



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Maria João Simões de Almeida Sacras

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Dispositivos Médicos na Medicina de Precisão em Oncologia Veterinária” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, do Dr. Pedro Fernandes, da Dra. Catarina Coelho e do Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Maria João Simões de Almeida Sacras

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Dispositivos Médicos na Medicina de Precisão em Oncologia Veterinária” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, do Dr. Pedro Fernandes, da Dra. Catarina Coelho e do Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Eu, Maria João Simões de Almeida Sacras, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017266471, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Dispositivos Médicos na Medicina de Precisão em Oncologia Veterinária” 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, 9 de setembro de 2022.

Maria João Simões de Almeida Sacras

(Maria João Simões de Almeida Sacras)

**“I am not afraid of storms, for I am learning how to sail my ship.”**

Louisa May Alcott (Little Women)

## **Agradecimentos**

Um enorme obrigada a todas as pessoas que me acompanharam nesta aventura que foi Coimbra, não teria sido o mesmo sem vós.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pelo ensino de excelência que proporciona a todos os que por ela passam.

Ao Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage pela orientação e por toda a atenção dispensada durante a elaboração da presente monografia.

A toda a equipa da Farmácia Abreu pelo seu apoio, amabilidade, disponibilidade e por todos os conhecimentos partilhados que enriqueceram o meu estágio.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos da ARS Centro pela sua compreensão e gentileza, mas especialmente à Dra. Catarina Abrantes e à Dra. Catarina Coelho.

Aos meus pais e irmão por toda a vossa paciência, por acreditarem em mim e pelo carinho e segurança que me transmitem.

Aos meus avós e a toda a minha família de coração por me encorajarem sempre a seguir os meus sonhos.

Aos meus amigos: Catarina Silva, Diogo Martins, Miguel Fernandes, Paulo Carreira, Pedro Monteiro, Rafaela Monteiro e Tomás Ferraz, por estarem sempre presentes.

À família que Coimbra me proporcionou para o resto da vida, sem vós esta caminha não teria sido tão incrível e risonha. Um especial obrigado à Rita e à Sara pelo vosso sentido de humor e amizade incondicional.

À Diana e à Elisa por todo o apoio e conselhos concedidos desde o primeiro dia.

À professora Célia Abreu por todo o trabalho que lhe dei.

A Coimbra e a todos vós, um enormíssimo obrigada.

## Índice

### Capítulo I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Siglas e Abreviaturas.....	9
1. Introdução.....	10
2. Análise SWOT .....	11
2.1. Pontos Fortes.....	11
2.1.1. Localização da farmácia.....	11
2.1.2. Utentes .....	11
2.1.3. Integração na equipa técnica.....	12
2.1.4. Plano de estágio por etapas .....	12
2.1.5. Formações complementares.....	13
2.2. Pontos Fracos.....	13
2.2.1. Ausência da preparação de medicamentos manipulados .....	13
2.2.2. Denominação Comum Internacional (DCI) e a marca comercial.....	14
2.3. Oportunidades .....	14
2.3.1. População na procura de informação .....	14
2.3.2. A Farmácia na prestação de serviços.....	15
2.4. Ameaças .....	15
2.4.1. Medicamentos regularmente esgotados .....	15
2.4.2. Alteração dos preços dos medicamentos – guerra na Ucrânia .....	16
2.4.3. “Receitas manuais – O eterno enigma” .....	16
3. Casos Clínicos.....	17
4. Reflexões Finais.....	20
5. Referências Bibliográficas.....	21

### Capítulo II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Siglas e Abreviaturas.....	23
1. Introdução.....	24
2. Administração Regional de Saúde do Centro, I. P.....	24
3. Análise SWOT .....	25
3.1. Pontos Fortes.....	26
3.1.1. Equipa .....	26
3.1.2. Conhecimentos Informáticos.....	26
3.1.3. Integração nas atividades dos SF-GFM.....	26
3.2. Pontos Fracos.....	28
3.2.1. Desconhecimento relativo ao papel do Farmacêutico nos cuidados de saúde primários .....	28
3.2.2. Falta de contacto com o processo de aquisição e respetivos concursos públicos.....	28
3.3. Oportunidades .....	29
3.3.1. Elaboração de um armazém avançado.....	29
3.3.2. Participação em formações.....	29
3.3.3. Participação na elaboração de documentos e nas reuniões da CFT.....	29
3.4. Ameaças .....	30
3.4.1. Falta de recursos humanos na ARS Centro .....	30

4. Reflexões Finais.....	31
5. Referências Bibliográficas.....	32
6. Anexos.....	33
<b>Capítulo III – Monografia - “Dispositivos Médicos na Medicina de Precisão em Oncologia Veterinária”</b>	
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	36
Resumo .....	37
Abstract .....	38
1. Introdução.....	39
2. Dispositivos médicos na Medicina de precisão e a Oncologia veterinária.....	41
2.1. Atuais terapêuticas em oncologia veterinária.....	41
2.2. Dispositivos médicos e a Oncologia.....	43
2.2.1. Reposta imunológica .....	45
2.2.2. Monitorização dos níveis de oxigenação e do pH .....	48
2.2.3. Na progressão do tumor .....	50
2.2.4. Na concentração terapêutica entregue .....	52
2.3. Atuais terapêuticas com recurso a dispositivos médicos .....	54
2.4. Importância da Medicina Veterinária nos estudos clínicos, uma abordagem <i>One-health</i> .....	55
3. Medicina de precisão .....	58
3.1. Vantagens e Limitações.....	59
3.2. A sua importância na Medicina Veterinária.....	60
4. Perspetivas Futuras .....	61
5. Conclusão .....	65
Referências Bibliográficas.....	66

# **CAPÍTULO I**

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



## **Lista de Siglas e Abreviaturas**

DCI - Denominação Comum Internacional

FC - Farmácias Comunitárias

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT - *Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*

## I. Introdução

A unidade curricular intitulada Estágio Curricular é o culminar do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC). Esta unidade curricular é fundamental para garantir que o início do percurso profissional seja concretizado com a melhor formação possível, permitindo-nos contactar com a realidade, vivenciando-a e aplicando todas as ferramentas que adquirimos ao longo do curso para nos tornarmos profissionais de excelência.

As farmácias comunitárias (FC) desempenham um papel crucial como elo de ligação entre a comunidade e o sistema de saúde, sendo, frequentemente, a primeira fonte de informação e esclarecimento dos cidadãos. Entre a população que procura as FC, é a população idosa que se desloca com maior frequência à farmácia para adquirir a sua medicação habitual e que, maioritariamente, apresenta bastante dificuldade em se deslocar aos hospitais, vendo nas farmácias a sua primeira fonte de literacia.

As FC servem, diversas vezes, de ponte entre a sociedade e os serviços de saúde, como acontece na cedência de medicação hospitalar. Nestas situações, as FC permitem que a população tenha acesso a medicação hospitalar sem se deslocarem ao hospital. É, ainda, nestes locais que a dispensa da medicação é realizada de forma racional, promovendo a adesão à terapêutica instituída e ao seu uso correto e consciente, desmistificando dúvidas que os utentes possam ter.<sup>1</sup>

O presente relatório tem como objetivo descrever a minha experiência na Farmácia Abreu, localizada no centro da vila de Mortágua, sob orientação do Dr. Pedro Fernandes. A sua redação é realizada sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*), que permite focar e esquematizar a experiência adquirida ao longo do estágio.

