a farmacogenómica pode vir a desempenhar na farmacoterapia, assim como o importante papel que o farmacêutico pode vir a ter na sua implementação num futuro próximo, apresentando, para isso, exemplos de como isso pode ser feito em farmácia comunitária e farmácia hospitalar.

**Palavras-chave:** farmacogenómica; farmacêutico; genótipo; farmacoterapia personalizada; farmácia comunitária; farmácia hospitalar.

## **Abstract**

Pharmacogenomics is a recent science that studies the influence of genetic factors on drugs pharmacological effects. During the last years, pharmacogenomics has largely evolved, increasing the knowledge regarding the influence of genetic factors on the biodisposition and pharmacological effects of several drugs, such as amitriptyline, clopidogrel, warfarin, sertraline, phenytoin and carbamazepine.

In this context, aroused the opportunity of developing the personalized medicine and pharmacotherapy, which in the pharmacological therapy is adapted according to patient genotype. The pharmacist is one of the healthcare professionals who most likely plays an important role throughout the implementation of pharmacogenomics, particularly due to his distinct knowledge about drugs and their characteristics.

Pharmacogenomic services have been developed worldwide in community pharmacies and hospital pharmacies, demonstrating several benefits, some of them due to the pharmacist's role in its implementation. However, the globalization of pharmacogenomics is still far away from what is necessary, mostly due to the barriers that must be overcome. Thus, the objective of this monography is to explain the importance of pharmacogenomics in the healthcare services as well as the importance that the pharmacists can play in its implementation in the near future. In parallel, examples of drugs and protocols that may be performed in community pharmacies and hospital pharmacies will be herein discussed.

**Keywords:** pharmacogenomics; pharmacist; genotype; personalized pharmacotherapy; community pharmacy; hospital pharmacy.

## I. Introdução

A farmacogenómica é definida como o estudo da relação existente entre biomarcadores genéticos e a variação na resposta, metabolismo e transporte dos fármacos em diferentes pessoas<sup>1</sup>.

Esta nova ciência tem sofrido uma grande evolução nos últimos 50 anos<sup>2</sup>. O desenvolvimento de técnicas moleculares, como a sequenciação de DNA, a par com o término do projeto do genoma humano, que permitiu um maior conhecimento mecanístico do funcionamento e expressão dos genes, têm contribuído muito para esta evolução<sup>3,4</sup>. Deste modo, a prestação de cuidados de saúde está a passar de um paradigma de “*one size fits all*” para a customização da terapêutica de acordo com as características e, conseqüentemente, necessidades de cada indivíduo<sup>5,6</sup>.

Esta nova abordagem terapêutica advém da importância que o material genético tem demonstrado na farmacoterapia, sendo atualmente impensável não integrar a informação genética disponível com os fatores não genéticos (coadministração de outros medicamentos, função renal, idade, outras comorbilidades, etc.) dos indivíduos<sup>7</sup>. De facto, hoje sabe-se que os fatores genéticos têm uma grande influência no efeito dos fármacos, nomeadamente se as variações genéticas ocorrerem ao nível de enzimas envolvidas no metabolismo dos fármacos ou transportadores, alterando a farmacocinética, ou ao nível dos seus alvos farmacológicos, alterando os seus efeitos terapêuticos/tóxicos<sup>7</sup>. Estes fatores genéticos contribuem entre 20-95% para a variabilidade interindividual na resposta aos fármacos<sup>8</sup>.

A aplicação da farmacogenómica na clínica pode levar ao aparecimento da medicina e da farmacoterapia personalizadas, em que se tenta otimizar a terapêutica através da informação genética do doente, levando a um aumento da eficácia, diminuição dos efeitos adversos, otimização da dose e verificação da necessidade de monitorização terapêutica<sup>9</sup>.

Atualmente, a US Food and Drug Administration (FDA) tem cerca de 362 fármacos listados com informações farmacogenómicas<sup>10</sup>. Apesar dos benefícios associados à farmacogenómica, existem muitas condicionantes que ainda não permitem a sua ampla implementação a nível mundial, nomeadamente a escassez de estudos que demonstrem a sua relação custo-benefício, a falta de conhecimentos nesta área que a maioria dos profissionais de saúde apresenta, a falta de conhecimento por parte dos próprios doentes, falta de *guidelines* sobre a farmacogenómica e a dificuldade em aceder aos testes e em obter os seus resultados em tempo útil<sup>11</sup>.

Esta nova área científica é muito promissora, mas precisa do esforço conjunto de várias áreas profissionais, desde a indústria farmacêutica, às agências regulamentares dos medicamentos, investigadores, profissionais de saúde e até aos próprios doentes<sup>11</sup>. Os farmacêuticos, como especialistas do medicamento, têm uma grande responsabilidade na implementação desta nova ferramenta, que podem encarar como uma nova oportunidade profissional, sendo que eles podem atuar desde a indústria farmacêutica, onde podem promover o desenvolvimento de novos fármacos direcionados para populações específicas de doentes, até à farmácia comunitária, onde podem promover a educação dos doentes nesta área e realizar os próprios testes, com consequente aconselhamento farmacoterapêutico<sup>11</sup>.

O objetivo desta monografia é demonstrar a aplicabilidade que a farmacogenómica tem na atividade do farmacêutico, particularmente na farmácia comunitária e na farmácia hospitalar, apresentando, em paralelo, estratégias de implementação destes serviços e alguns exemplos práticos de como esta pode vir a ser uma realidade da profissão farmacêutica no futuro próximo.

## 2. A farmacogenômica

A farmacogenômica é a ciência que estuda a influência das variações genéticas individuais sobre a resposta aos fármacos<sup>12</sup>. Trata-se de um campo de atuação relativamente recente que combina a farmacologia (estudos dos fármacos) com a genômica (estudo dos genes e suas funções) de forma a desenvolver medicamentos que sejam eficazes, seguros e que se adaptem ao genótipo de cada doente<sup>12</sup>. A utilização da farmacogenômica como nova ferramenta da medicina pode reduzir muito os custos de saúde por redução no tempo necessário para obter aprovação de um novo fármaco, diminuição do número de medicamentos prescritos por doente, redução das suas reações adversas e melhoria da eficácia da terapêutica<sup>5</sup>.

Os termos farmacogenética e farmacogenômica são incorretamente utilizados de forma indiscriminada: farmacogenética diz respeito ao efeito que um único gene tem sobre determinado fármaco, enquanto que a farmacogenômica refere-se à variabilidade que pode ocorrer ao longo de todo o genoma e que tem influência no efeito de um fármaco<sup>13</sup>. O genoma humano pode influenciar a terapêutica medicamentosa em vários pontos: farmacocinética, farmacodinâmica, efeitos adversos e reações de hipersensibilidade<sup>13</sup>.

Os estudos em farmacogenômica iniciaram com a variabilidade interindividual observada entre doentes por apresentarem diferenças no metabolismo dos fármacos<sup>13</sup>. Essas diferenças, foram, então, atribuídas a alterações genéticas que afetavam genes que codificam enzimas envolvidas na biotransformação dos fármacos nos seus metabolitos<sup>13</sup>. Grande parte dos medicamentos sofrem biotransformação hepática através de reações de fase I (funcionalização) e/ou de fase II (conjugação), podendo ocorrer variações genéticas nestas enzimas que conduzem a alteração das propriedades farmacocinéticas dos fármacos<sup>13</sup>.

A superfamília do citocromo P450 (CYP450) inclui mais de 50 isoenzimas que podem atuar na biotransformação de fármacos e são das que têm maior importância no contexto da farmacogenômica<sup>2</sup>. Existem 6 enzimas específicas desta superfamília que são responsáveis pela biotransformação de 90% dos fármacos existentes no mercado. Polimorfismos genéticos nestas enzimas podem conduzir a variabilidade na resposta a vários fármacos prescritos com frequência<sup>2,14</sup>. Porém, nem todas as isoenzimas desta superfamília estão associadas a polimorfismos genéticos, tendo sido descritos alelos para CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2F1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43, CYP4A11, CYP4A22, CYP4B1, CYP5A1, CYP8A1, CYP19A1, CYP21A2 e CYP26A<sup>15</sup>. Os genes para a CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 são reconhecidos como tendo os principais polimorfismos genéticos,

sendo responsáveis por 40% da biotransformação de fármacos<sup>15</sup>. Estes polimorfismos genéticos responsáveis pelas variações interindividuais na resposta aos fármacos ocorrem sob a forma de *single nucleotide polymorphisms* (SNPs), que se podem traduzir em deleções, inserções ou substituições de pares de bases<sup>15</sup>.

A existência de diferentes combinações de alelos para estas enzimas pode resultar em 5 categorias: metabolizadores lentos - são homozigóticos para variantes alélicas funcionais ou possuem uma deleção completa do gene - intermediários - heterozigóticos para diferentes variantes alélicas - normais - têm dois alelos funcionais - rápidos e ultrarrápidos - detêm 2 ou mais genes ativos no mesmo alelo<sup>13,15</sup>. Os metabolizadores lentos têm menor atividade enzimática e, conseqüentemente, menor velocidade de metabolização e maior probabilidade de o fármaco permanecer no organismo podendo comprometer a segurança deste; nestes doentes, é aconselhável reduzir a dose administrada<sup>11</sup>. Por oposição, os metabolizadores ultrarrápidos biotransformam e eliminam o fármaco mais rapidamente, necessitando de doses mais elevadas e/ou mais frequentemente administradas para obter o mesmo efeito terapêutico<sup>11</sup>.

As isoenzimas CYP2D6 e CYP2C19 são codificadas por genes altamente polimórficos. Das variações alélicas existentes, algumas conferem função diminuída à enzima, como é o caso do CYP2D6\*9, \*10 e \*41, outras perda de função, como o CYP2D6\*3-6 e CYP2C19\*2-\*8 e outros função aumentada por aumento da transcrição do gene, como o CYP2C19\*17<sup>16</sup>.

A amitriptilina, um antidepressivo tricíclico, é uma amina terciária que através do CYP2C19 é convertida a nortriptilina (amina secundária), que é ativa<sup>17</sup>. Esta tem um maior efeito noradrenérgico, ao contrário da amitriptilina que tem um maior efeito serotoninérgico<sup>16</sup>. A amitriptilina é também metabolizada pela isoenzima CYP2D6, originando um metabolito com menor atividade antidepressiva<sup>2,16</sup>. Assim, metabolizadores ultrarrápidos na CYP2D6 têm um risco aumentado de o fármaco não ter eficácia, enquanto que os metabolizadores lentos têm maior probabilidade de sofrer efeitos adversos devido ao aumento das concentrações séricas com a dose habitualmente recomendada<sup>2</sup>. Por sua vez, os polimorfismos associados à CYP2C19 nos metabolizadores rápidos e ultrarrápidos levam à diminuição das concentrações plasmáticas de amitriptilina, tendo um maior efeito noradrenérgico, enquanto que os metabolizadores lentos têm uma concentração plasmática de amitriptilina mais elevada e um maior efeito serotoninérgico<sup>16</sup>. Este desequilíbrio no rácio entre o efeito serotoninérgico e noradrenérgico causado pelas variações genéticas na CYP2C19 pode ser responsável por diferenças na eficácia e toxicidade dos antidepressivos tricíclicos<sup>16</sup>.

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina são atualmente a primeira opção no tratamento da depressão<sup>2</sup>. No entanto, aproximadamente 50% das pessoas que iniciam tratamento com este grupo farmacoterapêutico têm efeitos sub-terapêuticos<sup>18</sup>. Integram neste grupo o citalopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina e sertralina, sendo neste caso também as variações genéticas nos genes que codificam para as isoenzimas CYP2D6 e CYP2C19 os responsáveis pelas variações que podem ser observadas na terapêutica<sup>2</sup>. A paroxetina e a fluvoxamina são extensamente metabolizadas pela ação da CYP2D6 em metabolitos menos ativos do que fármaco mãe<sup>18</sup>. Os metabolizadores rápidos têm elevado risco de não ter efeito terapêutico, enquanto que os metabolizadores lentos têm mais efeitos adversos, como insônia, dor de cabeça, disfunção gastrointestinal, disfunção sexual e prolongação do intervalo QT (o efeito adverso mais grave)<sup>18</sup>. O citalopram e o escitalopram são enantiômeros extensamente metabolizados pela CYP2C19, a qual lhes confere uma menor atividade de inibição da recaptação da serotonina<sup>18</sup>. A sertralina é metabolizada por várias vias metabólicas, mas a mais relevante é também a do CYP2C19<sup>18</sup>. As variações genéticas na CYP2C19 podem, assim, conduzir a diferenças na exposição a estes três fármacos: metabolizadores ultrarrápidos vão ter falta de eficácia quando utilizam estes medicamentos, enquanto que os metabolizadores lentos vão estar expostos a concentrações elevadas do fármaco durante um maior período de tempo, podendo apresentar mais efeitos adversos decorrentes da sua utilização<sup>18</sup>.

O clopidogrel é um antiagregante plaquetar que também é influenciado por polimorfismos nas isoenzimas CYP<sup>2</sup>. Ele é um pró-fármaco que requer biotransformação hepática mediada pela CYP2C19<sup>19</sup>. Polimorfismos no gene que expressa esta isoenzima podem conduzir a uma diferente metabolização do clopidogrel com consequente alteração do seu efeito terapêutico/tóxico, devido a uma variação na formação do seu metabolito ativo<sup>19</sup>. São conhecidos alelos da CYP2C19 que são característicos de metabolizadores lentos e que se traduzem na diminuição da sua atividade, uma vez que apresentam menores concentrações plasmáticas do metabolito ativo do clopidogrel, diminuindo a capacidade de inibição da agregação plaquetar e, consequentemente, aumentando o risco de evento cardiovascular<sup>20</sup>. O alelo com perda de função mais comumente encontrado é o CYP2C19\*2, com uma frequência de aproximadamente 15% em caucasianos e africanos e 29-35% em asiáticos<sup>19</sup>. Foram também identificados metabolizadores intermediários. Para estes, o risco de evento cardiovascular também é aumentado quando estão a fazer terapêutica com clopidogrel<sup>20</sup>. A presença do alelo CYP2C19\*17, resulta numa maior atividade da isoenzima, sendo as pessoas portadoras deste alelo classificadas como metabolizadores ultrarrápidos<sup>21</sup>. Alguns estudos têm demonstrado

que esta variação genética, associada à toma de clopidogrel, pode aumentar a capacidade de inibição da agregação plaquetar, aumentando o risco de hemorragia<sup>21</sup>. No entanto, esta informação não é consensual já que existem outros estudos que não identificaram este aumento de função associado ao alelo<sup>21</sup>.

A varfarina é um anticoagulante oral prescrito com frequência, amplamente conhecido pelas diferentes respostas farmacológicas e pela sua margem terapêutica estreita<sup>22</sup>. O seu mecanismo de ação reside na vitamina K, essencial à coagulação sanguínea: a vitamina K, quando convertida a epóxido ativo, funciona como cofator da enzima necessária à produção das proteínas do complexo da protrombina (fator II, VII, IX e X); após a sua utilização como cofator, ela é reciclada pela ação do complexo enzimático epóxido redutase da vitamina K (VKORCI)<sup>23,24</sup>. A varfarina inibe o VKORCI, diminuindo a regeneração da vitamina K, atuando de forma indireta na inibição da produção dos fatores II, VII, IX e X<sup>23,24</sup>. A CYP2C9 é responsável pela metabolização da varfarina, transformando-a num metabolito mais facilmente excretado pelo organismo<sup>2</sup>. A dose de varfarina necessária para inibir a regeneração da vitamina K está, assim, dependente da quantidade de vitamina K armazenada, função hepática, patologias coexistentes, medicação concomitante (que sofra metabolização via CYP450) e polimorfismos genéticos, nomeadamente nos genes do CYP2C9 e VKORCI<sup>23</sup>. A forma genética do CYP2C9 com atividade enzimática normal é o CYP2C9\*1, estando identificadas as variações genéticas CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3 como alelos que conduzem a uma metabolização mais lenta da varfarina, que têm uma prevalência de 11% e 7%, respetivamente, na população caucasiana<sup>23</sup>. Esta metabolização mais lenta implica maior sensibilidade ao fármaco, já que aumenta o tempo de exposição a concentrações elevadas deste, com conseqüente aumento do risco de hemorragia<sup>2,23</sup>. Para o VKORCI, local onde a varfarina exerce o seu mecanismo de ação, já foram identificados vários haplótipos, que se traduzem em diferentes sensibilidades a esta<sup>23</sup>.

Atualmente já foi construído um algoritmo pelo International Warfarin Implementation Consortium para ser utilizado quando existe informação genética sobre os alelos do CYP2C9 e VKORCI no doente, e que inclui também fatores demográficos, como idade, raça, peso, altura e administração concomitante de fármacos que possam interagir com a varfarina<sup>25</sup>. De salientar que este algoritmo está construído para populações de ascendência não Africana, já que nesta população 45-50% das pessoas têm outros alelos do CYP2C9 que não são considerados neste algoritmo<sup>25</sup>. Além deste algoritmo existe também uma tabela para cálculo da dose inicial de varfarina consoante o genótipo do CYP2C9 e VKORCI, emitida pela FDA no resumo e características do medicamento. Esta deve ser utilizada quando não existem

outros fatores não genéticos a afetar a terapêutica. Embora exista bastante informação a suportar a dose da varfarina com base na informação genética, os ensaios clínicos têm levado a conclusões divergentes, provavelmente devido aos fatores não genéticos que podem afetar a ação desta<sup>2</sup>. É de salientar que mesmo com a realização destes testes genéticos, continua a ser necessária a análise do *International Normalized Ratio* (INR) dos doentes periodicamente para assegurar o controlo e segurança da terapêutica.

A carbamazepina e a fenitoína são dois fármacos antiepiléticos universalmente difundidos e frequentemente prescritos. Ambos estão associados a alguma variabilidade interindividual no seu efeito terapêutico/tóxico que pode ser explicada, em parte, pela farmacogenómica<sup>26,27</sup>. A carbamazepina está associada a algumas reações adversas dose-dependentes e previsíveis com base nas concentrações plasmáticas do seu metabolito ativo tóxico, o 10,11-epóxido-carbamazepina; essas reações incluem sedação, depressão do sistema nervoso central e ataxia<sup>26</sup>. A fenitoína é um fármaco com uma margem terapêutica estreita graças à farmacocinética não linear que apresenta, sendo necessários frequentes ajustes de dose com base na idade, sexo e peso do doente, apresentando efeitos adversos semelhantes aos da carbamazepina<sup>26,27</sup>. Além destas reações adversas previsíveis, ambas apresentam reações adversas idiossincráticas, difíceis de prever e que se desenvolvem por meios não relacionados com o seu mecanismo de ação, sendo a maioria destas, reações de hipersensibilidade que envolvem a pele<sup>26,27</sup>. Estas reações podem ser graves, com risco de vida associado, como é o caso da síndrome de Stevens-Johnsons (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e síndrome de *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, que parecem estar relacionados com a existência de variações genéticas nos genes do antigénio leucocitário humano (HLA)<sup>26,27</sup>.

O mecanismo associado à ocorrência deste tipo de reações adversas ainda não está inteiramente compreendido, mas pensa-se que pode estar relacionado com uma interação dos metabolitos reativos da carbamazepina e da fenitoína, respetivamente, o 10,11-epóxido-carbamazepina e o 5-(4'-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína, com macromoléculas endógenas, o que desencadeia uma resposta imune, provavelmente mediada por uma interação com o complexo major de histocompatibilidade (MHC)<sup>28,29</sup>. Os genes HLA codificam para proteínas do MHC que são expressas à superfície de várias células com o objetivo de fazer a apresentação de antigénios e desenvolver a resposta imune, quando necessária. Os genes HLA são numerosos e altamente polimórficos tendo sido identificados mais de 4000 alelos do gene HLA-B<sup>30</sup>. O alelo HLA-B\*15:02 está fortemente associado à ocorrência de NET e SSJ, sendo que este alelo tem uma elevada prevalência na população do Sudeste Asiático<sup>26</sup>.

No caso particular da fenitoína, está comprovado que a farmacogenómica não está só relacionada com a variabilidade existente nos genes do HLA, mas também se encontra ligada aos polimorfismos genéticos existentes na CYP2C9, enzima responsável pela sua biotransformação<sup>27</sup>. A presença das variações genéticas CYP2C9\*1/2, CYP2C9\*1/3, CYP2C9\*2/2, CYP2C9\*3/3 e CYP2C9\*2/3 são indicativas de metabolizadores intermédios ou lentos, o que diminuiu a clearance da fenitoína, aumentando as suas concentrações plasmáticas, com consequente aumento da toxicidade, o que inclui as reações de hipersensibilidade acima referidas<sup>27</sup>. Assim, para uma correta aplicação da farmacogenómica, no caso concreto da fenitoína, é necessário interligar a presença do alelo HLA-B\*15:02 com polimorfismos da CYP2C9, sendo que podem ocorrer as reações de hipersensibilidade sem existirem variações genéticas no HLA<sup>27</sup>.

É recomendado pela FDA que em doentes com risco elevado devido à sua ascendência (pessoas originárias da China, Vietname, Índia e Malásia) seja feita a pesquisa do HLA-B\*15:02<sup>30</sup>. Noutras populações a presença deste alelo é muito pouco frequente, no entanto, deve ter-se em atenção que muitas pessoas podem ter uma ascendência asiática distante e não ter essa perceção. Em todo o caso, sempre que seja detetado pelo menos um alelo do tipo HLA-B\*15:02, independentemente da origem da pessoa, deve utilizar-se outra alternativa farmacológica à carbamazepina<sup>30</sup>. No caso da fenitoína, independentemente do genótipo do doente para o CYP2C9, se este for portador do HLA-B\*15:02, deve ser utilizada outra alternativa farmacológica; caso não seja portador desse alelo do HLA, mas possua polimorfismos no CYP2C9 que conduzam ao fenótipo de metabolizador intermediário ou metabolizador lento, deve ser feita uma redução de, respetivamente, 25% e 50% da dose inicial, devendo as doses de manutenção subsequentes ser calculadas de acordo com os resultados da monitorização da terapêutica<sup>27</sup>.

Com os fármacos acima apresentados, é dada uma perspetiva do tipo de medicamentos que podem estar sujeitos a implicações farmacogenómicas, e que são prescritos pelos médicos e cedidos nas farmácias com bastante frequência. Isto demonstra a importância que a farmacogenómica pode ter no dia-a-dia do farmacêutico e os benefícios que podem advir da sua aplicação.

### **3. O papel do farmacêutico na farmacogenómica**

A implementação de testes genéticos como parte da prestação de cuidados de saúde pode melhorar os resultados da terapêutica medicamentosa, como já demonstrado pelas

investigações publicadas na área da farmacogenómica e referidas na secção 2. Devido ao seu conhecimento distinto, os farmacêuticos posicionam-se como profissionais de saúde adequados para desenvolver os processos necessários para realizar testes genéticos, fazer a sua correta interpretação e avaliar o impacto que essas características podem ter no efeito farmacológico de um fármaco num determinado doente<sup>31</sup>.

Faz parte do papel do farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, recomendar, sempre que considere necessário, a realização de testes genéticos para auxiliar na otimização da terapêutica<sup>31</sup>. Depois da realização do teste, deve ter a capacidade de sugerir as modificações que considere pertinentes, que deverão ser discutidas com o médico<sup>31</sup>.

No entanto, o seu papel nesta nova ciência vai ainda mais além, incluindo também a educação de outros profissionais de saúde e os próprios doentes sobre as implicações que esta ciência pode ter na saúde do doente<sup>31</sup>. É também um importante papel do farmacêutico participar na pesquisa e realização de *guidelines* que são fundamentais para que possa ser feita a implementação desta nova ferramenta<sup>33</sup>. Além de participar no desenvolvimento das *guidelines*, o farmacêutico, como parte integrante dos serviços de farmacogenómica, também tem a importante função de fazer revisões da literatura existente para que a sua instituição esteja sempre o mais atualizada possível, já que a informação científica está sempre em mudança e estas podem ter impacto nas ações a tomar consoante os resultados dos testes genéticos<sup>31</sup>.

Uma barreira à implementação reportada pelos farmacêuticos tem sido a falta de conhecimento existente sobre como integrar os resultados de um teste genético na prática clínica<sup>32,33</sup>. Como forma de ultrapassar estas barreiras têm vindo a ser criadas *guidelines* com o objetivo de aumentar a informação existente relativa a esta temática. Alguns exemplos de grupos de trabalho que as têm vindo a desenvolver são o *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) e o *Dutch Pharmacogenetics Working Group*<sup>34,35</sup>. A CPIC é considerada o “*gold standard*” das *guidelines* sobre farmacogenómica<sup>2</sup>. O principal objetivo deste grupo de trabalho é fornecer informação científica revista e baseada em evidência sobre várias interações fármaco-gene relevantes, de forma gratuita<sup>35,36</sup>. Estas *guidelines* dão informação específica e clara sobre recomendações terapêuticas, ou seja, dão informação relativa ao que fazer com os resultados dos testes e não quando é adequado realizar os testes<sup>36</sup>.

O farmacêutico deve também participar no desenvolvimento de outras ferramentas, para além das *guidelines*, que sejam necessárias para a implementação da farmacogenómica. Uma

delas é o sistema de *Clinical Decision Support (CDS)*, uma ferramenta que associada ao histórico clínico do doente emite alertas sempre que uma medicação associada à farmacogenómica é prescrita ou sempre que uma medicação é prescrita e poderá ter implicações com o genótipo já conhecido daquele doente<sup>31,37</sup>. Já têm vindo a ser desenvolvidos programas informáticos com este objetivo, como é o caso do *FARMAPRICE*<sup>®</sup>, desenvolvido em Itália<sup>38</sup>. Este programa pretende ajudar à decisão clínica durante a prescrição de fármacos que tenham *guidelines* farmacogenómicas disponíveis<sup>38</sup>. Para este objetivo, o *FARMAPRICE*<sup>®</sup> precisa de duas ferramentas essenciais: a informação genética do doente e as *guidelines* de cada medicamento com implicações farmacogenómicas<sup>38</sup>. Com ambos, o *FARMAPRICE*<sup>®</sup> consegue emitir alertas “pré-teste” e “pós-teste”, fazendo o primeiro sempre que é prescrito um fármaco com *guidelines* farmacogenómicas conhecidas, alertando para a necessidade de realização do teste, e o segundo sempre que é prescrito um fármaco que tem uma interação com o tipo de genótipo que o doente tem registado no *FARMAPRICE*<sup>®</sup><sup>38</sup>. Os alertas “pós-teste” são constituídos pelas recomendações relativas a ajustes na dosagem acompanhadas pelo nível de evidência (força da evidência científica baseada na literatura utilizada) e pelo impacto clínico (diz respeito à importância clínica que o efeito adverso provocado pela implicação farmacogenómica pode ter)<sup>38</sup>.

A implementação da farmacogenómica por parte do farmacêutico pode ser feita tanto a nível hospitalar como nas farmácias comunitárias. Embora existam funções dos farmacêuticos no âmbito da farmacogenómica que são transversais quer aos farmacêuticos comunitários, quer aos farmacêuticos hospitalares, vão sempre existir funções que são exclusivas de cada uma das áreas, porém sempre tendo como principal objetivo o superior interesse do doente e o fornecimento de uma terapêutica medicamentosa com a maior qualidade, segurança e eficácia.

#### **4. Implementação de um serviço de farmacogenómica**

Os testes genéticos podem ser realizados em vários contextos clínicos e em diferentes pontos da prestação de cuidados de saúde a um doente. O alcance de benefícios decorrentes da realização de testes genéticos vai depender de vários fatores, incluindo a capacidade do profissional de saúde de fazer a sua correta interpretação e aplicação, a disponibilidade dos resultados obtidos no teste para futura necessidade e a perceção do doente sobre a influência do resultado do teste na medicação que toma atualmente e na que pode vir a tomar no futuro<sup>39</sup>.

A maioria dos farmacêuticos reconhece a utilidade que a realização de testes genéticos pode ter nos resultados da terapêutica dos doentes, mas mostram receio relativamente a algumas questões, nomeadamente, o conhecimento limitado que têm sobre farmacogenómica e o acesso restrito ao historial clínico dos doentes<sup>39</sup>. Contudo, com o conhecimento que possuem relativamente às propriedades dos fármacos, farmacocinética, interações farmacológicas, assim como a capacidade de aconselhamento farmacêutico, esta classe parece ser a mais preparada para incorporar os testes genéticos como mais um dos serviços farmacêuticos prestados em farmácia comunitária e também em farmácia hospitalar<sup>39</sup>.

#### **4.1 Farmácia Comunitária**

Antes da implementação de um serviço de farmacogenómica em farmácia comunitária, o primeiro passo consiste em definir os recursos necessários para o poder implementar da forma mais eficaz. Na maioria dos casos é necessário: promover a formação adequada dos recursos humanos já existentes e eventualmente, contratar novos; perceber se são necessárias novas instalações, material e instrumentos; contratar serviços de um laboratório externo, decidir o modelo de teste a seguir (reativo ou preemptivo), ter evidência científica (*guidelines*) que possa auxiliar o processo de decisão do farmacêutico e selecionar as interações farmacogénicas que vão ser testadas<sup>37</sup>.

Relativamente ao modelo de teste a seguir, como já foi referido anteriormente, existem dois tipos: o preemptivo e o reativo<sup>37</sup>. O modelo preemptivo faz a análise de múltiplas variações genéticas relacionadas com vários medicamentos, simultaneamente; posteriormente, esta informação é colocada no histórico do doente para poder ser consultada no futuro, caso seja necessário<sup>37</sup>. O método reativo testa uma determinada variação genética específica relacionada com um determinado medicamento que vai ser/está a ser utilizado pelo doente<sup>37</sup>. Embora o método preemptivo seja o mais eficiente, considerado quase ideal, já que se obtém informação útil para o presente, mas também para outros medicamentos que possam vir a ser prescritos no futuro, o seu preço é bastante elevado (embora compense relativamente à realização de cada um dos testes individualmente), registando-se uma vasta informação individual no histórico do doente, a qual pode nunca vir a ser utilizada<sup>37</sup>. Por isso, o método reativo parece ser o mais prático para ser utilizado em farmácia comunitária, particularmente numa fase inicial, em que há poucos recursos financeiros por parte da farmácia e em que não há comparticipação destes testes<sup>37</sup>.

A escolha das interações fármaco-gene a serem testadas deve ser feita considerando um grupo de doentes-alvo ou grupo farmacológico. Os testes escolhidos devem ter evidência clínica que suporte a sua utilização e devem ter *guidelines*, como as da CPIC, que permitam a toma de decisões assertivas com base nestas<sup>37</sup>. À partida, as variações genéticas com maior frequência na população serão boas candidatas para serem testadas; no entanto devem também ter-se em conta variações genéticas mais raras, mas com importância para a população que habitualmente recorre àquela farmácia<sup>37</sup>. Por exemplo, poderá ser importante testar a existência do alelo HLA-B\*15-02 se a farmácia tiver alguns utentes de origem Asiática, onde a ocorrência deste alelo é mais frequente e está associada a elevada mortalidade<sup>2</sup>.

Para a seleção dos pares fármaco-gene relevantes para serem avaliados numa determinada farmácia, poderá ser importante fazer um estudo do número de embalagens dispensadas dos medicamentos que estão associados à farmacogenómica<sup>2</sup>. Deverão ser selecionados aqueles que têm maior número de embalagens dispensadas, podendo ser calculado, com base em fatores de prevalência, a quantidade de pessoas que é esperado que tenha um determinado genótipo que possa ter consequências importantes<sup>2</sup>.

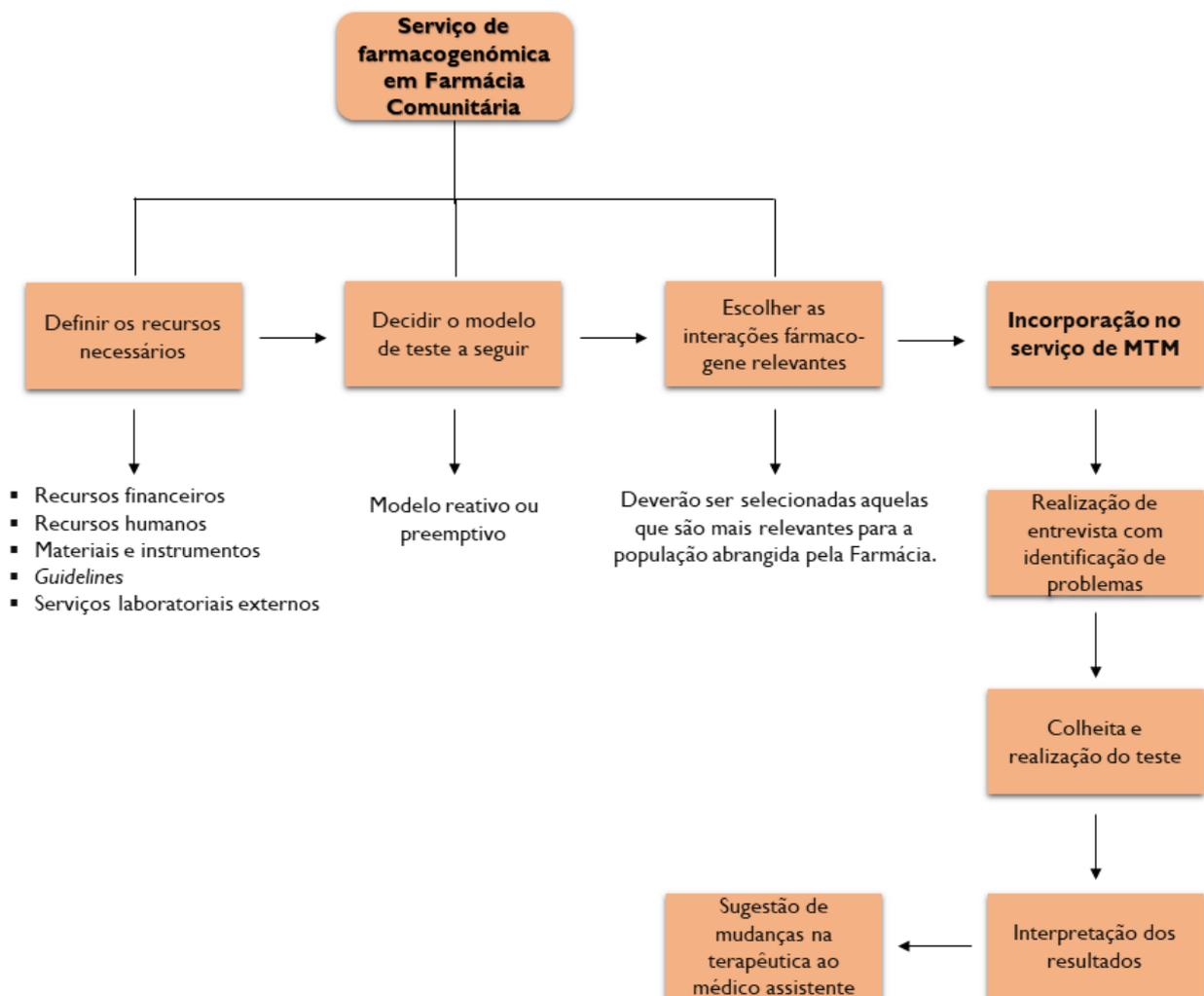
É também necessário que a farmácia avalie a necessidade de contratar serviços laboratoriais externos para proceder à realização dos testes genéticos, embora também se possa optar por adquirir o material necessário para realizar o teste na própria farmácia. A utilização de um laboratório externo pode levar a uma maior demora na obtenção dos resultados e, por isso, o tempo de resposta deve ser um ponto importante a ter em conta aquando da contratação do laboratório<sup>37</sup>. Nesse caso, embora a realização do teste em si seja da responsabilidade de um laboratório externo, os farmacêuticos têm de ter formação adequada relativamente à colheita das amostras, já que vão ser sempre estes os responsáveis por essa parte.