## 2. Análise SWOT

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Localização da farmácia.</li><li>• Utentes.</li><li>• Integração na equipa técnica.</li><li>• Plano de estágio por etapas.</li><li>• Formações complementares.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ausência da preparação de medicamentos manipulados.</li><li>• Denominação Comum Internacional e a marca comercial.</li></ul>
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"><li>• População na procura de informação.</li><li>• A Farmácia na prestação de serviços.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Medicamentos regularmente esgotados.</li><li>• Alteração dos preços dos medicamentos - guerra na Ucrânia.</li><li>• “Receitas manuais - O eterno enigma”.</li></ul>

### 2.1. Pontos Fortes

#### 2.1.1. Localização da farmácia

A Farmácia Abreu encontra-se localizada no centro da vila de Mortágua, no distrito de Viseu. A sua localização é uma mais-valia, uma vez que se encontra na principal avenida da vila, sendo esta uma zona de grande afluência de pessoas, não só pelo comércio aí situado como também por apresentar bastantes locais de estacionamento. Nesta avenida, junto à farmácia encontra-se uma papelaria, uma clínica com diversas especialidades médicas, escritórios, a central de táxis, restaurante, cafés, outros espaços comerciais e os principais bancos do concelho. Tudo isto favorece a farmácia uma vez que a população aproveita os bons acessos e o facto de se ter de dirigir a outros locais na sua proximidade para preferir esta farmácia em detrimento de outras.

#### 2.1.2. Utentes

Apesar da população-alvo da Farmácia Abreu ser a faixa etária mais envelhecida, o seu público é bastante diversificado tanto devido ao leque de produtos e serviços disponíveis, como também à sua localização e acessibilidade.

A população que frequenta a farmácia, na sua maioria, está fidelizada, revelando a excelente qualidade de atendimento e serviços prestados. Dentro desta população, a faixa etária mais envelhecida procura, muitas vezes, a farmácia para se aconselhar sobre diversas dúvidas, o que a meu ver é um fator importante, uma vez que permite que o farmacêutico desempenhe um papel marcante na vida do utente.

### **2.1.3. Integração na equipa técnica**

Os profissionais que trabalham na Farmácia Abreu executam todas as tarefas do dia-a-dia como uma equipa, estando totalmente comprometidos e dedicados com a melhoria constante da sua ação na sociedade. O ambiente que rodeia a equipa é jovial e familiar, com bastante solidariedade e proximidade, o que possibilitou que me sentisse à vontade para questionar junto de qualquer membro da equipa as questões que me iam surgindo e no imediato.

Desde logo fui integrada e acompanhada por toda a equipa com total compreensão e receptividade, tanto para esclarecer as minhas questões como para me dar a conhecer as suas experiências vividas ao longo do seu percurso profissional, o que enriqueceu bastante o meu estágio e foi crucial para a minha evolução enquanto futura profissional.

### **2.1.4. Plano de estágio por etapas**

O papel do farmacêutico em farmácia comunitária é bastante complexo, o que dificulta a integração do estagiário. Deste modo, a execução de um plano de estágio dividido por fases facilita a assimilação e aquisição de conhecimentos, expostos durante esta etapa do nosso percurso.

Considero de extrema relevância, para a minha formação profissional, a forma como o estágio foi planeado e executado. Inicialmente, comecei por realizar trabalho de *backoffice*, onde me ensinaram a efetuar encomendas através do programa Sifarma2000®; rececionar encomendas, com especial atenção para a verificação dos preços, prazos de validade, condições das embalagens e a quantidade de produtos rececionados; armazenei medicamentos e restantes produtos nos devidos locais segundo o princípio “*First expire, First out*”. Realizei, também, o levantamento dos produtos fora de validade que era necessário devolver aos fornecedores e a atualização do seu *stock* disponível na farmácia.

De seguida, após me sentir mais confiante nestas primeiras atividades, ensinaram-me e encorajaram-me a efetuar a organização e arquivo das receitas dos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes; a rececionar a medicação hospitalar, realizar a sua dispensa e

a arquivar a documentação que a comprova; registar no sistema os testes rápidos de antigénio à COVID-19 realizados na farmácia e a realizar as dispensas a crédito e vendas suspensas para os lares, no *backoffice*, de modo a contextualizar-me e adaptar-me ao programa Sifarma2000® e ao novo Sifarma, antes do atendimento ao público, de forma a aumentar a minha autoconfiança. Recebi, ainda, noções de gestão de *stocks* consoante os gastos esperados para as diferentes épocas do ano, verificando as vendas realizadas nos meses homólogos e o *stock* existente.

Posteriormente, passei para o atendimento, onde, numa primeira etapa, estava sempre acompanhada por um farmacêutico, até me sentir confiante o suficiente para iniciar o atendimento de forma completamente autónoma. É de realçar que durante toda a minha etapa no atendimento nunca me senti desamparada e que mesmo antes de passar para esta fase, tive sempre total abertura por parte da equipa para assistir e participar nos seus atendimentos. Tudo isto possibilitou que a minha aquisição de competências específicas e inerentes ao estágio fosse de forma faseada e consistente, tornando-me de dia para dia mais autoconfiante.

#### **2.1.5. Formações complementares**

As formações executadas nas FC desempenham uma missão fundamental na informação e esclarecimento de dúvidas dos farmacêuticos ao nível do aconselhamento. Devido aos inúmeros produtos que existem para apenas uma indicação terapêutica e ao facto de muitos desses produtos serem idênticos, o aconselhamento pode tornar-se numa tarefa caótica e de difícil concretização. Sendo aí que as formações são preponderantes, permitindo o esclarecimento de qualquer dúvida que exista, relativamente à marca em questão, levando a que o profissional se sinta mais familiarizado e seguro no que concerne ao produto e ao seu aconselhamento.

Durante o meu período de estágio tive acesso a diversas formações, como foi o caso da Bepanthere®; Supradyn®; Confymol® e Paradontax®, isto serviu para posicionar estas marcas destacando-as das restantes e, a meu ver, aumentando o conhecimento destes produtos.

### **2.2. Pontos Fracos**

#### **2.2.1. Ausência da preparação de medicamentos manipulados**

Os medicamentos manipulados são uma mais-valia em situações em que o utente possui necessidades únicas, carecendo de medicação personalizada. Este tipo de medicação é

cada vez menos prescrito, também devido à elevada variedade de medicação disponibilizada pela indústria que se encontra em constante evolução.

Não tive a oportunidade de contactar com esta valência farmacêutica, no decorrer do meu estágio curricular, o que é um ponto fraco visto que estas formulações ainda são prescritas. Não obstante ao facto de este tipo de medicação estar em desuso, considero importante ter acesso a esta experiência durante o estágio para relembrar e dar uso às ferramentas adquiridas em farmácia galénica e tecnologia farmacêutica.

### **2.2.2. Denominação Comum Internacional (DCI) e a marca comercial**

Durante o nosso percurso académico, focamo-nos muito mais na DCI do que no nome comercial correspondente, apesar da população que se dirige à farmácia, na sua maioria, só conhecer o medicamento pela inscrição da embalagem que, por vezes, é um nome comercial diferindo da DCI. Senti alguma dificuldade, inicialmente, para associar o nome comercial do medicamento com a sua DCI, apesar de, com o decorrer do estágio, me ter ido familiarizando com estas designações.

Na minha ótica, o facto de ter iniciado o estágio no *backoffice* facilitou imenso a aquisição destas informações, porque houve tempo para ver e rever os medicamentos aquando da sua entrada e arrumação, permitindo ir assimilando aos poucos estas informações.

## **2.3. Oportunidades**

### **2.3.1. População na procura de informação**

A população atual é exponencialmente mais interessada na saúde e em mudanças radicais no que concerne ao seu estilo de vida. Apesar de utilizarem a *internet* com principal fonte de informação, o que nem sempre é fidedigno, chegam à farmácia à procura de certos produtos ou informações permitindo ao farmacêutico ser parte ativa na orientação e no ato de elucidar a população relativamente às fontes de informação utilizadas, aconselhando-a de forma a escolher a melhor opção de acordo com as suas características individuais.

Sendo a farmácia uma importante ponte de ligação do sistema de saúde com a população, cabe ao farmacêutico desmistificar e clarificar as informações que a população recolhe na *internet* que, por exemplo, após verificar os seus sintomas se autodiagnostica com uma certa patologia e decide os medicamentos, ou outros produtos farmacêuticos de que necessita. Outro exemplo, é o caso das dietas desregradadas, que podem ser prejudiciais para a saúde da população, visto que o plano de dieta deve ser indicado por um profissional de saúde de forma personalizada e individualizada.

O farmacêutico deve intervir nestas situações, fornecendo toda a informação científica correta de forma a melhorar a saúde e corresponder às necessidades da população, atualizando sempre os seus conhecimentos para estar informado o mais possível sobre diversas áreas garantindo a correta intervenção na sociedade.

### **2.3.2. A Farmácia na prestação de serviços**

A Farmácia Abreu apresenta uma diversidade de serviços que são muito importantes na melhoria da qualidade de vida da população, permitindo ao farmacêutico ajudar os seus utentes de forma a garantir que estes têm o melhor acompanhamento possível. Apresenta consultas de nutrição e dietética, de podologia e de cuidados capilares, medição de parâmetros bioquímicos, realização de testes rápidos ao COVID-19 e administração de medicamentos injetáveis e vacinas. No que concerne aos serviços prestados, ao farmacêutico compete a medição dos parâmetros bioquímicos, a realização dos testes rápidos e a administração de vacinas, sendo que o restante é realizado por profissionais com especialidade nas diferentes áreas. Relativamente aos parâmetros bioquímicos, podem ser realizadas medições da tensão arterial e frequência cardíaca, peso e altura, glicémia, colesterol total e ácido úrico.

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de realizar algumas destas medições, como foi o caso da tensão arterial, peso e altura, sendo que das restantes medições e serviços realizados pelo farmacêutico tive hipótese de assistir à execução de algumas. Entre todos os serviços prestados, no meu período de estágio, o mais requisitado foi sem dúvida a medição da tensão arterial, por esse motivo foi também aquele com que mais estive em contacto. Considero estes serviços uma mais-valia tanto para a farmácia como para a população. Para a farmácia, porque lhe permite dinamizá-los e sensibilizar a população a aderir aos vários serviços disponibilizados. Para a população, parece-me igualmente uma mais-valia, uma vez que passa a dispor de serviços que possivelmente não teria possibilidade de usufruir num local tão próximo de si.

## **2.4. Ameaças**

### **2.4.1. Medicamentos regularmente esgotados**

Algumas vezes, durante o estágio, houve dificuldade de satisfazer a vontade dos utentes quanto ao medicamento que queriam levar. Quando não havia *stock*, a farmácia pedia aos armazenistas, ou diretamente aos laboratórios. Houve situações em que os medicamentos pedidos não chegavam, vindo uma nota a indicar se estes estavam esgotados ou momentaneamente indisponíveis para entrega. Em alguns casos, estiveram esgotados por

curtos períodos, sendo possível adquiri-los no dia seguinte ou no período de entrega seguinte, mas, noutras situações, os medicamentos permaneciam esgotados durante um mês ou mais. Tornando-se desagradável quando o utente pedia a medicação e esta não existia na farmácia, devido a falhas dos armazenistas, ou por estarem esgotados. Quando isto acontecia e o medicamento não chegava à farmácia aquando do indicado ao utente, segundo a informação obtida pelos armazenistas, em caso de estar esgotado temporariamente, ou até em situações que não era possível encomendar por se encontrarem esgotados, era difícil fazer entender aos utentes que a culpa não era da farmácia, não sendo má vontade, apenas um problema sistemático em todas as farmácias do país. No caso de o medicamento em questão estar esgotado mais tempo que o utente poderia esperar, ou seja, não possuir medicação suficiente até este se encontrar disponível, a maioria destes utentes não ficava satisfeito ou por ter de trocar de laboratório ou por a farmácia não conseguir satisfazer esta necessidade.

No decorrer do estágio, a título de exemplo, alguns dos medicamentos esgotados por um determinado período foram o Aerius, Exxiv, Primperan e Mepranil.

#### **2.4.2. Alteração dos preços dos medicamentos – guerra na Ucrânia**

Pelo contexto do conflito entre a Rússia e a Ucrânia, houve subidas inerentes dos preços nos diversos setores e, como tal, o setor farmacêutico não foi uma exceção. O custo dos medicamentos transportados teve uma ligeira subida inicial, sendo que, posteriormente, alguns armazenistas optaram por cobrar uma taxa extra pelo transporte das encomendas, que variava consoante o preço semanal dos combustíveis, sendo aplicada por cada deslocação à farmácia. Isto dificultou o ato de dispensa porque apesar de, na sua maioria, a farmácia ter conseguido manter os preços anteriores, houve medicamentos e outros produtos em que foi obrigatório subir os preços.

Esta situação, apesar de conhecida pela população, nem sempre é compreensível, por não entenderem o efeito que este conflito pode ter sobre as FC, devido a não conhecerem o meio que envolve a farmácia.

#### **2.4.3. “Receitas manuais – O eterno enigma”**

Atualmente, as receitas entregues na farmácia são, na sua maioria, eletrónicas. Apesar de, quando devidamente fundamentado, a prescrição poder ser manual.

As receitas manuais são sempre um “obstáculo” para o farmacêutico, sendo que os mais experientes, devido à sua prática com este tipo de receitas, conseguem descodificá-las com maior facilidade. Esta problemática não é nova, mas continua a ser igualmente perigosa,



podendo levar a erros na terapêutica do utente, tanto da dose como do princípio ativo prescrito.

Dado que algumas receitas possuíam uma caligrafia pouco perceptível, dificultando o processo de dispensa da medicação, por forma a evitar erros (na dispensa), recorria sempre a um farmacêutico mais experiente para me auxiliar e confirmar o conteúdo desta, garantindo uma dispensa correta da medicação prescrita. No entanto, com o decorrer do tempo, este processo de descodificação da caligrafia foi gradativamente mais inteligível.

### **3. Casos Clínicos**

#### **Caso Clínico I**

Um senhor, com cerca de 65 anos, deslocou-se à farmácia com queixas de prisão de ventre, dizendo que já andava assim há cerca de um mês e que já se tinha dirigido ao centro de saúde, sendo-lhe prescrito uns supositórios que tiveram efeito momentâneo, mas que posteriormente voltava a ter o mesmo problema. Inquiri o senhor sobre a possibilidade de beber pouca água, ter alterado a sua dieta, ou ter iniciado alguma medicação no mês anterior à sintomatologia, ao que me respondeu que nada tinha sofrido alteração.