Após a definição de todos estes pontos, é necessário esclarecer de que forma é que vai ser feita a incorporação da farmacogenómica como novo serviço farmacêutico nas farmácias comunitárias. Uma das formas que tem sido estudada é a sua inclusão no serviço de *Medication Therapy Management (MTM)*<sup>39</sup>. Este serviço visa aumentar o conhecimento do doente sobre a sua medicação e melhorar a adesão e os resultados da terapêutica (que inclui a deteção e eliminação das reações adversas), englobando, para isso, 6 elementos essenciais: registo da medicação (de prescrição médica e de automedicação), revisão da medicação, realização de um plano de ação, intervenção, documentação e *follow-up*<sup>40</sup>. Este serviço é executado junto do próprio doente, através da realização de uma entrevista em que é feita a recolha de informação

pertinente para identificar potenciais problemas existentes com a medicação<sup>39</sup>. Durante o MTM, o farmacêutico vai construir um plano de ação onde estão incluídas medidas relativas ao estilo de vida do doente, que podem melhorar o seu estado de saúde geral, e também medidas relativas à própria medicação<sup>39,40</sup>.

Ao incorporar a farmacogenómica no serviço de MTM, o farmacêutico pode identificar, durante a realização da entrevista ao doente, medicamentos que possam estar a ser alvo de alterações no seu efeito terapêutico/tóxico devido a polimorfismos genéticos<sup>41</sup>. Desta forma ele tem autonomia para realizar o teste genético necessário para identificar o genótipo do doente e, com base no resultado obtido, sugerir as alterações necessárias para obter o melhor resultado terapêutico, podendo estas alterações passar por sugerir a suspensão da terapêutica, alteração do fármaco utilizado ou, simplesmente, fazer uma alteração da dose administrada<sup>41</sup>. No entanto, o farmacêutico não tem autonomia suficiente para fazer estas alterações sozinho, devendo sugeri-las ao médico assistente, sendo necessário um estreito contacto entre o farmacêutico e o médico para que haja, de facto, uma otimização da terapêutica<sup>41</sup>.

Todos estes pontos devem ser claramente definidos pelas farmácias antes de iniciar um serviço de farmacogenómica, para que, posteriormente, a sua implementação decorra da forma mais célere possível. A sua adição ao serviço de MTM parece ser o método mais óbvio de o fazer, já que este serviço farmacêutico é muito direcionado para a garantia de uma terapêutica com a maior eficácia e com o menor número de efeitos adversos, sendo estes também os objetivos da farmacogenómica.



**Figura 1** – Diagrama orientativo dos processos necessários para implementar um serviço de farmacogenómica numa farmácia comunitária.

## 4.2 Farmácia Hospitalar

A aplicação da farmacogenómica a nível hospitalar é bastante diferente da farmácia comunitária, particularmente pela grande variedade de fármacos que aí são prescritos, incluindo muitos dos que podem ser cedidos em farmácia comunitária, mas também muitos outros de uso e cedência exclusiva a nível hospitalar, incluindo antineoplásicos e antirretrovirais. Além disso, há um maior contacto entre médico e farmacêutico, podendo aqui o pedido do teste ser feito pelo médico, o farmacêutico realiza e interpreta o teste, reportando-o ao médico de uma forma mais simples e rápida<sup>42</sup>.

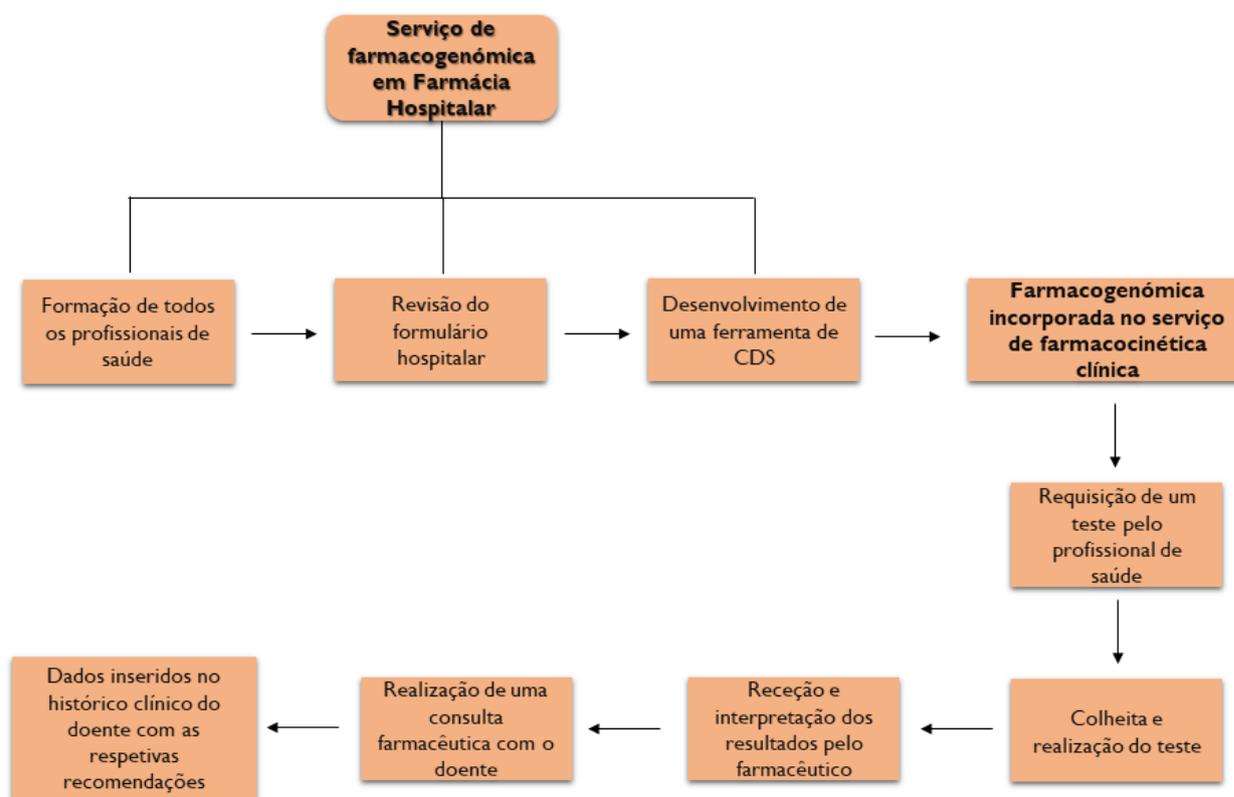
Existem exemplos de vários hospitais onde já foram implementados serviços de farmacogenómica, principalmente nos Estados Unidos da América. No *St Jude Children's Research Hospital*, foi desenvolvido um serviço de farmacogenómica clínica, sob responsabilidade de farmacêuticos hospitalares<sup>42</sup>. Este foi criado com base no serviço de

farmacocinética já existente naquele hospital, tendo sido mais direcionado para doentes oncológicos<sup>42</sup>. Esta associação entre os dois serviços faz sentido, já que os testes genéticos permitem fazer ajustes nas doses a administrar de forma a evitar efeitos adversos ou ineficácia terapêutica<sup>42</sup>.

O primeiro passo para a implementação do serviço de farmacogenómica consiste em dar formação adequada a todos os farmacêuticos e outros profissionais de saúde que pudessem vir a fazer parte do projeto<sup>42</sup>. Posteriormente, deve ser feita uma revisão do formulário hospitalar para identificar fármacos passíveis de serem afetados por polimorfismos genéticos; deste modo, definiram-se os fármacos para os quais é importante ter informação sobre o genótipo antes de iniciar a terapêutica<sup>42</sup>. A contratação dos serviços de um laboratório externo de referência é comum, demorando em média onze dias para fazer a análise e reportar o resultado<sup>42</sup>. Isto resulta num período de tempo muito longo para aguardar o resultado se estivermos a aplicar o modelo reativo, em que a pessoa inicia a terapêutica e fica a aguardar<sup>42</sup>. Por esta razão, optou-se por tentar adotar o modelo preemptivo, e começar a realizar os testes em grupos de pessoas que provavelmente, num futuro próximo, iriam iniciar terapêutica com os fármacos de interesse<sup>42</sup>. Neste serviço os testes genéticos podem ser requisitados por vários profissionais de saúde, incluindo o farmacêutico<sup>42</sup>. Contudo, este último é o responsável pela receção e interpretação dos resultados, sendo depois realizada uma consulta que demora em média 20 minutos; no entanto, o farmacêutico gasta um total de duas horas entre interpretação do resultado do teste e realização da consulta, dependendo este tempo, também, da complexidade do resultado<sup>42</sup>. O resultado obtido através do teste sobre o genótipo das enzimas metabólicas do doente é posteriormente reportado a quem fez o pedido do teste juntamente com as recomendações necessárias e é também inserido no histórico eletrónico do doente sob a forma de consulta farmacêutica e como entrada codificada para funcionar como CDS<sup>42</sup>. Assim, de cada vez que um médico prescrever um medicamento que seja influenciado pelo genótipo em questão, é emitido um aviso, que indica o que pode acontecer caso o medicamento seja prescrito e que o médico deve contactar um farmacêutico para que este lhe indique quais as alterações terapêuticas mais adequadas àquele genótipo<sup>42</sup>.

O *St Jude Children's Research Hospital* é, assim, um exemplo de um caso de sucesso na implementação da farmacogenómica no contexto hospitalar. Nos hospitais lida-se frequentemente com fármacos com margens terapêuticas mais estreitas e com efeitos adversos mais severos, muitos deles necessitando de monitorização clínica da terapêutica, como é o caso dos antineoplásicos e dos antirretrovirais. Nestes casos, a farmacogenómica

torna-se uma mais valia, podendo ser associada à farmacocinética clínica de forma a poder fornecer uma terapêutica com a maior segurança e eficácia a todos os doentes.



**Figura 2** – Diagrama orientativo dos processos necessários para a implementação de um serviço de farmacogenómica numa farmácia hospitalar.

## 5. Barreiras à implementação da farmacogenómica em farmácia comunitária e farmácia hospitalar

Embora toda a comunidade científica reconheça a farmacogenómica como uma ferramenta essencial à promoção da saúde individual, a sua implementação encontra-se muito aquém daquilo que é necessário. Esta lentidão na sua implementação é muito em parte devido às barreiras que têm vindo a ser encontradas, as quais necessitam ser minimizadas por forma a que a farmacogenómica seja mais um serviço acessível a todos.

As principais barreiras, encontradas por várias equipas a nível mundial que têm trabalhado no ramo da farmacogenómica, pertencem a quatro grupos distintos: científicas, educacionais, económicas e ELSI (*ethical, legal and social implications*)<sup>43</sup>.

As barreiras científicas são as mais comumente encontradas na temática da farmacogenómica, mas, com o desenvolvimento científico constante, estas são as que podem ser mais facilmente eliminadas<sup>43,44</sup>. A barreira mais significativa consiste na credibilidade dos

testes genéticos, uma vez que existe a questão se há ou não um benefício real decorrente da realização destes testes<sup>43</sup>. Para acabar com estas dúvidas é necessária a construção de evidência científica que venha suportar a utilização da farmacogenómica<sup>43,44</sup>. A comunidade científica tem vindo a trabalhar nesse sentido, no entanto ainda sem grande sucesso. São necessários ensaios clínicos randomizados controlados para gerar a evidência necessária, no entanto são poucos os que têm vindo a ser realizados, resultando em evidência científica escassa, não confirmando a utilidade clínica destes testes<sup>43</sup>. Esta apresenta-se como a principal barreira científica que leva à não utilização da farmacogenómica. No entanto, quando os profissionais de saúde decidem de facto utilizar a farmacogenómica de forma a ajudar à sua decisão clínica, encontram outras barreiras de carácter científico: a disponibilidade do teste necessário no hospital/farmácia e o seu custo<sup>43</sup>. Em breve estas serão barreiras facilmente transponíveis já que está a ocorrer um rápido desenvolvimento de novas tecnologias e novos kits para fazer este tipo de testes<sup>43</sup>.

Relativamente às barreiras educacionais, estas são reportadas pela maioria dos profissionais de saúde, incluindo farmacêuticos, que afirmam ter falta de confiança nos seus conhecimentos sobre farmacogenómica para a aplicarem na sua prática diária. Muitas oportunidades de melhorar a prestação de cuidados de saúde a vários doentes são perdidas devido à falta de prática que a maioria dos profissionais de saúde tem nesta área e devido à dificuldade em transformar resultados de testes genéticos em ações efetivas na terapêutica<sup>43</sup>. Assim, a barreira educacional é a que mais pesa para o não desenvolvimento da farmacogenómica na maioria dos países<sup>9</sup>. Os farmacêuticos reconhecem a utilidade que esta pode ter na melhoria da terapêutica medicamentosa dos doentes, no entanto consideram não ter conhecimentos suficientes para a aplicar. Nos Estados Unidos da América (EUA), onde 92% das Faculdades de Farmácia já têm unidades curriculares de farmacogenómica incluídas no seu plano de estudos, só 17% dos farmacêuticos a exercer consideram ter um conhecimento “excelente”, “muito bom” ou “bom” sobre esta temática<sup>9</sup>. É cada vez mais necessário que a farmacogenómica seja incluída no percurso académico dos farmacêuticos e também de outros profissionais de saúde desde muito cedo, não só através de aulas teóricas, mas essencialmente através de aulas práticas em que os alunos podem, de facto, aplicar os seus conhecimentos como se fosse em contexto real<sup>9</sup>.

Além da necessidade de educar os profissionais de saúde nesta área durante a sua formação académica básica, é também importante que seja feita a sua formação contínua durante o exercer da profissão. A maioria das instituições onde a farmacogenómica já está implementada tem criado formas de divulgar informação relativa a esta temática pelos

profissionais de saúde e pelos próprios doentes, através de material informativo como vídeos ou panfletos<sup>43</sup>. Para os profissionais de saúde o esforço feito para tentar preencher todas as lacunas de conhecimento tem sido maior, tendo sido criadas ferramentas de apoio à decisão clínica, que ajudam o médico durante o ato de prescrição<sup>43</sup>. Estas ferramentas incorporam os resultados dos testes genéticos com parâmetros bioquímicos e outro tipo de informação presente no historial do doente, permitindo ao médico visualizar o panorama geral do doente para poder incorporar a informação genética da melhor forma possível e melhorar o seu processo de decisão clínica<sup>45</sup>.

As barreiras económicas são as mais difíceis de transpor, sendo as que podem vir a demorar mais tempo a ser ultrapassadas<sup>43</sup>. Estudos têm demonstrado que tanto as seguradoras como o próprio serviço nacional de saúde se mostram muito relutantes quanto à possibilidade de haver reembolso, ou seja, as várias entidades não estão dispostas a pagar por estes serviços<sup>43</sup>. Esta resistência à implementação é devida à falta de evidência científica clara que comprove os benefícios da realização deste tipo de testes<sup>43</sup>. É necessário demonstrar que existem inúmeros benefícios decorrentes da implementação da farmacogenómica para alguns fármacos existentes no mercado e que esta pode reduzir significativamente os custos resultantes da existência de reações adversas ou falta de eficácia do tratamento, que ocorrem devido a implicações farmacogenómicas<sup>43</sup>. Enquanto não houver uma política clara de reembolso para este tipo de testes, os médicos vão abster-se de prescrevê-los para não ser um grande encargo monetário para os doentes e a farmacogenómica vai continuar como uma realidade estagnada<sup>46</sup>.

Por fim, as barreiras ELSI abordam os problemas éticos, sociais e legais inerentes à implementação da farmacogenómica, que variam muito de país para país, já que dependem das leis que estão em vigor em cada um deles<sup>43</sup>. Com a realização de testes genéticos, estamos a trabalhar com informação privada dos doentes; as pessoas estão a ficar cada vez mais conscientes do significado e impacto que esta informação pode ter e, por isso, mostram-se receosas face à possibilidade de poder ocorrer a partilha/venda dos seus dados genéticos a terceiros<sup>43</sup>. A partilha da informação obtida através deste tipo de testes pode dar origem a discriminação racial/pessoal por parte de empregadores ou companhias de seguros de saúde, sendo por isso necessária a criação de leis claras que garantam a confidencialidade de toda a informação<sup>43,47</sup>. Idealmente estas leis deviam ser universais, mas, por enquanto, cada país deve ir criando as suas políticas de privacidade com base noutras leis já existentes<sup>43</sup>. Outro problema ético levantado pela implementação da farmacogenómica reside no facto de poderem ocorrer descobertas acidentais que não estavam a ser pesquisadas durante a

realização do teste, sendo que a maioria dos profissionais de saúde não sabe como proceder quando confrontados com este tipo de descobertas<sup>43,47</sup>. Para colmatar este problema, todos os doentes devem definir, através da assinatura de um consentimento informado, se querem ou não tomar conhecimento deste tipo de informações, que podem também ter influência nos familiares mais próximos<sup>43</sup>.

Com todos os benefícios que a farmacogenómica pode trazer, quer ao nível da melhoria da qualidade e eficácia dos medicamentos, quer pela redução dos custos com ensaios clínicos e com a própria terapêutica medicamentosa, é do interesse de todos os investigadores, profissionais de saúde e governos que esta seja implementada devendo, para isso, unir esforços para ultrapassar todas as barreiras mencionadas anteriormente, de forma a que a farmacogenómica faça parte de todos os serviços de saúde a nível mundial.

## **5.1 Formação de Farmacêuticos especialistas em farmacogenómica**

Na tentativa de ultrapassar a barreira educacional, vários estudos têm vindo a ser desenvolvidos para perceber como é que a farmacogenómica pode ser inserida no currículo dos estudantes farmacêuticos e qual o impacto dessa introdução na perceção que estes têm sobre farmacogenómica. Um dos programas foi desenvolvido na *UNC Eshelman School of Pharmacy*, através de um curso com duração de quinze semanas<sup>9</sup>. Durante este período foram feitas apresentações sobre farmacogenómica, que incluíram vários temas: o que é a farmacogenómica, a sua importância na farmacoterapia, como é que ela pode ser usada para melhorar a terapêutica e exemplos de algoritmos utilizados com base no resultado de testes genéticos<sup>9</sup>. Também foram apresentados vídeos que ajudavam a compreender metodologias básicas utilizadas nos testes genéticos e que demonstravam como fazer a recolha de amostras para a realização dos mesmos<sup>9</sup>. Além disto, numa fase mais avançada do curso também foi feita a resolução de casos clínicos fictícios, tendo sido posteriormente expostos a casos clínicos reais, de forma a explorar as suas competências práticas<sup>9</sup>. Foi também disponibilizada aos alunos a possibilidade de realizarem um teste genético do *23andMe*<sup>®</sup>, para avaliar qual a influência que a utilização pessoal de testes genéticos pode ter na sua recomendação no futuro, como profissionais de saúde<sup>9</sup>.

Por forma a avaliar a influência desta intervenção na perceção dos alunos sobre farmacogenómica, foram realizados dois questionários durante o curso. Um dos questionários foi aplicado no início, de forma a perceber qual era a opinião dos alunos relativamente a esta temática antes de qualquer tipo de formação, e para poder avaliar qual o impacto que toda a

intervenção tinha na perceção dos alunos, já que o segundo questionário foi realizado no final de todas as ações formativas<sup>9</sup>. Os questionários incluíram perguntas sobre a influência da farmacogenómica na terapêutica medicamentosa, sobre a capacidade que tinham para a interpretação de testes genéticos, sobre a capacidade de utilizar as várias *guidelines* existentes, a probabilidade de virem a recomendar testes genéticos aos seus doentes no futuro, entre outras<sup>9</sup>.

Os resultados obtidos através dos dois questionários realizados permitem concluir que, em geral, este tipo de ações de formação nos estudantes farmacêuticos aumenta de forma significativa o seu conhecimento em farmacogenómica e a sua crença na utilidade desta nova ferramenta na terapêutica medicamentosa<sup>9</sup>. Comparando as respostas ao questionário antes e depois das intervenções verifica-se que, após as intervenções, aumentou o número de alunos que recomendaria um teste genético a um doente, aumentou a confiança dos estudantes em utilizar a farmacogenómica para fazer otimização da farmacoterapia, também aumentou a quantidade de alunos que acredita que a farmacogenómica vai desempenhar um papel importante no seu futuro como farmacêuticos, assim como a capacidade dos estudantes em utilizar as várias fontes bibliográficas necessárias à implementação da farmacogenómica (por exemplo, as *guidelines*), também aumentou a capacidade de identificar áreas terapêuticas onde a farmacogenómica desempenha um papel importante e a confiança dos alunos em interpretar resultados de testes genéticos<sup>9</sup>.

À medida que os testes genéticos ficam mais disponíveis a todos os doentes, aumenta a oportunidade de os farmacêuticos aplicarem a farmacogenómica, quer na farmácia comunitária (como extensão do serviço de MTM), quer na farmácia hospitalar. Em Portugal, a maioria das Faculdades de Farmácia públicas ainda não têm a farmacogenómica como unidade curricular obrigatória<sup>48-52</sup>. De acordo com os resultados deste estudo, há uma necessidade crescente de a incorporar no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas para que os futuros farmacêuticos aumentem os seus conhecimentos nesta área e para que estejam preparados para quando a farmacogenómica se tornar numa realidade recorrente em Portugal.

## **5.2 Avaliação farmacoeconómica**

Hoje em dia, com a crise económica mundial, os governos tentam reduzir os custos na área da saúde ao máximo, nomeadamente no que diz respeito aos medicamentos. É importante que isto seja feito, mas de forma a que os doentes não sejam prejudicados, já que

nem sempre a alternativa mais económica é a mais benéfica para o doente. Tendo como base esta premissa, surgiram as avaliações farmacoeconómicas, que permitem avaliar as terapêuticas medicamentosas (e outros serviços associados a estas) relativamente ao seu custo, mas tendo também em conta os resultados clínicos e humanísticos<sup>53</sup>. Estes tipos de avaliações permitem determinar quais as terapêuticas/serviços cuja utilização vai ser beneficiada. Assim, torna-se essencial realizar avaliações farmacoeconómicas da farmacogenómica para analisar, não só a eficácia da sua utilização, mas também o seu custo-benefício e custo-efetividade, de forma a que fique clara a importância que esta pode desempenhar nos serviços de saúde de todo o mundo e para que sejam ultrapassadas as barreiras económicas<sup>54</sup>.

Os estudos farmacoeconómicos nesta área são ainda escassos, já que não existe muita evidência da utilidade clínica da realização dos testes genéticos ou, pelo menos, esta não existe para todas as variantes genéticas em todos os testes<sup>54</sup>. Estes tipos de avaliações são difíceis de executar no contexto da farmacogenómica pois a sensibilidade e especificidade dos testes podem variar entre diferentes etnias ou diferentes genótipos, assim como existem diferenças consideráveis no custo dos testes entre países<sup>54</sup>.

Ainda assim, nos últimos anos, tem aumentado progressivamente o número de estudos publicados. Em 2014 foi feita uma avaliação farmacoeconómica através de uma revisão sistemática da literatura publicada entre 2000 e 2014, tendo sido incluídos nesta um total de 80 estudos<sup>54</sup>. Dentro destes foi possível encontrar diferentes tipos de análises económicas, como a análise custo-utilidade, custo-efetividade e custo-benefício, tendo a primeira sido a mais frequentemente encontrada, particularmente nos últimos anos. Para a realização deste estudo foi também observado o preço dos testes, verificando-se uma grande diferença de preço entre os vários estudos, o que pode ser explicado pelo avanço tecnológico que ocorreu ao longo dos anos, que torna estes testes mais baratos, com tendência a diminuir ainda mais o preço no futuro<sup>54</sup>.

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão veio a tirar conclusões favoráveis à farmacogenómica, tendo-a como sendo custo-efetiva. No entanto, estas conclusões foram ambíguas, já que a maioria dos estudos recentes incluídos nesta revisão não avaliaram o valor intrínseco de um teste genético, mas sim um cenário envolvendo vários testes<sup>54</sup>. Embora este tipo de estudos seja importante para avaliar a relevância da farmacoterapia personalizada, estes não nos permitem tirar conclusões reais sobre o custo-efetividade da farmacogenómica<sup>54</sup>. Outro fator que levou a diferentes conclusões nos vários estudos foi a variação genética

existente entre diferentes populações, tendo havido estudos que consideraram determinados testes genéticos como custo-efetivos para algumas populações ou patologias específicas<sup>54</sup>.

Nesta revisão sistemática foram encontradas várias limitações inerentes a este tipo de estudos farmacoeconómicos. Uma delas reside no facto de existirem empresas que os patrocinam e que, na maior parte das vezes, eram indústrias farmacêuticas, tendo nestes casos, a conclusão sido favorável<sup>54</sup>. Os poucos estudos que foram patrocinados por academias, governos ou outro tipo de empresas, tiveram, na maior parte das vezes, diferentes conclusões, não tão favoráveis para a farmacogenómica<sup>54</sup>. Isto demonstra a existência de viés neste tipo de estudos, que não estão relacionados com a qualidade da investigação, mas sim com o favorecimento de determinado teste em relação ao comparador<sup>54</sup>.

Como exemplo de um estudo que avalia a farmacogenómica numa patologia específica, temos um artigo de Maciel *et al.*<sup>55</sup> que avaliou o impacto económico da farmacogenómica aplicada ao tratamento da depressão, já que, como foi referido na secção 2, tanto os inibidores seletivos da recaptção da serotonina como os antidepressivos tricíclicos são afetados por polimorfismos genéticos no CYP450<sup>2</sup>. A depressão é uma doença com elevada prevalência, baixas taxas de resposta ao tratamento, com grandes encargos para o próprio doente, médicos e sociedade<sup>55</sup>. Nesta avaliação farmacoeconómica conseguiram calcular-se ganhos de 5962\$ por doente anualmente<sup>55</sup>. Descontando o valor do teste genético (2000\$), conseguimos auferir uma poupança de 3962\$ por pessoa, por ano<sup>55</sup>. Além disso, também se verificou uma redução de 1,21 dias de incapacidade para trabalho num mês, o que resulta numa poupança de 121,13\$ por pessoa em cada mês, o que se traduz em ganhos anuais de 1453,56\$<sup>55</sup>. Assim, este estudo demonstra que a aplicação da farmacogenómica na depressão pode ser bastante benéfica, permitindo uma grande poupança por cada doente testado geneticamente, apresentando-se como uma alternativa custo-efetiva<sup>55</sup>.

Pela análise dos estudos farmacoeconómicos que têm vindo a ser publicados nos últimos anos, a farmacogenómica tem-se mostrado como vantajosa, colocando a medicina personalizada como uma alternativa custo-efetiva. No entanto, torna-se imperativa a realização de mais estudos farmacoeconómicos nesta área, particularmente estudos que avaliem a utilização da farmacogenómica na farmácia comunitária, para determinar os benefícios que esta pode trazer à farmacoterapia, por redução de efeitos adversos, aumento da eficácia da terapêutica e redução dos custos.

### 5.3 Willingness to pay

Além da validação da comunidade científica através de avaliações farmacoeconómicas, é também importante que a farmacogenómica tenha a aprovação dos doentes, que serão os principais beneficiários desta nova forma de personalizar a terapêutica. Torna-se, por isso, necessário realizar estudos que avaliem as perceções, crenças e conhecimentos dos doentes face à farmacogenómica.

Neste contexto, em 2016 foi realizado um estudo por Gibson *et al.*<sup>56</sup> com o objetivo de determinar o conhecimento, interesse e *willingness to pay* dos doentes em relação à farmacogenómica e à sua aplicação em farmácia comunitária. Para a realização deste estudo foi construído um questionário *online* constituído por 19 questões de resposta anónima que avaliava 4 áreas distintas: o conhecimento do doente sobre farmacogenómica, o seu interesse nos testes, a *willingness to pay* e avaliava também os dados demográficos<sup>56</sup>.

Relativamente ao conhecimento dos doentes sobre farmacogenómica, só 11% consideraram estar bastante familiarizados com termos como “farmacogenómica”, “teste genético” e “medicina personalizada”, o que demonstra que a maioria dos doentes não possui o mínimo dos conhecimentos sobre farmacogenómica, o que pode ser preocupante já que a familiaridade do doente com um determinado tópico está diretamente relacionada com a sua compreensão e conhecimento sobre o mesmo<sup>56</sup>.

Os doentes inseridos no estudo foram informados sobre a forma de funcionamento do serviço de farmacogenómica implementado naquela farmácia tendo, posteriormente, sido questionados sobre o seu interesse em utilizar esse serviço. Aproximadamente 81% dos doentes, mostrou-se interessado em usufruir do serviço descrito<sup>56</sup>. Os doentes também foram questionados sobre se consideravam que a sua medicação habitual poderia ser afetada por fatores genéticos, ao qual 44% respondeu que “sim”, 11% respondeu “não” e os restantes 44% responderam não ter a certeza<sup>56</sup>. Quando questionados sobre se utilizariam esse tipo de serviço farmacêutico se tivessem conhecimento que a sua medicação era afetada pela farmacogenómica, 74% dos doentes usaria com grande probabilidade<sup>56</sup>.

No entanto, é importante perceber quanto é que os doentes estão dispostos a pagar por este tipo de serviço, já que atualmente grande parte dos testes ainda tem um preço relativamente elevado e ainda não há previsão da existência de comparticipação por parte do estado ou das seguradoras. Este facto é, atualmente, um dos maiores obstáculos para a implementação do serviço de farmacogenómica nas farmácias e foi já avaliado em vários cenários<sup>56</sup>. Assim, se o teste fosse totalmente comparticipado, sem nenhum encargo para o

doente, a grande maioria (84%) iria realizar testes genéticos com elevada probabilidade<sup>56</sup>. Na impossibilidade de obter o teste de forma gratuita, foi avaliado o valor que os doentes estariam dispostos a pagar, estando 19% disponíveis para pagar entre 40-59\$ e outros 19% entre 60-79\$, sendo estes os intervalos mais relevantes, já que os testes disponíveis naquela farmácia rondavam estes valores<sup>56</sup>.

Face ao exposto, embora as pessoas demonstrem interesse e disponibilidade para pagar por testes genéticos, isto não se traduz na realidade, sendo rara a utilização de um destes testes na farmácia em questão<sup>56</sup>. O facto de, em teoria, os doentes estarem dispostos a pagar 40\$ por um teste, mas não o fazerem quando são confrontadas com a oferta, é indicativo da perceção da utilidade e benefícios da realização de testes genéticos por parte dos doentes, mas que, na maioria dos casos, por não sentirem fisicamente os efeitos que a farmacogenómica tem na sua saúde, não sentem a necessidade de realizar estes testes<sup>56</sup>.

Assim, apesar da farmacogenómica ser um tema bastante comum e conhecido pelos profissionais de saúde, o mesmo não se verifica para os doentes, o que demonstra a necessidade crescente que existe de promover a educação dos doentes nestas áreas (embora possa ser difícil devido à terminologia bastante científica que envolve a farmacogenómica) para que estes possam valorizar este tipo de serviços e para que a sua adição como um novo serviço farmacêutico nas farmácias comunitárias possa ser viável<sup>56</sup>.

## 6. Conclusão

O paradigma da prestação de cuidados de saúde está a sofrer uma mudança significativa, estando, hoje em dia, os dados genéticos dos doentes a ser utilizados em associação com outras informações pertinentes, como a idade, sexo, patologias pré-existentes, medicação concomitante, entre outros, por forma a melhorar a assistência prestada. Dentro deste novo paradigma surgiu a farmacogenómica, uma nova ciência que faz uso dos dados genéticos para otimizar a terapêutica medicamentosa.

Hoje em dia, a farmacogenómica já está a ser aplicada em farmácias dos EUA e tem vindo a mostrar-se como uma mais valia face aos vários fármacos que já se sabe que são caracterizados por implicações farmacogenómicas. Existem já exemplos da sua implementação tanto a nível Hospitalar, como nas Farmácias Comunitárias, locais onde a farmacogenómica tem vindo a demonstrar inúmeros benefícios, quer pela melhoria dos resultados da terapêutica (por diminuição dos efeitos adversos e aumento da eficácia) como pela redução dos custos associados.

Em Portugal, assim como na maioria dos países, a implementação da farmacogenómica está muito aquém do que é necessário, existindo várias barreiras que impedem a sua globalização, nomeadamente as educacionais - pela falta de formação adequada dos profissionais de saúde - científicas - pela falta de evidência que comprove o seu custo-benefício - económicas - devido ao preço elevado dos testes, em conjunto com a inexistência de políticas de reembolso - e éticas - já que, com a realização destes testes, obtém-se informação privada e sensível sobre os doentes. Todas elas precisam ser ultrapassadas para o bem do doente e para a individualização do seu regime posológico, sendo para isso necessário que investigadores, profissionais de saúde e governos trabalhem em conjunto com o mesmo objetivo.

Dentro de todos os profissionais de saúde, o farmacêutico pode vir a desempenhar um papel preponderante na implementação da farmacogenómica, como foi demonstrado ao longo desta monografia. Como especialista do medicamento, com todo o conhecimento que possui e capacidade de aconselhamento farmacêutico, o Farmacêutico posiciona-se como um dos profissionais de saúde com melhor preparação para vir a utilizar esta nova ferramenta.