Então, sugeri o Dulcosoft® saquetas, uma vez por dia, preferencialmente de manhã. Referi que deveria diluir o conteúdo da saqueta num copo de água, iniciando a toma com apenas 1 saqueta e, caso necessário, poderia ajustar a dose para 2 saquetas. Adicionalmente, referi que o Dulcosoft® pode ser tomado diariamente ou em dias alternados.

Este dispositivo médico tem na sua composição o Macrogol 4000, que exerce a sua ação como laxante osmótico. O macrogol, por ser uma substância solúvel e não ser absorvido, através da hidratação vai amolecer as fezes facilitando a sua evacuação. Expliquei, ainda, que não deveria continuar a toma por mais de 28 dias, conforme o indicado no folheto informativo, e que se após terminar o tratamento a situação permanecesse deveria contactar novamente o seu médico de família.<sup>2</sup>

Como medidas não farmacológicas, aconselhei o senhor a beber pelo menos 1,5L de água por dia, comer mais fibras (fruta e vegetais) e fazer algum exercício físico, para além da toma do Dulcosoft®.

#### **Caso Clínico II**

Uma senhora, 68 anos, foi à farmácia para adquirir a sua medicação habitual e, posteriormente, em conversa referiu que andava a ter dificuldade em adormecer e perguntou se por acaso não existia algum produto natural que pudesse experimentar. Abordei a senhora

no sentido de perceber qual era o tipo de insónia a que se referia. Se era por dificuldade em adormecer (insónia primária), ou por dificuldade em manter o sono (insónia intermédia), ao que me respondeu que dependia, por vezes, até era ambos.

Tendo em consideração o que a senhora referiu, indiquei que experimentasse o Arkosono® Forte pela libertação ser executada por duas fases (rápida e prolongada). Sendo que na primeira fase é libertada melatonina, valeriana e passiflora, promovendo a indução do sono e por uma segunda fase, que liberta melatonina e papoila da califórnia, para diminuir os despertares noturnos. Referi que deveria tomar um comprimido uma hora antes de deitar, e que, como medidas não farmacológicas, poderia criar hábitos de dormir, como deitar e levantar sempre à mesma hora.<sup>3</sup>

### **Caso Clínico III**

Uma senhora, com 38 anos, deslocou-se à farmácia referindo que os seus filhos estavam com tosse e que gostaria de adquirir um xarope. Durante a sua exposição, questionei-a se a tosse era seca ou produtiva e a idade dos seus filhos, respondendo-me que achava que era tosse seca apesar de, por vezes, um dos filhos parecer que “tinha alguma coisa para sair” e que os seus filhos tinham 4 anos e eram gémeos.

Dada a situação, sugeri a toma do Grintuss Pediatric Xarope®, um dispositivo médico pediátrico para controlar a tosse diurna e noturna, que pode ser tomado duas a quatro vezes ao dia, mas no caso dos seus filhos, e pela idade, apenas poderiam tomar o equivalente a uma colher, por cada toma, referindo que deveria lavar a colher após cada utilização. Caso a tosse se mantivesse, sem evidência de melhorias nos próximos dias, aconselhei-a a deslocar-se ao Centro de Saúde.<sup>4</sup>

### **Caso Clínico IV**

Uma senhora dirigiu-se à farmácia acompanhada do seu filho de 4 anos, explicando que quando o foi buscar à escola constatou que a criança apresentava um olho avermelhado, em toda a sua extensão, e que suspeitava que podia ser uma conjuntivite, porque no dia anterior o menino esteve a brincar com crianças que também tinham a mesma sintomatologia. Questionei a senhora se sabia se a criança lacrimejava, ou se sentia prurido, respondeu-me que não sabia porque só o tinha ido buscar naquele momento.

Aconselhei a senhora a utilizar o Visex® para limpeza ocular e indiquei que deveria utilizar uma compressa diferente para cada olho e para cada utilização, limpando os olhos em movimentos de dentro para fora.<sup>5</sup> Posteriormente à limpeza ocular, deveria colocar o colírio

Vidisan® Alergia com Ectoin® 1 a 2 gotas, 2 a 3 vezes por dia. Uma vez que não havia nenhum indicador de conjuntivite e a criança não teve nenhum comportamento que indicasse prurido durante todo o atendimento, aconselhei aquele colírio Vidisan®, porque a causa da irritação ocular poderia ser desencadeada por algum fator alergénico, dado que este episódio foi relatado durante a primavera.<sup>6</sup>

### **Caso Clínico V**

Uma mulher, com 25 anos, dirigiu-se à farmácia porque, ultimamente, começou a sentir-se enjoada quando fazia viagens de média/longa distância de carro. Abordei-a na tentativa de compreender se possuía mais alguma sintomatologia e se sentia náuseas apenas quando viajava, ou se ocorria noutras situações. Ao que me respondeu que só se sentia enjoada, algumas vezes com vómitos, em viagens de carro quando não era a condutora.

Perguntei, ainda, se era intolerante à lactose e como a resposta foi negativa, aconselhei a utilização do Viabom®, dimenidrinato 50mg, para prevenir e tratar náuseas e vómitos associados ao enjoo de movimento, referindo que esta medicação devia ser utilizada preventivamente, sendo que a primeira toma devia ser executada 30 minutos antes de iniciar a viagem, 1 a 2 comprimidos, e que não poderia utilizar esta medicação caso conduzisse algum veículo porque esta causava sonolência.<sup>7</sup>

Como medidas não farmacológicas, sugeri-lhe que antes de iniciar a viagem não consumisse bebidas alcoólicas, não fizesse refeições pesadas e que durante a viagem evitasse qualquer estímulo como ler ou jogar nos dispositivos móveis.

#### **4. Reflexões Finais**

Para a conclusão do curso de MICF é necessário realizar um estágio em farmácia comunitária, o que é muito importante para complementar uma formação de excelência.

No meu caso, este estágio revestiu-se de primordial importância para a minha evolução tanto profissional como pessoal. Tive a oportunidade de contactar com utentes de diversas realidades, observando e fazendo parte da intervenção farmacêutica no que concerne à literacia em saúde, de forma a garantir a adesão à terapêutica e a desmistificar qualquer dúvida que os utentes possuíam. Esta oportunidade em muito se deveu à equipa que, desde logo, me integrou e incentivou a participar nestes atos farmacêuticos de extrema importância.

A realização do estágio permitiu-me consolidar os conhecimentos que adquiri ao longo do meu percurso académico, pô-los em prática e relacioná-los com a realidade. Adquirindo, ainda, ferramentas importantes para o exercício da profissão no contexto da farmácia comunitária.

Constatei que, lamentavelmente, ainda existem utentes que vêem a farmácia como um mero local de aquisição de medicamentos, em que o farmacêutico tem apenas a função de os dispensar em série. Concretamente nestas situações, a valência profissional que este estágio nos fornece permite que nós, futuros profissionais, possamos ir adquirindo técnicas para conseguir intervir e modificar a visão deste tipo de utentes relativamente ao papel do farmacêutico e da farmácia na sociedade.