O futuro da profissão farmacêutica pode, assim, passar pela farmacogenómica tanto na Farmácia Hospitalar, como na Farmácia Comunitária, sendo esta uma oportunidade que os farmacêuticos devem aproveitar, como uma nova forma de prestar cuidados de saúde diferenciados e de qualidade à população, sempre com o objetivo de fornecer uma terapêutica medicamentosa com os mais elevados padrões de qualidade, segurança e eficácia.

## 7. Bibliografia

1. RELLING, M.V., EVANS, W.E. - **Pharmacogenomics in the clinic.** Nature, 526 (2015) 343-350.
2. ABUBAKAR, A., BENTLEY, O. - **Precision medicine and pharmacogenomics in community and primary care settings.** Pharmacy Today, 24, 2 (2018) 55-68.
3. WEINSHILBOUM, R., WANG, L. - **Pharmacogenomics: precision medicine and drug response.** Mayo Clin Proc, 92, 11 (2017) 1711-1722.
4. RAO, U.S., MAYHEW, S.L., RAO, P.S. - **Strategies for implementation of an effective pharmacogenomics program in pharmacy education.** Pharmacogenomics, 16, 8 (2015) 905-911.
5. KLEIN, M.E., PARVEZ, M.M., SHIN, J.G. - **Clinical implementation of Pharmacogenomics for personalized precision medicine: barriers and solutions.** J Pharm Sci, 106, 9 (2017) 2368-2379.
6. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Guideline on good pharmacogenomic practice.** 2018. [Acedido a 10 de fevereiro de 2019]. Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacogenomic-practice-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacogenomic-practice-first-version_en.pdf)
7. CHANG, M.T., MCCARTHY, J.J. - **Clinical application of pharmacogenetics: focusing on practical issues.** Pharmacogenomics, 16, 15 (2015), 1733-1741.
8. AHMED, S., ZHOU, Z., ZHOU, J., CHEN, S.Q. - **Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: relevance to precision medicine.** Genomics, Proteomics and Bioinformatics, 14, 5 (2016) 298-313.
9. FRICK A., BENTON, C., SUZUKI, O., DONG, O., HOWARD, R., EL-SABAE, H., SILTSHIRE, T. - **Implementing clinical pharmacogenomics in the classroom: student pharmacist impressions of an educational intervention including personal genotyping.** Pharmacy, 6, 4 (2018).
10. US. FDA - **Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling.** (2019). [Acedido a 1 de abril de 2019]. Disponível na internet: <https://www.fda.gov/drugs/science-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>
11. SIMÕES, S., PEDRO, A. - **A importância da farmacogenómica.** ROF, 103 (2012) 1-2.

12. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH - **What is pharmacogenomics?** [Acedido a 14 de março de 2019]. Disponível na internet: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genomicresearch/pharmacogenomics>
13. BISHOP, J.R., - **Pharmacogenetics**. In: Handbook of Clinical Neurology, 147 (2018) 59-73.
14. PREISSNER, S.C., HOFFMAN, M.F., PREISSNER, R., DUNKEL, M., GEWIESS, A., PREISSNER, S. - **Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy**. PLOS one, 8, 12 (2018).
15. MANIKANDAN, P., NAGINI, S. - **Cytochrome P450 structure, function and clinical significance: a review**. Curr Drug Targets, 19,1 (2018) 38-54.
16. HICKS, J.K., SANGKUHL, K., SWEN, J.J., ELLINGRID, V.L., MULLER, D.J.M., SHIMODA, K., BISHOP, J.R., KHARASCH, E.D., SKAAR, T.C., GAEDIGK, A., DUNNENBERGER, H.M., KLEIN, T.E., CAUDLE, K.E., STINGI, J.C. - **Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update**. Clin Pharmacol Ther, 102, (2017) 37-44.
17. DEAN, L. - **Amitriptyline therapy and CYP2D6 and CYP2C19 genotype**. Medical Genetics Summaries, (2017). [Acedido em: 11 de abril de 2019]. Disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425165/>
18. HICKS, J.K., BISHOP, J.R., SANGKUHL, K., MULLER, D.J.M., JI, Y., LECKBAND, S.G., LEEDER, J.S. GRAHAM, R.L., CHIULLI, D.L., LLERENA, A., SKAAR, T.C., SCOTT, S.A., STINGI, J.C., KLEIN, T.E., CAUDLE, K.E., GAEDIGK, A. - **Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors**. Clin Pharmacol Ther, 98, 2 (2015) 127-134.
19. SCOTT, S.A., SANGKUHL, K., STEIN, C.M., HULOT, J-S., MEGA, J.L., RODEN, D.M., KLEIN, T.E., SABATINE, M.S., JOHNSON, J.A., SHULDINER, A.R. - **Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update**. Clin Pharmacol Ther, 94, 3 (2013), 317-323.

20. AMIN, A.M., CHIN, L.S., NOOR, D.A.M., KADER, M.A.S.K.A., HAY, Y.K., IBRAHIM, B. - **The personalization of clopidogrel antiplatelet therapy: the role of integrative pharmacogenetics and pharmacometabolomics.** *Cardiol Res Pract*, 2017 (2017) 1-17.
21. PHARMGKB - **Clopidogrel.** [Acedido a 20 de abril de 2019]. Disponível na internet: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA449053/overview>
22. PHARMGKB - **Warfarin.** [Acedido a 21 de abril de 2019]. Disponível na internet: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA451906>
23. LIMA, A.F., REIS, J., SERRANO, F., BORGES, A. - **Hipersensibilidade à varfarina: que abordagem?** *Acta Med Port*, 23 (2010) 727-730.
24. MA, Q., LU, A.Y.H. - **Pharmacogenetics, pharmacogenomics and individualized medicine.** *Pharm Rev*, 63, 2 (2011) 437-459.
25. JOHNSON, J.A., CAUDLE, K.E., GONG, L., WHIRL-CARRILLO, M., STEIN, C.M., SOCTTS, S.A., LEE, M.T., GAGE, B.F., KIMMEL, S.E., PERERA, M.A., ANDERSON, J.L., PIRMOHAMED, M., KLEIN, T.E., LIMDI, N.A., CAVALLARI, L.H., WADELIUS, M. - **Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 Update.** *Clin Pharmacol Ther*, 102, 3 (2017) 397-404.
26. DEAN, L. - **Carbamazepine therapy and HLA genotype.** *Medical Genetics Summaries*, (2012). [Acedido em: 12 de março de 2019]. Disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321445/>
27. CAUDLE, K.E., RETTIE, A.E., WHIRL-CARRILLO, M., SMITH, L.H., MINTZERS, S., LEE, M.T.M., KLEIN, T.E., CALLAGHAN, J.T. - **Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing.** *Clin Pharmacol Ther*, 96, 5 (2014) 542-548.
28. SIMPER, G.S., HÒ, G-G.T., CELIK, A.A., HUYTON, T., KUHN, J., KUNZE-SCHUMACHER, H., BLASCZYK, R., BADE-DODING, C. - **Carbamazepine-mediated adverse drug reactions: CBZ-10,11-epoxide but not carbamazepine induces the alteration of peptides presented by HLA-B\*15:02.** *J Immunol Res*, 2018 (2018), 1-12.
29. THORN, C.F., WHIRL-CARRILLO, M., LEEDER, J.S., KLEIN, T.E., ALTMAN, R.B. - **PharmGKB summary: phenytoin pathway, pharmacokinetics.** *Pharmacogenetics and genomics*, 22 (2012) 466-470.

30. LECKBAND, S.G., KELSOE, J.R., DUNNENBERGER, H.M., GEORGE, A.L., TRAN, E., BERGER, R., MULLER, D.J., WHIRL-CARRILLO, M., CAUDLE, K.E., PIRMOHAMED, M. - **Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing.** Clin Pharmacol Ther, 94, 3 (2013) 324-328.
31. **ASHP statement on the pharmacist's role in clinical pharmacogenomics.** Am J Health Syst Pharm, 72, 7 (2015) 79-81.
32. FRICK, A. BENTON, C.S., SCOLARO, K.L., MCLAUGHLIN, J.E., BRADLEY, C.L., SUZUKI, O.T., WANG, N.M., WILTSHIRE, T. - **Transitioning pharmacogenomics into the clinical setting: training future pharmacists.** Front Pharmacol, 7 (2016).
33. CAUDLE, K.E., GAMMAL, R.S., WHIRL-CARRILLO, M., HOFFMAN, J.M., RELLING M.V., KLEIN, T.E. - **Evidence and resources to implement Pharmacogenetic Knowledge for Precision Medicine.** Am J Health Syst Pharm, 73, 23 (2016) 1977-1985.
34. BANK, P.C.D., CAUDLE, K.E., SWEN, J.J., GAMMAL, R.S., WHIRL-CARRILLO, M., RELLING, M.V., GUCHELAAR, H.J. - **Comparison of the guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and the Dutch Pharmacogenetics Working Group.** Clin Pharmacol Ther, 103, 4 (2018) 599-618.
35. RELLING, M.V., KLEIN, T.E. - **CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the pharmacogenomics research network.** Clin Pharmacol Ther, 89, 3 (2011) 464-467.
36. DUNNENBERGER, H.M., CREWS, K.R., HOFFMAN, J.M., CAUDLE, K.E., BROECKEL, U., HOWARD, S.C., HUNKLER, R.J., KLEIN, T.E., EVANS, W.E., RELLING, M.V. - **Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five United States medical centers.** Annu Rev Pharmacol Toxicol, 55 (2015) 89-106.
37. ARWOOD, M.J., CHUMNUMWAT, S., CAVALLARI, L.H., NUTESCU, E.A., DUARTE, J.D. - **Implementing pharmacogenomics at your institution: establishment and overcoming implementation challenges.** Clin Transl Sci, 9, 5 (2016) 233-245.
38. RONCATO, R., CIN, L.D., MEZZALIRA, S., COMELLO, F., MATTIA, E., BIGNUCOLO, A., GIOLLO, L., D'ERRICO, S., GULOTTA, A., EMILI, L., CARBONE, V., GUARDASCIONE, M., FOLTRAN, L., TOFFOLI, G., CECCHIN, E. - **FARMAPRICE: a pharmacogenetic clinical decision support system for precise and cost-effective therapy.** Genes, 10, 4 (2019).

39. HAGA, S.B., MOADDEB, J., MILLS, R., PATEL, M., KRAUS, W., LAPOINTE, N.M.A - **Incorporation of pharmacogenetic testing into medication therapy management.** Pharmacogenomics, 16, 17 (2015) 1931-1941.
40. WEITENDORF, F., REYNOLDS, K.K., - **The pharmacist's perspective on pharmacogenetics implementation.** Clin Lab Med, 36, 3 (2016) 543-556.
41. OWEN, J.A. - **Integrating pharmacogenomics into pharmacy practice via medication therapy management.** J Am Pharm Assoc, 51, 6 (2011) 64-74.
42. CREWS, K.R., CROSS, S.J., MCCORMICK, J.N., BAKER, D.K., MOLINELLI, A.R., MULLINS, R., RELLING, M.V., HOFFMAN, J.M. - **Development and implementation of a pharmacist-managed clinical pharmacogenetics service.** Am J Health Syst Pharm, 68, 2 (2011) 143-150.
43. KLEIN, M.E., PARVEZ, M.M., SHIN, J-G. - **Clinical implementation of pharmacogenomics for personalized precision medicine: barriers and solutions.** J Pharm Sci, 106,9 (2017) 2368-2379.
44. GILLIS, N.K., INNOCENTI, F. - **Evidence required to demonstrate clinical utility of pharmacogenetic testing: the debate continues.** Clin Pharmacol Ther, 96, 6 (2014) 655-657.
45. HORGAN, D., JANSEN, M., LEYENS, L., LAL, J.A., SUDBRAK, R., HACKENITZ, E., BUBHOFF, U., BALLENSIEFEN, W., BRAND, A. - **An index of barriers for the implementation of personalized medicine and pharmacogenomics in Europe.** Public Health Genomics, 17 (2014) 287-298.
46. JOHNSON, J.A. - **Pharmacogenetics in clinical practice: how far have we come and where are we going?** Pharmacogenomics, 14, 7 (2013) 835-843.
47. SHOAB, M.M RAMEEZ, M.A.M., HUSSAIN, S.A., MADDADIN, M.M., MENEZES, R.G. - **Personalized medicine in a new genomic era: ethical and legal aspects.** Science and Engineering Ethics, 23,4 (2016) 1207-1212.
48. FFUP - **Mestrado integrado em ciências farmacêuticas: MICF - Plano oficial.** [Acedido a 29 de maio de 2019]. Disponível na internet: [https://sigarra.up.pt/ffup/pt/cur\\_geral.cur\\_planos\\_estudos\\_view?pv\\_plano\\_id=3554&pv\\_ano\\_lectivo=2018&pv\\_tipo\\_cur\\_sigla=&pv\\_origem=CUR](https://sigarra.up.pt/ffup/pt/cur_geral.cur_planos_estudos_view?pv_plano_id=3554&pv_ano_lectivo=2018&pv_tipo_cur_sigla=&pv_origem=CUR)

49. FFUL - **Mestrado integrado em ciências farmacêuticas: plano curricular (2019)**. [Acedido a 29 de maio de 2019]. Disponível na internet. <https://www.ff.ulisboa.pt/mestrado-integrado-em-ciencias-farmaceuticas/#1552913941346-b102cd1d-26fe>
50. UNIVERSIDADE DO ALGARVE - **Ciências farmacêuticas: plano de estudos**. [Acedido a 29 de maio de 2019]. Disponível na internet: <https://fct.ualg.pt/pt/curso/1488#undefined>
51. UNIVERSIDADE DE COIMBRA - **Mestrado integrado em ciências farmacêuticas: plano de estudos**. [Acedido a 29 de maio de 2019]. Disponível na internet: [https://apps.uc.pt/courses/PT/programme/1172/2019-2020?id\\_branch=19341](https://apps.uc.pt/courses/PT/programme/1172/2019-2020?id_branch=19341)
52. UNIVERSIDADE BEIRA INTERIOR - **Ciências farmacêuticas – M. Integrado: Plano de estudos [2019]**. [Acedido a 29 de maio de 2019]. Disponível na internet: <https://www.ubi.pt/PlanoDeEstudos/830/1596/2019>
53. TRASK, L. - **Pharmacoeconomics: principles, methods, and applications**. In: DIPIRO, J.T., TALBERT, R.L., YEE, G.C., MATZKE, G.R., WELLS, B.G., POSEY, L. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, New York: McGraw-Hill, 2011. [Acedido a 13 de abril de 2019]. Disponível na internet: <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=462&sectionid=41100767>.
54. BERM, E.J.J., LOOFF, M., WILFFERT, B., BOERSMA, C., ANNEMANS, L., VEGTER, S. BOVEN, J.F.M., POSTMA, M.J. - **Economic evaluations of pharmacogenetic and pharmacogenomic screening tests: a systematic review. Second update of the literature**. PLOS one, 11, 1 (2016).
55. MACIEL, A., CULLORS, A., LUKOWIAK, A.A., GARCES, J. - **Estimating cost savings of pharmacogenetic testing for depression in real-world clinical settings**. Neuropsychiatr Dis Treat, 8, 14 (2018) 225-230.
56. GIBSON, M.L., HOHMEIER, K.C., SMITH, C.T. - **Pharmacogenomics testing in a community pharmacy: patient perceptions and willingness-to-pay**. Pharmacogenomics, 18, 3 (2017) 227-233.

**Relatório de Estágio Curricular em  
Farmácia Comunitária**

## Lista de abreviaturas

<b>FM</b>	Farmácia Moura
<b>INFARMED</b>	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
<b>IVA</b>	Imposto sobre o valor acrescentado
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>MNSRM</b>	Medicamentos não sujeitos a receita médica
<b>MSRM</b>	Medicamentos sujeitos a receita médica
<b>PIC</b>	Preço impresso na cartonagem
<b>PIM</b>	Preparação individualizada da medicação
<b>PVP</b>	Preço de venda ao público
<b>SWOT</b>	<i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

## I. Introdução

O farmacêutico é o profissional de saúde cuja principal responsabilidade é garantir a saúde e bem-estar dos doentes e cidadãos em geral, através da promoção de uma terapêutica com a maior qualidade, segurança e eficácia<sup>1</sup>. No caso concreto do farmacêutico comunitário, este é, muitas vezes, o profissional de saúde que faz a interligação entre o doente e os cuidados de saúde básicos, estando apto não só para a dispensa de medicamentos, assim como para a automedicação, tudo isto com o aconselhamento farmacêutico devido. Como a maioria das pessoas deposita grande confiança neste profissional de saúde, o farmacêutico é, frequentemente, aquele a quem recorrem em primeiro lugar quando padecem de algum problema de saúde, o que demonstra a sua importância. Como tal, é essencial para os estudantes do mestrado integrado em ciências farmacêuticas (MICF) que ocorra um primeiro contacto com o contexto real de trabalho antes de terminar o mestrado, para que possam ter a oportunidade de adquirir experiência prática.

O meu estágio curricular decorreu na Farmácia Moura (FM), que se encontra sediada em Tondela, sendo uma das mais antigas do concelho. Localiza-se na Praça do Comércio, na zona mais antiga da cidade, sendo a maioria dos seus utentes fidelizados idosos, muitas vezes polimedicados. A direção técnica da farmácia está ao encargo do Dr. Jorge Moura. Da restante equipa fazem parte 2 farmacêuticos, Dr. Diogo Moura (o meu orientador de estágio) e Dra. Diana Oliveira, e 3 técnicos de farmácia. As instalações da farmácia foram recentemente remodeladas, estando agora com um aspeto mais moderno e renovado. São constituídas pelo local de atendimento ao público, com 4 balcões destinados ao atendimento e uma vasta área onde estão expostos os produtos de dermocosmética, puericultura, saúde oral, ortopedia e suplementos alimentares. Ainda no *front office* existem dois gabinetes reservados à realização de alguns dos serviços farmacêuticos prestados à população. No *back office* temos o armazém, uma zona destinada à receção e conferência de encomendas, um laboratório para a preparação de medicamentos manipulados e um quarto, utilizado durante o serviço permanente. Esta farmácia presta um serviço bastante diferenciado à população, sendo a sua principal preocupação a saúde e o bem-estar de todos os seus utentes.

O objetivo do presente relatório é fazer uma análise SWOT (do inglês *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities* e *Threats*) retrospectiva da frequência do estágio, aprendizagem teórica realizada em contexto prático e da adequação do plano de estudos do MICF à realidade profissional, destacando, para isso, os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças que identifiquei ao longo do estágio.

## **2. Análise SWOT**

### **2.1 Pontos Fortes**

#### **2.1.1 Organização do estágio**

A organização do estágio é um ponto de partida essencial para que este ocorra da melhor forma. O meu estágio foi constituído, essencialmente, por 2 fases: uma primeira mais limitada ao *back office* e uma segunda fase em que comecei a fazer o atendimento ao balcão de forma mais autónoma.

O facto de o estágio começar pelo *back office* tem inúmeras vantagens, sendo que existem várias tarefas realizadas a este nível que são essenciais para que o funcionamento diário da farmácia decorra da melhor forma. Embora estas tarefas pareçam simples, são de grande importância e permitiram que me fosse habituando ao funcionamento normal da farmácia e que fosse progressivamente ganhando confiança e autonomia no meu trabalho, tendo possibilitado uma correta preparação para que, posteriormente, pudesse realizar os atendimentos da forma mais célere possível.

#### **2.1.2 Sistema informático**

Na FM o sistema informático utilizado é o *Sifarma 2000*<sup>®</sup>, uma ferramenta de gestão e atendimento das farmácias comunitárias, desenvolvido para facilitar o dia-a-dia dos farmacêuticos<sup>2</sup>. Permite fazer o atendimento de utentes, gestão de encomendas e de produtos, gestão do receituário, conferir prazos de validade, gerir *stocks*, assim como fazer a gestão de utentes, permitindo a criação de fichas. Além disso também possui informação científica sobre quase todos os medicamentos e produtos de saúde, o que se mostrou particularmente útil numa fase inicial, quando ainda não estava totalmente familiarizada com alguns produtos. A FM também estava inserida num projeto piloto do novo *Sifarma*, estando disponível somente o módulo de atendimento. Este vai ser o sucessor do atual *Sifarma 2000*<sup>®</sup>, caracterizando-se por ser muito mais intuitivo e prático.

Como o *Sifarma 2000*<sup>®</sup> é utilizado por 90% das farmácias em Portugal<sup>2</sup>, torna-se uma mais valia ter realizado o meu estágio numa farmácia que utilize este programa, pois permitiu-me ganhar competências que, muito provavelmente, virei a utilizar no futuro.

### 2.1.3 Serviços farmacêuticos disponibilizados

De acordo com o Decreto-Lei n.º 307/2007, as farmácias podem prestar vários serviços farmacêuticos que promovam a saúde e o bem-estar dos seus utentes<sup>3</sup>. Neste sentido, nos últimos anos as farmácias têm evoluído muito, deixando de ser simples locais de venda de medicamentos, forma como muitos utentes viam as farmácias no passado. A FM tem à disposição dos seus utentes alguns serviços farmacêuticos: medição de parâmetros biológicos, administração de injetáveis e preparação individualizada da medicação (PIM).

Os parâmetros biológicos medidos na farmácia são a glicémia, o perfil lipídico e a tensão arterial. Os utentes requisitam este tipo de serviços maioritariamente para fazer o controlo de patologias como a diabetes, hipertensão arterial e dislipidemia. Durante os atendimentos cheguei a recorrer a este serviço devido à sintomatologia apresentada pelo utente que podia ser provocada por alguma alteração nestes parâmetros. Este serviço articula-se completamente com o aconselhamento farmacêutico sendo que, como é feito num gabinete à parte, permite aos utentes falar mais abertamente sobre a sintomatologia que apresentam ou as dificuldades que têm em normalizar os seus parâmetros biológicos, o que dá oportunidade ao farmacêutico de indicar/reforçar algumas medidas não farmacológicas e melhorar, assim, a prestação de cuidados de saúde.

A administração de injetáveis é feita pelos farmacêuticos devidamente habilitados. Na maior parte das vezes as pessoas eram informadas da existência deste serviço durante a compra dos medicamentos, sendo esclarecidas sobre o custo do mesmo e com posterior agendamento das datas com o farmacêutico.

A PIM é um serviço em que se procede à organização das formas farmacêuticas sólidas para uso oral, de acordo com a posologia prescrita, num dispositivo de vários compartimentos<sup>4</sup> para facilitar a toma da medicação por parte dos doentes e melhorar a adesão à terapêutica. A preparação dos dispositivos é realizada num local específico onde estão armazenadas as caixas dos medicamentos de cada utente. Para garantir a segurança dos doentes, existe uma pasta que contém informação atualizada sobre a medicação que cada doente toma (substância ativa, dosagem e posologia) e que é utilizada para guiar a preparação dos dispositivos. Um dos membros da equipa procede à preparação de todos os dispositivos sendo depois feita uma revisão de todo o trabalho pelo farmacêutico. Na FM este serviço está disponível para todos os utentes, mas é mais direcionado para um lar de idosos que requisitou o serviço à farmácia.

#### **2.1.4 Consultas de nutrição, podologia e fisioterapia**

A FM tem à disposição dos seus utentes consultas de nutrição, podologia e fisioterapia, sendo esta mais uma forma de contribuir para a sua saúde e bem-estar geral. As consultas de nutrição ocorrem quinzenalmente na farmácia, estando ao encargo de uma nutricionista da *Arkopharma*<sup>®</sup>, uma marca de produtos fitofarmacêuticos comercializada na farmácia. As consultas de podologia decorrem na FM uma vez por mês, tendo uma grande adesão por parte dos utentes, sendo feito o tratamento a calosidades, verrugas plantares, onicomicoses, entre outros. As sessões de fisioterapia decorrem semanalmente e auxiliam ao tratamento de afeções músculo-esqueléticas frequentemente reportadas pelos utentes. Todos estas consultas permitem a prestação de cuidados diferenciados à população e possibilitam, muitas vezes, a complementação do aconselhamento farmacêutico.

#### **2.1.5 Diversidade de tarefas realizadas**

No decorrer do meu estágio foi-me dada a oportunidade de realizar uma grande diversidade de tarefas que me permitiram compreender melhor o funcionamento da farmácia, assim como ganhar experiência prática em todas as vertentes: gestão, receção e arrumação de encomendas, devolução de produtos aos armazenistas, reposição de *stocks* tanto de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) no *back office* como de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), produtos de saúde e de cosmética no *front office*, conferência dos prazos de validade a expirar e dos *stocks* mensalmente, medição da tensão arterial e parâmetros biológicos, execução da PIM e, finalmente, o atendimento.

#### **2.1.6 Gestão, receção e arrumação de encomendas**

No *back office* as principais tarefas que são realizadas diariamente são relacionadas com as encomendas. Na FM as encomendas eram feitas várias vezes por dia, sendo os principais fornecedores a Plural – Cooperativa Farmacêutica, a Empifarma, a Cooprofar – MedLog e a Alliance HealthCare, S.A. As encomendas tinham de ser enviadas até uma determinada hora (definida por cada um dos armazenistas) por forma a garantir que estas chegavam à farmácia no horário estipulado.

A realização das encomendas é um passo essencial para garantir que a farmácia tem o menor número de produtos em falta durante o atendimento. Para isso é muito importante

que os produtos de maior rotatividade tenham um stock mínimo e máximo definido de forma a que, quando o *stock* atinge o número mínimo estipulado no *Sifarma 2000*<sup>®</sup>, o produto seja colocado imediatamente na encomenda diária, que posteriormente é validada e à qual podem ser adicionados outros produtos que não têm stock mínimo definido. Além das encomendas diárias existem também as encomendas instantâneas, que podem ser feitas durante o atendimento quando existe algum produto em falta e as encomendas manuais que, tal como o nome indica, não são feitas a partir do *Sifarma 2000*<sup>®</sup> (encomendas realizadas por via telefónica, pela internet ou diretamente aos delegados comerciais) e têm de ser inseridas manualmente neste.

Quando as encomendas eram entregues na farmácia, era necessário proceder à sua receção com recurso ao *Sifarma 2000*<sup>®</sup>. Esta foi uma das principais tarefas que realizei enquanto o meu trabalho esteve mais circunscrito ao *back office*. Apesar de parecer uma tarefa simples, envolve a verificação de uma série de fatores. É necessário introduzir cada um dos produtos fornecidos no sistema através da leitura ótica do código de barras e posteriormente verificar o prazo de validade de cada embalagem, sendo que, se for inferior ao que está registado no sistema informático ou se não houver nenhum produto em *stock*, este tem de ser atualizado. Além do prazo de validade, também é necessário verificar o PVP de cada embalagem e se é concordante com aquele que está registado no sistema informático, de forma a que cada embalagem seja vendida ao preço correto, isto para os produtos com PIC. Para os produtos de preço livre é necessário definir o PVP com base na margem de lucro definida pela farmácia e na taxa de IVA a que estão sujeitos, que pode ser de 6% ou de 23%. No final é preciso verificar se o preço total apurado pelo *Sifarma 2000*<sup>®</sup> está de acordo com o que vem indicado na fatura. Qualquer não conformidade detetada durante este processo pode dar origem a uma reclamação e eventualmente a devoluções de produtos ao armazenista. Após a encomenda estar conferida é necessário proceder à arrumação de todos os produtos no local correto. Na FM os produtos são arrumados de acordo com a regra “*first in, first out*” para garantir que os produtos com validade inferior serão os primeiros a ser vendidos, evitando assim perdas de dinheiro por produtos em fim de prazo de validade.

Este contacto com as encomendas foi muito importante para o meu desenvolvimento enquanto estagiária, já que permitiu a aprendizagem de nomes comerciais de medicamentos, com os quais não contactamos durante a faculdade, e a familiarização com o local onde são arrumados todos os produtos, o que possibilita uma maior rapidez de atendimento por sabermos exatamente onde nos dirigir quando nos é solicitado um produto.

### **2.1.7 Atendimento**

O atendimento de utentes foi a vertente da farmácia comunitária que mais me realizou enquanto farmacêutica, mas também foi aquela que se mostrou mais desafiante e complexa, particularmente no que toca ao aconselhamento farmacêutico.

Durante o meu estágio curricular tive a oportunidade de contactar com uma grande diversidade de utentes. Foi perceptível uma grande diferença no tipo de utentes com que se contactava, consoante se tratasse de um dia de semana normal ou um dia de serviço permanente, em que se verificava uma maior afluência de pessoas provenientes das urgências do hospital com receitas médicas e pessoas com problemas de saúde menores (sendo os mais comuns constipação, tosse, diarreia, flatulência, indigestão, obstipação e alguns casos de alergia) que procuravam o farmacêutico como primeira opção para os ajudar. Em qualquer um dos casos, e independentemente da complexidade do atendimento, o aconselhamento farmacêutico de excelência é uma parte essencial do atendimento e a razão pela qual a população tem tanta confiança no farmacêutico como profissional de saúde.

Numa fase inicial senti algumas dificuldades durante a realização dos atendimentos, mas, conforme fui adquirindo experiência e conhecendo melhor os produtos disponíveis na farmácia, tornou-se progressivamente mais fácil, cada vez com um aconselhamento farmacêutico melhor e mais completo.

### **2.1.8 Existência de fichas dos utentes**

Como o *Sifarma 2000*<sup>®</sup> permite a criação de fichas de utente, todos os utentes fidelizados tinham uma ficha de utente aberta na farmácia, o que facilitava muito os atendimentos. Estas fichas reúnem inúmeros dados dos utentes, incluindo o seu histórico de compras na farmácia. Isto torna-se particularmente útil durante os atendimentos, para poder identificar o medicamento que o utente compra habitualmente - se é o de marca ou o genérico e, nestes casos, qual é o laboratório - de forma a não fornecer uma caixa diferente que, no caso dos utentes mais idosos, pode dar origem a erros durante a utilização dos medicamentos, nomeadamente, duplicação da terapêutica.

## **2.1.9 Dispensa de medicamentos psicotrópicos**

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, pelas suas características especiais, têm algumas particularidades no que toca à sua prescrição, receção, armazenamento, dispensa e controlo do receituário.

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de proceder à dispensa deste tipo de medicamentos, prescritos em receitas eletrónicas. Durante esta, é necessário reunir os dados da pessoa que está a adquirir o produto (nome, morada, data de nascimento e número e data de validade do cartão de cidadão), que devem ser registados informaticamente sendo que, no final da dispensa, é emitido um talão que contém todas estas informações e também os dados do doente e do médico prescriptor. Estes talões devem ser mantidos em arquivo na farmácia durante um período de 3 anos. Relativamente ao controlo do receituário, a listagem de saídas dos medicamentos psicotrópicos (contém informação relativa à receita, medicamento, doente, adquirente e médico prescriptor) tem de ser enviada ao INFARMED até ao dia 8 do mês seguinte<sup>5</sup>.

## **2.1.10 Cross selling**

O *cross selling* é uma técnica de *marketing*, que pode ser aplicada com frequência nas farmácias. Esta técnica consiste em adicionar um produto à venda que complemente aquele que a pessoa já tinha mostrado interesse em comprar<sup>6</sup>. A técnica de *cross selling* aplica-se não só como forma de aumentar o valor das vendas, mas, fundamentalmente, pelo acréscimo de benefícios que a associação dos dois produtos traz ao utente. Na FM aposta-se bastante nesta técnica, sendo todos os colaboradores estimulados a utilizá-la através da colocação de alguns exemplos (consoante a sazonalidade) em local de destaque. Durante o meu estágio foram-me demonstrados alguns exemplos práticos, que depois pude aplicar durante os atendimentos com grande sucesso.

## **2.1.11 Grande variedade de produtos**

A FM trabalha com várias marcas de produtos de saúde e bem-estar e dermocosmética. Isto possibilitou o contacto com uma vasta gama de produtos, particularmente de saúde-oral e dermocosmética, que são requisitados frequentemente pelos utentes. Estão são áreas em que senti algumas lacunas de conhecimento, e este contacto com uma grande variedade de

produtos veio colmatar esta falha na minha formação, demonstrando-se como um ponto forte do estágio.

### **2.1.12 Plano de estudos do MICF**

Durante o decorrer do meu estágio tive a oportunidade de constatar a adequação de algumas componentes do plano de estudos do MICF à atividade prática do farmacêutico comunitário. Os conhecimentos que adquiri em unidades curriculares como Farmacologia I, Farmacologia II, Farmacoterapia, Indicação Farmacêutica, Fitoterapia, entre outras, mostraram-se bastante aprofundados e úteis, tendo-me permitido prestar melhores cuidados farmacêuticos a todos os doentes. As unidades curriculares de Farmacologia I e II permitiram ter uma maior facilidade em identificar o grupo farmacológico e as indicações terapêuticas dos vários medicamentos com que tive a oportunidade de contactar ao longo do estágio, assim como algumas precauções de utilização. A Indicação Farmacêutica e a Fitoterapia mostraram-se especialmente úteis durante o aconselhamento farmacêutico, quando os doentes procuravam a ajuda para resolver algum problema de saúde menor.

Estes foram alguns dos pontos fortes do plano de estudos do MICF que consegui identificar durante a realização do meu estágio, o que demonstra a importância e a interligação que existe entre a componente teórica e o exercício prático da profissão.

## **2.2 Pontos Fracos**

### **2.2.1 Desconhecimento de nomes de marca**

Uma das dificuldades com que me deparei inicialmente no estágio foi o desconhecimento dos nomes de marca da maioria dos medicamentos. Frequentemente os utentes colocavam alguma questão sobre um medicamento, referindo-se a este pelo nome de marca e eu não conseguia fazer uma associação imediata ao princípio ativo; no entanto, com o passar do tempo, fui ganhando experiência e comecei a conhecer alguns nomes de marca (pelo menos dos medicamentos de maior rotatividade) e o problema foi-se resolvendo progressivamente.

### **2.2.2 Descrédito do estagiário**

No meu estágio fui confrontada várias vezes com utentes que não tinham confiança no meu trabalho por saberem que era estagiária. Algumas pessoas chegaram a recusar ser atendidas por mim, enquanto outras, embora não se recusassem, denotavam alguma desconfiança nas informações que lhes prestava. Inicialmente este tipo de comportamento refletiu-se negativamente no meu estágio, já que comecei a revelar alguma falta de confiança no meu próprio trabalho. No entanto, com o passar do tempo consegui ultrapassar este tipo de comportamentos por parte dos utentes, o que me permitiu crescer profissionalmente.