Em suma, considero que este estágio desempenhou um papel essencial para a minha evolução enquanto futura profissional, permitindo-me relacionar as ferramentas académicas com a conjuntura factual da profissão.

## 5. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária** [Acedido a 5 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. SANOFI - **Dulcosoft**<sup>®</sup> [Acedido a 9 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.dulcolax.pt/dulcosoft>
3. ARKOPHARMA - **ARKOSONO**<sup>®</sup> **Forte 8H** [Acedido a 9 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.arkopharma.com/pt-PT/arkosonor-forte-8h>
4. ABOCA - **Grintuss Pediatric Xarope** [Acedido a 10 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/grintuss-pediatric-xarope/>
5. EDOL - **Visex**<sup>®</sup> [Acedido a 10 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.edol.pt/produto/vises-bebe-e-adulto-20-unidades/#visex-bebe-e-adulto>
6. LOMB, Bausch +. - **Vidisan**<sup>®</sup> **Alergia con Ectoin**<sup>®</sup> [Acedido a 10 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.bausch.com.pt/area-profissional/farmacia/produtos-para-a-saude-ocular/alergia/vidisanr-alergia-con-ectoinr/>
7. INFARMED - **Resumo das Caraterísticas do Medicamento - Viabom 50mg**. RCM. (2020) 4–10.

## **CAPÍTULO II**

### **Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

## **Lista de Siglas e Abreviaturas**

ACeS - Agrupamentos de Centros de Saúde

ARS Centro - Administração Regional de Saúde do Centro

ARS, I.P. - Administrações Regionais de Saúde, I.P.

BM - Baixo Mondego

BV - Baixo Vouga

CB - Cova da Beira

CRI - Centros de Respostas Integradas

CTAI - Comunidade Terapêutica Arco Íris

DCI - Denominação Comum Internacional

DICAD - Divisão de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências

DL - Dão-Lafões

FEFO - *First Expired, First Out*

LASA - *Look-Alike, Sound-Alike*

MAM - Medicamentos de Alerta Máxima

PIN - Pinhal Interior Norte

PL - Pinhal Litoral

SF-GFM - Serviços Farmacêuticos - Gabinete de Farmácia e do Medicamento

SWOT - *Strengths, Weakness, Opportunities and Threats*

UAC - Unidade de Alcoologia de Coimbra

UCC - Unidades de cuidados na comunidade

UCSP - Unidades de cuidados de saúde personalizados

UDC - Unidade de Desabituação de Coimbra

UF - Unidades Funcionais

URAP - Unidade de recursos assistenciais partilhados

USF - Unidade de saúde familiar

USP - Unidade de saúde pública

## **1. Introdução**

O Farmacêutico, na área hospitalar, desempenha um papel fundamental por forma a garantir um uso seguro e racional dos medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde, bem como a sua qualidade e eficácia, no circuito do medicamento, desde a seleção ao seu armazenamento e distribuição<sup>1</sup>. Este papel melhora a qualidade da prestação dos serviços Farmacêuticos na Farmácia Hospitalar, permitindo exercer, da melhor forma, funções que auxiliem os organismos hospitalares e atividades/serviços relacionados<sup>2</sup>.

Dentro da área de Ciências Farmacêuticas, existem diversas especialidades, entre as quais a Farmácia Hospitalar. Deste modo, tive a possibilidade de realizar um estágio nesta área, nos Serviços Farmacêuticos – Gabinete da Farmácia e Medicamento (SF-GFM), da Administração Regional de Saúde do Centro (ARS Centro), o que me permitiu contactar com diferentes valências do curso de Ciências Farmacêuticas, bem como conhecer o trabalho desenvolvido nesta vertente profissional.

O presente relatório foi realizado segundo a minha experiência enquanto estagiária nos SF-GFM, na ARS Centro, no âmbito da unidade Estágio Curricular, sob a orientação da Dra. Catarina Coelho. A execução deste relatório segue o modelo de uma análise SWOT (*Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*), explicitando quais foram, no decorrer do estágio, os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças.

## **2. Administração Regional de Saúde do Centro, I. P.**

As Administrações Regionais de Saúde, I.P., (ARS, I.P.) são institutos públicos autónomos responsáveis pela gestão dos recursos disponíveis para a prestação de serviços na área da saúde, a nível regional<sup>3</sup>. Ou seja, em Portugal, existem cinco institutos públicos em diversas regiões (ARS, I. P.) como a do Norte; do Centro; Lisboa e Vale do Tejo; Alentejo e do Algarve<sup>3</sup>.

A ARS Centro está subdividida em Agrupamentos de Centros de Saúde (ACeS) que, apesar de dependentes da instituição, são serviços que prestam cuidados de saúde primários a nível local<sup>4</sup>. Na ARS Centro existem seis ACeS - ACeS Baixo Mondego (BM), Baixo Vouga (BV), Dão Lafões (DL), Pinhal Litoral (PL), Pinhal Interior Norte (PIN) e Cova da Beira (CB)<sup>5</sup>.

Para além dos seis ACeS, existem ainda duas Unidades Locais de Saúde, com autonomia própria. Cada um destes organismos é constituído por Unidades Funcionais (UF) que se dividem em vários tipos, como, por exemplo, as Unidades de Saúde Familiar (USF); as Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados (UCSP); as Unidades de Cuidados na Comunidade (UCC); a Unidade de Saúde Pública (USP) e a Unidade de Recursos Assistenciais Partilhados



(URAP)<sup>4</sup>. Dentro de cada ACeS, tem de existir, no mínimo, uma USF ou UCSP e uma UCC, e apenas uma USP e uma URAP<sup>4</sup>.

Na ARS Centro, existe ainda a Divisão de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (DICAD) que tem como objetivo auxiliar, na região centro, intervenções preventivas e terapêuticas relativamente a dependências e comportamentos aditivos<sup>6</sup>. A DICAD é composta pela Unidade de Alcoologia de Coimbra (UAC), a Unidade de Desabilitação de Coimbra (UDC), a Comunidade Terapêutica Arco Íris (CTAI) e os Centros de Respostas Integradas (CRI)<sup>6</sup>.

Os SF-GFM apresentam uma equipa composta por diversos profissionais experientes, como Farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, assistentes técnicos e assistentes operacionais. Tendo como meta a prevenção de doenças e a promoção do bem-estar da população, as atividades levadas a cabo pelos SF-GFM garantem a qualidade, eficácia, segurança e o correto armazenamento e distribuição dos medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde.

Por forma a evitar o erro e garantindo o correto circuito destes produtos de saúde, os SF-GFM organizam-nos de acordo com a denominação comum internacional (DCI); o conceito Medicamentos de Alerta Máxima (MAM); o modelo *First Expired, First Out* (FEFO) e o *Look-Alike, Sound-Alike* (LASA).

### 3. Análise SWOT

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equipa.</li> <li>• Conhecimentos Informáticos.</li> <li>• Integração nas atividades dos SF-GFM.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desconhecimento relativo ao papel do Farmacêutico nos cuidados de saúde primários.</li> <li>• Falta de contacto com o processo de aquisição e respetivos concursos públicos.</li> </ul>
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elaboração de um armazém avançado.</li> <li>• Participação em formações.</li> <li>• Participação na elaboração de documentos e nas reuniões da CFT.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de recursos humanos na ARS Centro.</li> </ul>

### **3.1. Pontos Fortes**

#### **3.1.1. Equipa**

A equipa dos SF-GFM acolheu-me da melhor forma possível, possibilitando um estágio de excelência com partilha de conhecimentos e experiências pessoais importantes no âmbito profissional, fundamentais para enriquecer o meu estágio curricular.