### **2.2.3 Plano de estudos do MICF**

Embora já tenha referenciado o plano de estudos do MICF como um ponto forte do meu estágio, este revelou-se simultaneamente como um dos pontos fracos, tendo verificado que existem algumas lacunas de conhecimento que se fazem sentir durante o exercício prático da profissão. A dermocosmética e as preparações de uso veterinário foram as duas áreas que se revelaram mais desafiantes no que diz respeito ao aconselhamento farmacêutico, tendo sentido a necessidade de recorrer à ajuda dos meus colegas com frequência. Além disso também senti, inicialmente, alguma confusão relativamente aos vários regimes de comparticipação que existem, quando é que se aplicam e como é que funcionam, especialmente quando se tratava de receitas manuais, em que o programa não assume automaticamente o plano de comparticipação.

Assim, na minha opinião, deveriam ser efetuadas algumas mudanças no MICF, particularmente no que diz respeito ao ensino da dermocosmética e das preparações de uso veterinário, que já estão incluídas no plano curricular, e também deveriam ser adicionadas unidades curriculares que conferissem uma maior preparação para questões práticas da farmácia comunitária relacionadas com a parte mais burocrática (regimes de comparticipação, conferência do receituário, como funcionam as receitas manuais e as eletrónicas, entre outros).

## **2.3 Oportunidades**

### **2.3.1 Formações nas escolas**

Uma das grandes oportunidades que tive durante o meu estágio na FM foi a possibilidade de dar formações a escolas primárias. Durante o mês de março percorri, em conjunto com outros elementos da equipa, as escolas primárias do concelho de Tondela para dar formação a crianças sobre pediculose e saúde oral. Estes são temas particularmente importantes nas crianças: a pediculose pela óbvia importância que tem nas escolas - com infestações a ocorrerem frequentemente- e a saúde oral pela necessidade de os sensibilizar para a importância de ter uma boa higiene oral desde cedo. Foi uma experiência muito enriquecedora e que possibilitou o contacto com uma vertente mais pedagógica do farmacêutico enquanto agente de saúde pública.

### **2.3.2 Formações técnicas**

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde, tem a obrigação de investir na formação contínua de forma a atualizar-se e reforçar as suas competências profissionais nas suas diferentes áreas de atuação<sup>1</sup>. Assim, durante o meu estágio tive a possibilidade de participar em duas formações: uma dada pelo *Alès Groupe* - sobre as marcas *Lierac*<sup>®</sup>, *Phyto*<sup>®</sup> e *Jowae*<sup>®</sup> – e outra cortesia dos laboratórios *ATRAL*<sup>®</sup> para dar a conhecer os suplementos alimentares que têm no seu portfólio.

### **2.3.3 Preparação dos dispositivos de PIM**

O serviço de PIM pressupõe a preparação dos dispositivos que contêm a medicação semanal de cada utente que utiliza este serviço. Durante o meu estágio pude proceder à preparação dos dispositivos de medicação semanal, o que considero ter sido uma oportunidade e uma mais valia no meu estágio, já que ainda não é realizado em todas as farmácias e é um serviço de grande responsabilidade.

## **2.4 Ameaças**

### **2.4.1 Medicamentos sistematicamente esgotados**

De acordo com um estudo recente, nos últimos 12 meses 3,4 milhões de doentes não conseguiram ter acesso a todos os medicamentos que lhe são prescritos devido a falhas no

fornecimento, sendo que cerca de 300 mil ficaram mesmo sem terapêutica<sup>7</sup>. Diariamente fui confrontada com esta realidade, com utentes a tentar adquirir a sua medicação habitual e não conseguiam obtê-la, pelo menos na totalidade, por causa dos medicamentos que se encontravam esgotados ou rateados. Trata-se de um grande problema, particularmente no caso de medicamentos que ainda não têm nenhum equivalente genérico no mercado e em que não há outra alternativa terapêutica.

Torna-se muito difícil explicar aos utentes, especialmente aos mais idosos, o porquê de não conseguirmos arranjar a sua medicação, já que a maioria das vezes eles não compreendem que o medicamento não está esgotado na farmácia, mas sim no armazém, sendo impossível à farmácia obtê-lo. Estas situações geram sempre muita desconfiança por parte dos utentes em relação à farmácia e, pior do que isso, faz com que muitos fiquem sem a sua medicação diária essencial.

#### **2.4.2 Locais de venda de MNSRM e outros produtos de saúde e bem-estar**

De acordo com o Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de agosto, a venda de MNSRM é agora permitida fora das farmácias, tendo o número destes locais crescido exponencialmente nos últimos anos<sup>8</sup>. Estamos perante a banalização da venda de medicamentos, muitas vezes feita por pessoal que não está devidamente habilitado para tal, tornando-se um problema de saúde pública devido à prática da automedicação irresponsável, sem o aconselhamento farmacêutico apropriado. Além disso, como estes locais pertencem normalmente a grandes grupos, conseguem praticar margens completamente impraticáveis pela maioria das farmácias, resultando em preços significativamente mais baixos com os quais as farmácias não conseguem competir. Isto conduz à fragilização económica das farmácias, que acabam por não conseguir vender os seus produtos devido à grande diferença de preços existente, apesar do valor intrínseco de um produto ser mais elevado nas farmácias, devido ao aconselhamento farmacêutico de excelência a que vem associado.

### **3. Conclusão**

Com a realização deste estágio pude testemunhar que a farmácia comunitária não é, como a maioria das pessoas pensa, um mero local de venda de medicamentos, mas sim um local de promoção de saúde e de bem-estar, através do incansável trabalho dos farmacêuticos, em quem a população deposita uma enorme confiança.

De acordo com um estudo realizado recentemente pela Ordem dos Farmacêuticos, a farmácia comunitária é a área que emprega o maior número de farmacêuticos no ativo em Portugal<sup>9</sup>, demonstrando, assim a importância que o estágio curricular em farmácia comunitária apresenta, sendo este, muitas vezes, o primeiro contacto dos estudantes com o exercício prático da profissão.

O estágio curricular do MICF é o culminar de toda a aprendizagem realizada ao longo de todo o curso, que permite a interligação entre a componente teórica lecionada e a componente prática. Durante os últimos cinco anos, o MICF construiu as bases fortes do meu conhecimento como farmacêutica; no entanto, durante o curso não é possível adquirir todos os conhecimentos que são necessários para exercer, existindo muitas questões relativas ao atendimento que só é possível aprender com a prática. Mesmo com toda a experiência que ganhei durante estes meses de estágio, considero que a minha aprendizagem não está completa, pois a formação contínua é necessária e cada dia e cada novo utente são um ensinamento.

De um modo geral, considero que cumpro os objetivos do estágio curricular, e estou satisfeita com a evolução pessoal e profissional que este me proporcionou, considerando, agora, que me encontro com uma melhor preparação para ingressar no mercado de trabalho, tendo para isso sido imprescindível a ajuda de toda a equipa da FM.

#### 4. Bibliografia

1. **Decreto Lei nº131/2015, de 4 de setembro.** Quarta alteração ao estatuto da Ordem dos Farmacêuticos. Diário da República nº173/2015 - Série I. Assembleia da República. Lisboa.
2. GILINTT - **SIFARMA.** [Acedido a 9 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
3. **Decreto Lei nº307/2007, de 2 de novembro.** Diário da República nº211/2007 - Série I. Ministério da Saúde. Lisboa.
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Norma Geral Preparação Individualizada da Medicação.** Ordem dos Farmacêuticos. [Acedido a 9 de junho de 2019]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma\\_pim\\_vfinal\\_30\\_nge\\_00\\_010\\_021834827175bf58d479434f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_021834827175bf58d479434f.pdf)
5. INFARMED - **Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde.** [Acedido a 9 de junho de 2019]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Dispena/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispena/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790)
6. BASTOS, E. – **O que é cross selling?** Portal da Gestão, 7 de janeiro de 2015. [Acedido a 9 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.portal-gestao.com/artigos/7583-o-que-%C3%A9-o-cross-selling.html>
7. ARREIGOSO, VL - **370 mil doentes pararam tratamento por falta de medicamentos.** Lisboa: Jornal Expresso, 30 de junho de 2019. [Acedido a 30 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://expresso.pt/sociedade/2019-06-30-370-mil-doentes-pararam-tratamento-por-falta-de-medicamentos>
8. **Decreto Lei nº134/2005, de agosto de 2005.** Diário da República nº156/2005 – Série I-A. Ministério da Saúde. Lisboa.
9. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Estudo de empregabilidade: do ensino à profissão farmacêutica.** [Acedido a 25 de junho de 2019]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Newsletter/Documentos/Apresentacao\\_Estudo\\_Empregabilidade\\_2018\\_12\\_Fev\\_2019\\_2.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Newsletter/Documentos/Apresentacao_Estudo_Empregabilidade_2018_12_Fev_2019_2.pdf)

**Relatório de Estágio Curricular em**  
**Análises Clínicas**

## Lista de abreviaturas

<b>AEQ</b>	Avaliação externa da qualidade
<b>CQI</b>	Controlo de qualidade interno
<b>FFUC</b>	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
<b>HbA1C</b>	Hemoglobina glicada
<b>INR</b>	<i>International normalized ratio</i>
<b>ITU</b>	Infeção do trato urinário
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>RPM</b>	Rotações por minuto
<b>SWOT</b>	<i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

## I. Introdução

O Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) dá aos seus alunos a oportunidade de realizar estágio curricular em diversas áreas do ramo das Ciências Farmacêuticas. Como tal, decidi fazer um dos meus estágios em análises clínicas, uma importante área das ciências da saúde que permite fazer o diagnóstico e acompanhamento de determinadas patologias.

De acordo com o Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos<sup>1</sup>, integram o conteúdo do ato farmacêutico “a colheita de produtos biológicos, execução, interpretação de análises clínicas e determinação de níveis séricos”, devendo o farmacêutico analista responsabilizar-se pelos atos e pelos resultados das análises que executa, prestando especial atenção àqueles que possam ter repercussões na saúde humana.

O meu estágio decorreu no Laboratório ACM, sediado em Tondela, com postos de colheita em várias outras freguesias - Caramulo, Campo de Besteiros, Carregal do Sal, Cabanas de Viriato, Oliveira de Frades e São João do Monte. Este laboratório realiza análises no âmbito da hematologia, imunologia, endocrinologia, bioquímica clínica e microbiologia. Durante o meu estágio tive a oportunidade de contactar com todas estas áreas e aprender qual é o papel e a importância do Farmacêutico em cada uma delas e também na globalidade do funcionamento de um laboratório.

Este relatório será apresentado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*) de forma a identificar os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças que consegui identificar ao longo de todo o estágio realizado no Laboratório ACM.

## **2. Análise SWOT**

### **2.1 Pontos Fortes**

#### **2.1.1 Integração na equipa e Autonomia**

Desde o primeiro dia de estágio, fui prontamente recebida e integrada por toda a equipa do laboratório, que sempre se preocupou em integrar-me no trabalho diário e em partilhar comigo os seus conhecimentos. Além disso, senti que foi depositada em mim uma grande confiança, que me permitiu ter uma grande autonomia dentro do laboratório, mesmo não tendo qualquer experiência prévia nesta área, e evoluir favoravelmente como profissional.

#### **2.1.2 Funcionamento do Laboratório**

O laboratório ACM conta com uma vasta equipa de recursos humanos, fazendo parte desta dois farmacêuticos, a Dra. Cidália Mariluz Teixeira, diretora técnica do laboratório, e o Dr. João Fernandes, ambos especialistas em Análises Clínicas pela Ordem dos Farmacêuticos. Da restante equipa fazem também parte técnicas de análises clínicas e o pessoal responsável pela parte administrativa. As responsabilidades e funções de cada um estão bem definidas, o que possibilita um correto funcionamento do laboratório.

Entre todos os postos de colheitas existentes, o laboratório tem uma média de 100 utentes diários, contando ainda com algumas amostras provenientes de clínicas veterinárias. O procedimento habitual, conforme as amostras vão chegando ao laboratório, consiste em fazer o pré-tratamento das mesmas (por exemplo, centrifugação) e, posteriormente, dar entrada de todas elas no sistema através da leitura ótica do código de barras. Isto vai permitir fazer a triagem das amostras, para perceber quais as análises que têm de ser realizadas em cada uma e saber o setor do laboratório para o qual devem ser direcionadas.

O laboratório ACM é constituído por várias secções de análises, como a bioquímica clínica, imunologia, endocrinologia, hematologia, microbiologia e análise urinária. Em todas elas os mais elevados padrões de qualidade são aplicados, conseguidos através da realização de um estreito controlo de qualidade.

### 2.1.3 Contacto com todas as áreas

Ao longo de todo o estágio tive a oportunidade de trabalhar em todas as secções analíticas do laboratório, o que permitiu o contacto com os diferentes fluxos de trabalho de cada uma das áreas e com as diferentes técnicas e aparelhos utilizados.

#### 2.1.3.1 Bioquímica Clínica

A bioquímica clínica é a área mais abrangente das análises clínicas, permitindo avaliar todos os sistemas de órgãos do ser humano, podendo ocorrer a interligação dos resultados desta área com outros provenientes de outras áreas, para fazer uma melhor interpretação dos mesmos. No laboratório ACM, utilizam-se vários aparelhos neste setor (*Cobas 6000 – Módulo C501*<sup>®</sup>, *Urysis 2400*<sup>®</sup>, *Arkray Adams HA-8160*, *SAS-1 SAS-2 Plus*) e também técnicas manuais.

O *Cobas 6000 – Módulo C501*<sup>®</sup> é utilizado para o doseamento dos parâmetros mais comuns, como a glicémia, colesterol total, LDL e HDL, triglicérides, bilirrubina direta e total, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase,  $\gamma$ -glutamilttransferase, fosfatase alcalina, creatinina, ureia, ionograma, cálcio, proteínas totais, magnésio, creatina fosfoquinase, proteína C reativa, albumina, entre outros.

O *Urysis 2400*<sup>®</sup> é utilizado para fazer a análise sumária da urina, fazendo a determinação de vários parâmetros, nomeadamente, a cor, densidade, pH, presença de eritrócitos, leucócitos, nitritos, glicose, urobilinogénio, proteínas, cetonas e bilirrubina. No entanto, a análise sumária da urina também envolve a observação ao microscópio do sedimento urinário, para avaliar os elementos figurados como eritrócitos, leucócitos, cristais, cilindros, células e bactérias; esta observação é feita após centrifugação da urina a 2000 rpm. A pesquisa dos elementos figurados é feita em 10 campos; é normal existirem elementos figurados na urina, o objetivo desta análise é perceber se estes se encontram em número elevado, o que poderá ser coincidente com alguma patologia.

O *Arkray Adams HA-8160*<sup>®</sup> é o aparelho utilizado para fazer a medição da hemoglobina glicada (HbA1C), através da cromatografia líquida de alta resolução. A HbA1C resulta da glicosilação irreversível da hemoglobina após exposição a concentrações elevadas de glicose na corrente sanguínea<sup>2</sup>. Devido ao tempo médio de vida do eritrócito ser de aproximadamente 120 dias, esta análise é utilizada para fazer o controlo da diabetes *mellitus*, já que permite ter uma visão retrospectiva da ocorrência de hiperglicemias nos últimos meses.

O SAS-1 SAS-2 Plus<sup>®</sup> é o aparelho utilizado para fazer a eletroforese das proteínas, uma análise que permite detetar anormalidades nas proteínas séricas<sup>2</sup>. As proteínas albumina,  $\alpha$ 1 globulinas,  $\alpha$ 2 globulinas,  $\beta$  globulinas e  $\gamma$  globulinas migram ao longo do gel quando sujeitas a um campo elétrico, dando origem a padrões de migração diferentes que permitem a sua identificação. Processos inflamatórios, problemas hepáticos e renais, anemia e mieloma múltiplo são algumas das patologias que podem ser identificadas através de uma eletroforese das proteínas séricas<sup>2</sup>.

### **2.1.3.2 Endocrinologia e Imunologia**

A secção de endocrinologia e imunologia do laboratório ACM, embora maioritariamente instrumentalizada, conta ainda com a realização de algumas técnicas manuais. Neste setor estão englobadas várias áreas de estudo, nomeadamente, marcadores de anemia (ácido fólico, vitamina B12, ferritina), marcadores tumorais ( $\alpha$ -fetoproteína, antígeno carcinoembrionário, CA19-9, CA 125, PSA total, PSA livre e tiroglobulina), alergologia (Imunoglobulina E), função endócrina (gonadotrofina coriônica humana, prolactina, estradiol, progesterona, testosterona, hormona folículo estimulante, hormona luteinizante e paratormona) e serologia infecciosa (hepatite B, hepatite C, vírus da imunodeficiência humana, toxoplasmose, infeção por citomegalovírus, rubéola, febre tifóide, riquetsiose, brucelose e sífilis).

Relativamente à parte instrumentalizada, são utilizados dois equipamentos *Cobas e411*<sup>®</sup>. Estes são aparelhos totalmente instrumentalizados, com capacidade para realização de 18 parâmetros diferentes, e utilizam uma tecnologia de eletroquimioluminescência de elevada sensibilidade, reprodutibilidade e confiabilidade<sup>3</sup>. As técnicas manuais são utilizadas nos casos da febre tifóide, sífilis, riquetsiose e brucelose, tendo como base as reações de aglutinação.

### **2.1.3.3 Hematologia**

A hematologia é uma importante área das análises clínicas onde se realizam uma grande variedade de análises que permitem avaliar a função hematológica.

O hemograma, que inclui a contagem de eritrócitos, contagem de leucócitos, contagem de plaquetas e verificação da morfologia celular, é a análise mais frequentemente realizada nesta secção. Para a realização do hemograma utiliza-se o aparelho *Sysmex XT-1800i*<sup>®</sup>, que recorre à técnica de citometria de fluxo. O *Sysmex* emite alertas sempre que deteta alguma alteração

no hemograma; nestes casos o estudo deve continuar através da realização de um esfregaço de sangue periférico. O esfregaço é realizado numa lâmina e é utilizado o método de *Wright* para fazer a coloração.

O tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial ativada são dois parâmetros também determinados na hematologia para detetar alterações na via intrínseca e extrínseca da coagulação e também para fazer o controlo do INR (*International Normalized Ratio*) em doentes tratados com anticoagulantes cumarínicos<sup>2</sup>. Para a realização destes testes utiliza-se o aparelho *Stago ST art*<sup>®</sup>, sendo que este não é automatizado.

As restantes análises realizadas no setor da hematologia são feitas através de técnicas manuais, sendo elas a contagem de reticulócitos, velocidade de sedimentação e todas as técnicas de imuno-hematologia (tipagem A, B e O e tipagem Rh e teste de Coombs direto e indireto).

Os reticulócitos são células sem núcleo, no último estadio da eritropoiese, que possuem ainda fragmentos de ácidos nucleicos que conseguem ser detetados através da coloração realizada com azul brilhante de Cresil<sup>2</sup>. Esta análise é frequentemente requisita pelos clínicos para perceber qual a causa de uma anemia. Após realização da coloração, é feito um esfregaço para observação ao microscópio; é efetuada a contabilização de 1000 eritrócitos, avaliando-se o número de reticulócitos presentes.

A velocidade de sedimentação é outra técnica manual realizada na secção de hematologia que avalia a sedimentação dos eritrócitos. Esta é feita através do método de *Westergren* modificado, que utiliza uma pipeta graduada que é cheia com o sangue (colhido para tubo contendo citrato de sódio) até à marca zero, sendo deixada na posição vertical durante 1 hora. Esta análise permite detetar a ocorrência de uma resposta inflamatória<sup>2</sup>.

As análises de imuno-hematologia são a tipagem A, B, O, tipagem Rh e teste de Coombs direto e indireto. A tipagem A, B, O permite fazer a identificação do grupo sanguíneo através da utilização de imunoglobulina M anti-A e anti-B que, quando em contacto com os antígenos A e B à superfície dos eritrócitos vão sofrer aglutinação direta, visível a olho nu; a ausência de aglutinação com os dois reagentes confirma, por exclusão de partes, o grupo O. O sistema Rhesus é mais complexo, e, por isso, classificam-se os indivíduos como Rh positivo ou Rh negativo, consoante o antígeno D esteja presente ou ausente, sendo a reação utilizada também a aglutinação direta. O teste de Coombs direto deteta anticorpos ligados à membrana eritrocitária *in vivo*; este teste é utilizado, maioritariamente, para detetar a hemólise autoimune dos eritrócitos (pode ocorrer na anemia hemolítica imune, doença hemolítica do recém-

nascido e reações hemolíticas transfusionais)<sup>2</sup>. O teste de Coombs indireto faz a detecção da presença de anticorpos contra eritrócitos humanos no soro dos doentes; é habitualmente utilizado antes de uma transfusão sanguínea e também nas grávidas (para verificar se já ocorreu sensibilização ao fator Rh em mulheres tipo Rh negativo)<sup>2</sup>.

#### **2.1.3.4 Microbiologia**

A microbiologia é uma área das análises clínicas bastante abrangente que inclui a bacteriologia, parasitologia e micologia. Nesta área somos confrontados com uma grande diversidade de amostras, como urina (a mais comum), fezes, expetoração, exsudados purulentos, exsudados orofaríngeos e nasofaríngeos e exsudados uretrais e vaginais. Assim sendo, na microbiologia recorre-se a várias técnicas e equipamentos para conseguir fazer uma correta detecção e identificação dos microrganismos: meios de crescimento seletivo, técnicas de coloração e, o único instrumento automatizado utilizado neste setor, *Vitek 2*<sup>®</sup>.

Um dos elementos essenciais da microbiologia são os meios de crescimento seletivo. Existem vários tipos de meios, com diferentes composições que permitem o crescimento de alguns microrganismos em detrimento de outros. Estes meios são geralmente cromogénicos, o que possibilita a identificação do microrganismo através da cor apresentada pelas colónias.

As colorações permitem ter uma visão de toda a flora bacteriana presente na amostra e, eventualmente, orientar o estudo da mesma. A coloração mais frequentemente utilizada na microbiologia é a coloração de Gram. Esta permite classificar as bactérias como Gram positivo ou Gram negativo, em função da constituição da sua parede celular, e também relativamente à sua forma (cocos, bacilos, cocobacilos).

A análise mais frequentemente requisitada na área da microbiologia é a urocultura, que permite a detecção de infeções do trato urinário (ITU). A amostra de urina deverá ser obtida após uma correta higienização do meato urinário, devendo ser colhida a primeira urina da manhã para um recipiente estéril, após rejeição do primeiro jato. Primeiramente é feita uma centrifugação da urina a 2000 rpm para obtenção do sedimento urinário que, posteriormente, é observado ao microscópio para fazer a detecção de eventuais bactérias, leveduras, células epiteliais, leucócitos e eritrócitos. Seguidamente faz-se a inoculação em meio *Brilliance UTI*<sup>®</sup>, que permite a identificação de bactérias frequentemente causadoras de ITU, como *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Enterococcus spp.*, assim como fazer a contagem de unidades formadoras de colónias<sup>4</sup>. O meio é incubado a 37°C durante 18-24 horas, sendo depois observado para

verificar se ocorreu ou não desenvolvimento bacteriano. Como neste meio podem crescer vários tipos de bactérias, pode não ser possível fazer a sua identificação a olho nu; nesses casos recorre-se ao *Vitek 2*<sup>®</sup> para fazer a carta de identificação de microrganismos. Após a identificação da bactéria deve ser feito o antibiograma que, nos laboratórios ACM é feito, na maior parte das vezes, com recurso ao *Vitek 2*<sup>®</sup>, embora também possa ser feito pelo método de difusão em disco.

#### **2.1.4 Importância da fase pré-analítica**

A fase pré-analítica compreende todos os processos executados para obtenção da amostra, o que inclui o contacto com o utente, colheita e, eventualmente, pré-tratamento da amostra. Embora esta fase inclua uma série de procedimentos anteriores à análise propriamente dita, esta é de extrema importância, sendo que tive de oportunidade de testemunhar isto no decorrer do meu estágio curricular no laboratório ACM.

Existem vários interferentes que podem afetar o resultado de várias análises, alguns deles inerentes ao próprio doente (soro lipémico), outros resultantes de uma má colheita (soro hemolisado, formação de coágulos, entre outros). Isto demonstra a importância que a fase pré-analítica desempenha em toda a globalidade das várias fases do método analítico: os interferentes devem ser minimizados ao máximo, tomando todas as precauções para que a colheita decorra da melhor maneira, por forma a que o resultado das análises possa ser o mais real possível; na impossibilidade de o fazer, sempre que existam interferentes, estes devem ser detetados para que a situação possa ser corrigida.

#### **2.1.5 Controlo de qualidade**

O controlo de qualidade é uma peça fundamental de qualquer laboratório de análises clínicas, que possibilita a fiabilidade dos resultados e a garantia de que qualquer erro que possa existir é detetado com a maior brevidade possível. Com este objetivo, no laboratório ACM existe o controlo de qualidade interno (CQI) e a avaliação externa da qualidade (AEQ).

O CQI consiste numa série de procedimentos executados no laboratório com o objetivo de garantir o controlo da qualidade dos resultados das análises à medida que estas vão sendo feitas. No laboratório ACM são utilizados dois níveis de controlo, um alto (patológico) e um

normal, sendo executados periodicamente, em função das necessidades de cada aparelho, e sempre que é preciso proceder a uma calibração<sup>5</sup>.

A AEQ consiste na realização de análises a uma amostra cega fornecida pelo promotor externo da avaliação, cujos resultados são, posteriormente, avaliados por um organismo externo<sup>5</sup>. Esta avaliação é essencial para o laboratório, já que permite determinar a sua performance analítica, por comparação com os resultados de outros laboratórios, também inseridos no programa, que utilizam o mesmo instrumento e métodos. De um modo geral, a AEQ permite melhorar a qualidade analítica e detetar falhas dos equipamentos e reagentes<sup>6</sup>. O laboratório ACM está inserido no programa de AEQ da *Randox International Quality Assessment Scheme*, *Asociación Española del Laboratorio Clínico*, *Sociedad Española de Medicina de Laboratorio* e Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

## **2.2 Pontos fracos**

### **2.2.1 Contacto farmacêutico-médico**

Durante o meu estágio no laboratório ACM tive a oportunidade de constatar que existe algum contacto farmacêutico-médico, na tentativa de prestar melhores cuidados de saúde aos doentes e proceder a um melhor diagnóstico clínico. No entanto, este contacto está muito aquém daquilo que é necessário, verificando-se ainda alguma reticência por parte dos médicos em contactarem e serem contactos pelos farmacêuticos analistas.

Verifica-se a necessidade deste contacto por parte do farmacêutico quando os resultados das análises revelam valores muito alterados e que, pela sua importância, necessitam de cuidados médicos imediatos. A título de exemplo temos casos de doentes que tinham o valor da hemoglobina demasiado baixo e que necessitavam de terapêutica/tratamento imediato para reverter a situação, doentes hipocoagulados com o INR demasiado elevado e doentes com valores de triglicéridos superiores a 1000 mg/dl, por risco de pancreatite aguda. Nestes casos houve necessidade de contactar o médico assistente, na maior parte das vezes sem sucesso, já que não existe uma linha de contacto direto com estes; acabou por se contactar o próprio doente, sendo instruído para recorrer ao médico com urgência.

Assim, considero isto como um ponto fraco já que, embora exista pontualmente contacto entre médico e farmacêutico, este continua a estar longe daquilo que é necessário, sendo o principal lesado o próprio doente.

## **2.2.2 Acesso ao historial médico dos doentes**

Para fazer uma correta interpretação e validação dos resultados analíticos, é essencial ter o máximo de informação pertinente sobre o utente, como patologias pré-existentes, sintomas, queixas e medicação habitual. O acesso ao historial médico do doente seria a melhor forma de obter estes dados, por forma a facilitar todo o processo de validação.

No entanto, isto não é possível dificultando frequentemente o processo de validação de resultados, particularmente quando estes se encontram fora dos valores de referência. Para tentar colmatar este problema, durante a colheita tenta-se obter o máximo de informação relevante junto do utente, nomeadamente a razão pela qual está a fazer as análises, doenças pré-existentes e a medicação habitual, mas verifica-se muitas vezes alguma confusão, principalmente nos utentes mais idosos, o que leva à obtenção de informação mais imprecisa do que aquela a que se teria acesso através do historial médico. Assim, seria importante que este acesso se tornasse uma realidade num futuro próximo, de forma a melhorar a prestação de cuidados de saúde.

## **2.3 Oportunidades**

### **2.3.1 Possibilidade de realizar estágio em análises clínicas**

O facto de a FFUC permitir a realização do estágio curricular em várias áreas de atuação do farmacêutico é uma grande mais valia para todos os alunos. O contacto com duas áreas distintas permitiu-me ter uma visão diferente do panorama profissional do farmacêutico em Portugal, tendo tido a oportunidade de vivenciar as diferentes funções, competências e fluxos de trabalho que caracterizam o farmacêutico que exerce na área das análises clínicas. Para o sucesso do estágio, muito contribuiu a boa formação académica que a faculdade fornece aos seus alunos ao longo dos cinco anos do MICEF.

### **2.3.2 Colheita de amostras biológicas**

Pelo Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, é função do farmacêutico proceder à colheita de amostras biológicas<sup>1</sup>. Como farmacêutica, tive a oportunidade de fazer a colheita de sangue durante o meu estágio, considerando isto uma grande oportunidade de aprendizagem, já que se trata de uma competência prática não explorada durante o MICEF.

A colheita é um ponto muito importante da fase pré-analítica, sendo que, como já referi na secção 2.1.4, se for efetuada de forma incorreta, pode dar origem a resultados inexatos para o clínico e, conseqüentemente, a diagnósticos erróneos<sup>7</sup>. A escolha do calibre de agulha, o tempo de utilização de garrote e a recolha de informações pertinentes junto do utente são pontos importantes a ter em conta durante a colheita<sup>7</sup>. Esta é feita através de punção venosa percutânea utilizando, preferencialmente, as veias cubital média, cefálica e basílica da fossa cubital através de agulha e seringa ou pelo método de vácuo (sistema fechado) para o tubo.

A escolha do tubo para onde deve ser colhido o sangue vai depender das especificidades das análises a realizar. Quando a análise deve ser executada em soro, o sangue deve ser colhido para um tubo cujas paredes estão revestidas com ativador de coágulo; este tubo é posteriormente sujeito a centrifugação para ser obtido o soro<sup>8</sup>. Os tubos das provas de coagulação e da velocidade de sedimentação têm de, obrigatoriamente, conter anticoagulante, que é o citrato de sódio. O tubo de hemograma também necessita de conter um anticoagulante, o EDTA K2<sup>8</sup>. Todos estes tubos possuem cores diferentes, o que facilita a sua identificação e permite a ocorrência de um menor número de erros no momento da colheita<sup>8</sup>.

## **2.4 Ameaças**

### **2.4.1 Estado – simultaneamente pagador e regulador**

Atualmente, a maioria das prescrições de análises clínicas que chegam ao laboratório ACM são provenientes do Serviço Nacional de Saúde sendo, neste caso, o Estado a entidade responsável pela participação. No entanto, o Estado é também a entidade reguladora, sendo este quem define qual o preço que é cobrado por cada análise. Este facto limita bastante a sobrevivência dos laboratórios, já que os preços implementados são, muitas vezes, demasiado baixos para garantirem a cobertura de todos os custos.

É, obviamente, necessário que os preços sejam tabelados, para que estejam standardizados entre todos os laboratórios e para que não sejam praticados preços demasiado elevados, nem demasiado baixos, para que não haja concorrência desleal. No entanto, os preços que se encontram em vigor atualmente, são demasiado baixos, provavelmente como consequência da crise económica da qual Portugal está a recuperar, em que o Estado tentou diminuir ao máximo os gastos em todas as áreas, nomeadamente na área da saúde. Este facto põe em risco a sobrevivência dos próprios laboratórios, apresentando-se como uma ameaça ao setor.

### **3. Conclusão**

As análises clínicas são uma importante área das Ciências Farmacêuticas, essencial para a prestação de cuidados de saúde, constituindo mais um campo onde o Farmacêutico pode exercer a sua profissão. Esta é a área que emprega maior número de farmacêuticos a seguir à farmácia comunitária, demonstrando a importância que esta desempenha como saída profissional.

O facto de a FFUC permitir aos seus alunos a realização do estágio curricular em várias áreas das Ciências Farmacêuticas, reveste-se de grande importância, já que permite aos alunos adquirir conhecimentos em contexto real de trabalho e simultaneamente explorar outras saídas profissionais. Este estágio permitiu perceber as grandes diferenças existentes entre as análises clínicas e a farmácia comunitária, nomeadamente, os diferentes fluxos de trabalho e as diferentes funções exercidas pelo farmacêutico em cada uma das áreas.

Considero que cumpro os objetivos deste estágio curricular, encontrando-me satisfeita com todos os conhecimentos adquiridos ao longo de todo o estágio e com toda a evolução pessoal e profissional que este me proporcionou. O facto de poder experimentar outra área das Ciências Farmacêuticas poucas vezes explorada pelos alunos, foi uma grande oportunidade e uma mais valia do ponto de vista profissional. Resta-me agradecer a toda a equipa do Laboratório ACM por todos os ensinamentos e pela ajuda incansável em todos os momentos.

#### 4. Bibliografia

1. **Decreto Lei nº131/2015, de 4 de setembro.** Quarta alteração ao estatuto da Ordem dos Farmacêuticos. Diário da República nº173/2015 - Série I. Assembleia da República. Lisboa.
2. TIETZE, J.K. - **Review of laboratory and diagnostic tests.** In Clinical Skills for Pharmacists. Mosby, 2012, ISBN: 9780323077385. P. 86-122.
3. ROCHE - **Cobas e411 analyzer.** [Acedido a 2 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/instruments/cobas-e-411.html>
4. THERMO SCIENTIFIC - **Brilliance UTI agar.** [Acedido a 5 de agosto de 2019]. Disponível na internet: [http://www.oxid.com/UK/blue/prod\\_detail/prod\\_detail.asp?pr=CM0949](http://www.oxid.com/UK/blue/prod_detail/prod_detail.asp?pr=CM0949)
5. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Manual de boas práticas laboratoriais.** [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/manual\\_de\\_boas\\_praticas\\_laboratoriais\\_rev\\_12816431035b2a3ccb1ab78.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/manual_de_boas_praticas_laboratoriais_rev_12816431035b2a3ccb1ab78.pdf)
6. RANDOX - **Randox International Quality Assessment Scheme.** [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://www.randox.com/riqas-external-quality-assessment/>
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy.** [Acedido a 11 de agosto de 2019]. Disponível na internet: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/268790/WHO-guidelines-on-drawing-blood-best-practices-in-phlebotomy-Eng.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/268790/WHO-guidelines-on-drawing-blood-best-practices-in-phlebotomy-Eng.pdf?ua=1)
8. GREINER BIO-ONE - **Vacurette® Blood collection tubes.** [Acedido a 11 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://shop.gbo.com/en/row/products/preanalytics/venous-blood-collection/vacurette-tube/>