Iniciei com uma visita guiada que teve como intuito dar-me a conhecer os diversos locais, a sua organização e, também, os profissionais da equipa. É de ressaltar que desde o primeiro dia fui encorajada a esclarecer qualquer dúvida que surgisse, sendo sempre esclarecida com a maior compreensão e amabilidade.

#### **3.1.2. Conhecimentos Informáticos**

Ao longo do estágio pude contribuir para a atualização e elaboração de documentos, bem como colaborar com os profissionais que me interpelavam, para auxiliar na elaboração de outros. Esta minha participação valorizou o meu estágio, permitindo-me adquirir conhecimentos relativos a temas distintos.

A minha experiência na utilização de programas de trabalho do Windows, como o Microsoft Excel, tornou mais fácil a execução das tarefas solicitadas por parte da equipa, como no caso da elaboração de alguns documentos, e possibilitou que respondesse a qualquer solicitação dos membros da mesma com maior brevidade e rapidez.

Para além do referido, sempre que contactava com profissionais que demonstravam dificuldades em atuar com estas tecnologias, colaborava sempre da melhor forma na tentativa de dar o meu contributo para a resolução das situações.

#### **3.1.3. Integração nas atividades dos SF-GFM**

Durante o estágio participei em diversas atividades realizadas pela equipa dos SF-GFM, entre elas, a utilização da plataforma referente aos pedidos da vacinação COVID-19, para que esta seja possível nos diferentes ACeS e UF.

Outra atividade desenvolvida pelos SF-GFM, na qual tive a possibilidade de auxiliar, foi no atendimento dos medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas. Neste sentido, constatei que, de acordo com a legislação em vigor, a ARS Centro detém um sistema rigoroso por forma a reduzir a possibilidade de qualquer extravio, já que estes medicamentos necessitam de medidas mais restritas de controlo e segurança no seu circuito de utilização, desde a sua receção até à sua distribuição e administração. O seu acesso, na ARS Centro, é da exclusiva responsabilidade dos Farmacêuticos do SF-GFM, sendo da sua competência a

gestão de *stocks*, bem como o envio para as UF. O envio destes medicamentos, para as UF ou para a DICAD, é executado pelo Farmacêutico depois dos SF-GFM receberem o Anexo X (que pode ser consultado no Anexo I) que regista os seus consumos, sendo que, aquando do atendimento de cada pedido, este é enviado em conjunto com cada medicamento.

Além das atividades já referidas, os SF-GFM são responsáveis pela distribuição de vacinas, nomeadamente as incluídas no Plano Nacional de Vacinação, bem como pela gestão da rede de frio que envolve todo o acondicionamento das mesmas na Farmácia Central e, também, em cada UF. No decorrer do estágio, tive ainda a hipótese de presenciar o procedimento a executar aquando de uma quebra na rede de frio que ocorreu num frigorífico que continha vacinas do Plano Nacional de Vacinação, localizado numa UF. O incidente verificou-se devido a uma falta de energia, durante um fim de semana, provocada por trovoadas. Após a ocorrência, a unidade colocou as vacinas em quarentena e enviou ao Farmacêutico responsável pelo ACeS, os dados relativos às temperaturas atingidas pelo frigorífico bem como o tempo que este esteve desligado. Posteriormente, o Farmacêutico contactou com os laboratórios de cada vacina para ficar a conhecer se poderiam ser utilizadas ou se teriam de ser desperdiçadas consoante a situação particular. Com base nesta informação, foi elaborado e enviado um relatório final para unidade a informar dos procedimentos a seguir. Nesta situação em particular, nenhuma vacina pôde ser aproveitada já que a duração da quebra de frio foi longa o suficiente para não viabilizar sua utilização, ou seja, as condições de conservação no frio destas vacinas não estavam em conformidade com os critérios exigidos.

Por último, tive a possibilidade de presenciar e realizar o atendimento tanto de medicamentos hemoderivados (Imunoglobulina Anti-D e a Antitetânica) como de vacinas, outra das atividades desenvolvidas pelos SF-GFM.

A Imunoglobulina Anti-D é administrada às 28 semanas de gravidez ou até 72 horas após o parto, quando a grávida é Rh negativo e o seu parceiro é Rh positivo. O seu objetivo é evitar que a mãe produza anticorpos contra o sangue do bebé, impedindo que este ao entrar na corrente sanguínea da mãe provoque uma reação imunológica, verificando-se a produção de anticorpos contra o sangue do bebé que atravessam a placenta e o atacam.

Constatei que os medicamentos hemoderivados têm um grande controlo e, como tal, é necessário o preenchimento de um documento específico, o Modelo n.º 1804 da INCM (Anexo 2), constituído por duas partes (via Farmácia e via Serviço)<sup>7</sup>. Para os SF-GFM atenderem o pedido dos medicamentos hemoderivados, a requisição, nos quadros A e B, tem de ser preenchida pelo médico da unidade. Durante o atendimento, o Farmacêutico tem de preencher o quadro C e enviar a segunda parte do documento (via Serviço) juntamente com o medicamento hemoderivado para a unidade, sendo a primeira parte (via Farmácia) arquivada

nos SF-GFM. É importante referir que este procedimento, no caso da Imunoglobulina Antitetânica, é distinto, já que a sua administração ocorre em situações urgentes, contrariamente à Imunoglobulina Anti-D cuja administração é planeada com antecedência enquanto que a Imunoglobulina Antitetânica tem de estar sempre na UF. Deste modo, após a sua administração, a UF comunica aos SF-GFM e o medicamento é repostado.

### **3.2. Pontos Fracos**

#### **3.2.1. Desconhecimento relativo ao papel do Farmacêutico nos cuidados de saúde primários**

Como estava desinformada relativamente à importância do Farmacêutico na equipa de prestação de cuidados primários, nos diferentes ACeS, considero que esta experiência me permitiu perceber o papel do Farmacêutico numa área desconhecida e, assim, enriquecer o meu conhecimento sobre as diversas atividades profissionais.

Em suma, esta situação era algo que carecia de aperfeiçoamento antes de iniciar o estágio, pela minha desinformação relativamente a este tema, já que é essencial compreender as diferentes vertentes disponibilizadas.

#### **3.2.2. Falta de contacto com o processo de aquisição e respetivos concursos públicos**

Os Farmacêuticos do SF-GFM elucidaram-me, desde logo, sobre como funcionavam os concursos públicos dos medicamentos e dispositivos médicos, bem como os respetivos processos de aquisição. Contudo, a meu ver, um dos pontos fracos verificados foi a falta de contacto com os contratos públicos, visto que o estágio foi iniciado em maio, ou seja, uma altura do ano em que, salvo raras exceções, todos os processos de contratualização já foram executados.

Apesar de durante o meu estágio existir um concurso por atribuir (Diazepam 5mg), até ao final do mesmo, o processo ainda não tinha sido concretizado, o que permitiu com que observasse os inconvenientes da falta de contrato público para aquele medicamento específico. Esta situação foi um impedimento para o atendimento desta benzodiazepina, uma vez que os níveis de *stock* eram diminutos. Neste sentido, foi necessário encontrar uma alternativa para contornar a situação em prol da satisfação das necessidades dos utentes, tendo recorrido à sua aquisição em Farmácias Comunitárias o que, muitas vezes, se torna um procedimento demorado e que requer bastante burocracia, colocando entraves à satisfação das mesmas. Isto impede que o atendimento seja efetuado com a maior brevidade e/ou que a quantidade

fornecida não corresponda à requisitada, por forma a garantir uma quantidade mínima capaz de fornecer qualquer UF que necessite com urgência.

### **3.3. Oportunidades**

#### **3.3.1. Elaboração de um armazém avançado**

Durante o período de estágio, pude constatar a implementação, pela ARS Centro, de armazéns avançados (AA) nas unidades funcionais, por forma a melhorar a gestão dos stocks disponíveis em todas as UF, permitindo que a ARS Centro consiga verificar, em tempo real, as quantidades que existem de cada produto.

Foi-me concedida a oportunidade de acompanhar e assistir o Farmacêutico responsável pelo ACeS, da referida unidade, na qual se pretende implementar o AA. Presenciei a verificação das condições do local que a unidade tinha escolhido, auxiliei nas contagens dos produtos que existiam e na sua organização alfabética consoante o DCI, por ordem crescente de dosagem, bem como na sinalização dos produtos LASA e MAM. Considero que foi uma mais-valia, pois contactei com a realidade do trabalho Farmacêutico nas unidades.

#### **3.3.2. Participação em formações**

No meu estágio na ARS Centro tive acesso à frequência de formações que os Farmacêuticos do SF-GFM assistiram, assim como às que realizaram e, como tal, considero que foi uma ótima oportunidade para adquirir conhecimentos e assistir a debates que de outra forma não seria possível. A título de exemplo, tive a hipótese de assistir a formações como: “Utilização de dados em saúde para apoio à decisão” e “Rede de frio e vacinas” que me alertaram para a importância de diversos temas. Como no caso da rede de frio, que pude compreender como esta estava implementada nas UF e como a ARS Centro controlava este circuito, de modo a evitar desperdícios de qualquer produto que necessitasse de ser conservado em intervalos restritos de temperatura.

#### **3.3.3. Participação na elaboração de documentos e nas reuniões da CFT**

Desde o início do estágio foi-me concedida a oportunidade de assistir às reuniões da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), permitindo-me compreender a realidade do seu funcionamento. A CFT tem como objetivo recomendar a utilização mais eficiente dos medicamentos e orientações terapêuticas, de acordo com a política do medicamento, promovendo sempre o seu uso racional e considerando a sua relação custo/efetividade,

visando o igual acesso à terapêutica a todos os utentes<sup>8</sup>. Assistir a estas reuniões foi fundamental para enriquecer a minha formação pessoal e profissional.

Ao longo do estágio, participei, ainda, na elaboração de documentos relativos aos armazéns avançados; erros na medicação; revisão terapêutica; interações medicamentosas aquando da administração por via intravenosa e, também, algumas fichas técnicas de medicamentos que integram o formulário interno da ARS Centro. A pedido dos Farmacêuticos do SF-GFM, auxiliiei ainda na atualização da informação relativa aos prazos de validade dos medicamentos e outros produtos de saúde, em embalagem multidoso, após abertura.

### **3.4. Ameaças**

#### **3.4.1. Falta de recursos humanos na ARS Centro**

O elevado fluxo de trabalho que os Farmacêuticos da ARS Centro têm dificulta a manutenção de uma ligação próxima às UF, contudo estes profissionais fazem os possíveis para manter a máxima proximidade com as unidades.

Os Farmacêuticos dos SF-GFM, devido à falta de recursos e tempo, têm dificuldade em se deslocar com elevada frequência às diversas unidades de cada ACeS. Este facto, na minha opinião, é uma ameaça à perceção da situação real de cada unidade, apesar da evolução das novas tecnologias facilitarem cada vez mais a comunicação.

Numa perspetiva futura, de forma a combater esta ameaça, seria importante a integração de mais Farmacêuticos neste serviço, na medida em que estes têm uma elevada carga laboral.

#### **4. Reflexões Finais**

O estágio, nos SF-GFM da ARS Centro, valorizou a minha formação pessoal e profissional, uma vez que me possibilitou ampliar os meus conhecimentos relativamente ao papel do Farmacêutico na área hospitalar e, mais concretamente, no ramo dos cuidados de saúde primários, bem como contactar com uma realidade laboral distinta da que encontrei em Farmácia comunitária. Antes de iniciar este estágio, desconhecia o papel do Farmacêutico nos cuidados de saúde primários, contudo a sua frequência fez-me compreender as funções desempenhadas e perceber a sua importância, devido à formação que o curso de Ciências Farmacêuticas proporciona. Percebi que a integração do Farmacêutico numa equipa multidisciplinar, concretamente neste tipo de cuidados, é essencial para promover a saúde e bem-estar da população, de forma contínua.

Posto isto, apesar de testemunhar a importância do Farmacêutico, considero que a atividade Farmacêutica neste meio ainda é, de certo modo, desconsiderada quando comparada com a dos restantes profissionais de saúde. Cabe aos próprios alterar a forma como são percecionados, demonstrando a importância da sua indispensável formação curricular que os caracteriza como especialistas do medicamento.

## 5. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**. (2018) [Consultado a 10 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpvh\\_capitulo\\_i\\_vfinal\\_17815111995a8eee5ad0c17.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpvh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf)
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 44 204 de 2 de Fevereiro de 1962**. Diário da República. (1993).
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 22/2012, de 30 de janeiro**. Diário da República. Série I. (2012), 513–516.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 28/2008**. Diário da República. (2008).
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 394-A/2012**. Diário da República n.º 231/2012, 1º Suplemento, Série I. (2012).
6. ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DE SAÚDE DO CENTRO - **Comportamentos aditivos e dependências** [Consultado a 14 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.arscentro.min-saude.pt/dicad/>
7. INFARMED - **Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro**. (2000) [Consultado a 16 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/despacho\\_1051-2000.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/despacho_1051-2000.pdf)
8. PAREDES, Município D. E.; SOUSA, Miguel De; MIGUEL, Ricardo - **Diário da República, 2.ª série — N.º 55 — 17 de março**. (2017).



## 6. Anexos

### Anexo I - Anexo X

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

N.º \_\_\_\_\_ **Anexo X**

Serviços Farmacêuticos do \_\_\_\_\_

SERVIÇO SALA \_\_\_\_\_ Código \_\_\_\_\_

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código		


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

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

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

## Anexo 2 - Modelo n.º 1804 da INCM (Requisição de Medicamentos Hemoderivados)

Número de série 2958450 VIA FARMÁCIA



**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**  
**REQUISICÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO**  
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos<sup>(\*)</sup>)

HOSPITAL \_\_\_\_\_  
SERVIÇO \_\_\_\_\_

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

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

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

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

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

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

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

**I. Instruções relativas à documentação:**

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

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

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

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

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

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Decreto n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Serviços da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de outubro de 2000.

# **CAPÍTULO III**

Monografia

## **“Dispositivos Médicos na Medicina de Precisão em Oncologia Veterinária”**

Orientada pelo Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage

## **Lista de Siglas e Abreviaturas**

BioMEMS - Sistemas biológicos microeletromecânicos

Cpt - Carboplatina

DOX - Doxorrubicina

DVS - Sistema de verificação de dosagem

EMA - Agência Europeia do Medicamento

FDA - Food and Drug Administration

HIF-1 - Fator 1 induzível por hipóxia

IMPACT - *Implantable Microsystems for Personalised Anti-Cancer Therapy*

MEMS - Sistemas microeletromecânicos

Pmed - Medicina de precisão

TME - Microambiente tumoral

VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular

## Resumo

Animais de estimação como o melhor amigo do Homem, o cão, têm ganhado bastante preponderância na sociedade contemporânea, estando assim, cada vez mais integrados no ambiente familiar.

A integração e aumento da ligação emocional do Homem com estes animais tem destacado a importância do seu bem-estar e, por sua vez, aumentado a procura às consultas veterinárias de rotina. Com o aumento destas consultas, verificou-se um incremento nos diagnósticos de doenças que outrora não seriam diagnosticadas. Como a abordagem convencional na medicina veterinária apresenta poucas alternativas, devido à falta de estudos que comprovem a sua eficácia e eficiência terapêuticas, a medicina de precisão, em áreas como a oncologia veterinária, vem colmatar estas deficiências.

Uma vez que a medicina de precisão apresenta uma abordagem inovadora que tem como objetivo a prevenção e tratamento de doenças de acordo com a sua especificidade individual, a integração de dispositivos médicos é essencial para tal ser possível devido à sua capacidade para diagnosticar, monitorizar e auxiliar no tratamento de doenças, de modo a garantir um diagnóstico precoce, uma monitorização contínua e acessível, bem como uma escolha individualizada da terapêutica.

A maior dificuldade relativa à sua aplicação na medicina veterinária deve-se à falta de estudos que comprovem a sua eficiência.

A presente monografia tem como objetivo abordar os dispositivos médicos que demonstram potencial para serem integrados na medicina veterinária e, também, referenciar a importância da inclusão do conceito *one-health* nos estudos da medicina humana, por forma a facilitar a transposição entre espécies da informação obtida.

**Palavras-chave:** cão; dispositivos médicos; medicina de precisão; medicina veterinária; oncologia; *one-health*.

## **Abstract**

Pets, such as Man's best friend, have acquired a lot of prominence in contemporary society and are thereby increasingly integrated as family members.

The integration and consequent increase of man's emotional attachment to these kind of animals has enhanced the importance of their well-being and increased their attendance to routine veterinarian appointments. These appointments have increased the diagnosis of diseases that previously would not have been diagnosed. Since the conventional approach presents fewer alternatives due to the lack of studies proving its therapeutic efficacy and efficiency, precision medicine, in areas such as veterinary oncology, has been sought to satisfy therapeutic needs that the conventional approach is unable to meet.

Precision medicine presents a new approach that aims to prevent and treat diseases according to their individual specificity, medical devices integration is essential in order to make this possible due to their ability to diagnose, monitor and assist in diseases treatment to ensure early diagnosis, continuous and affordable monitoring, and individualized choice of therapy.

The greatest difficulty regarding its application in veterinary medicine is due to the lack of studies proving its efficiency.

This monograph aims to address medical devices that have the potential to be integrated into veterinary medicine and the importance of including the *one-health* concept in studies related to human medicine, in order to facilitate the transposition between species regarding the information obtained.

**Keywords:** dog; medical devices; oncology; *one-health*; precision medicine; veterinary medicine.

## I. Introdução

A medicina de precisão (Pmed) é muitas vezes apelidada de medicina personalizada, uma vez que é uma abordagem inovadora para prevenção e tratamento de doenças “à medida”, tendo em atenção tanto os fatores genéticos e ambientais como o estilo de vida do indivíduo permitindo selecionar a terapêutica que apresente melhores *outcomes* relativamente ao expectável aquando de uma abordagem convencional<sup>1</sup>.

Uma melhor compreensão da doença possibilita a sua subdivisão em conjuntos mais restritos por indivíduos consoante as suas características moleculares, permitindo assim selecionar terapêuticas diferenciadas para cada subgrupo, o que é essencial para que a Pmed seja aplicada da forma mais acertada<sup>2,3</sup>. Permitindo selecionar a terapêutica que mais se adequa a cada indivíduo, contrariando a abordagem convencional “*one size fits all*” que apesar de abranger num grande grupo populacional, existe uma percentagem em que essa terapêutica ou não funciona corretamente ou pode prejudicar o indivíduo<sup>1,2</sup>.

O pretendido na medicina oncológica é recomendar, a cada indivíduo, a terapêutica mais eficaz tendo por base a evidência científica. Sendo que a Pmed poderá desempenhar aqui um papel crucial para tal ser possível, pelo facto de auxiliar a seleção de terapêuticas com melhores *outcomes*, mesmo em que situações clínicas que a terapêutica convencional não é eficaz<sup>4</sup>.

Atualmente, os métodos convencionais para a caracterização de doenças não fornecem ao clínico toda a informação necessária sobre o indivíduo em particular e as suas necessidades, de modo a este selecionar corretamente a terapêutica inicial e, caso necessário, as suas alternativas terapêuticas<sup>4</sup>. Isto permite que dois indivíduos tenham planos terapêuticos muito diferentes, apesar de terem sido diagnosticados com o mesmo tipo de cancro, uma vez que isto não significa que a situação seja a mesma, porque podem ter mutações genéticas muito díspares e, também, porque os seus organismos podem reagir de forma diferente ao mesmo tratamento, ou seja, apesar de o diagnóstico histológico ser idêntico, as mutações que lhe estão subjacentes podem divergir<sup>4</sup>.

A compreensão e o conhecimento mais detalhado das funções biológicas associadas aos fatores genéticos e moleculares no desenvolvimento do cancro permitirão aos clínicos associar os fármacos mais eficazes às diversas mutações<sup>4</sup>. Este conhecimento, associado aos avanços tecnológicos, permitirá alterar a perceção da sociedade relativamente ao cancro, permitindo uma deteção precoce e melhores *outcomes*<sup>5</sup>.

Na medicina veterinária, a adoção apresenta benefícios não só para os animais, mas também para os humanos que, através de uma abordagem *one-health*, garantem melhores

*outcomes* terapêuticos, graças a uma troca de conhecimentos essenciais para o progresso e para uma melhoria contínua do tratamento e diagnóstico<sup>6</sup>.

A introdução de inovações tecnológicas tem uma influência positiva na evolução do diagnóstico e tratamento do cancro através de métodos não-invasivos<sup>5</sup>. Sendo fundamental a sua utilização em diferentes espécies na tentativa de diminuir o impacto financeiro dos custos associados a esta doença<sup>5</sup>. Entre estes métodos estão incluídos os dispositivos médicos que podem ser usados na terapêutica e monitorização do cancro. Em veterinária, segundo a Food and Drug Administration (FDA), o termo medicamento diverge de dispositivo veterinário de acordo com o seu modo de funcionamento, ou seja, é um medicamento caso a sua ação no organismo animal tenha etiologia farmacológica, metabólica ou imunológica, sendo que apenas é considerado um dispositivo quando não pressupõe uma ação química no organismo<sup>7</sup>.

Segundo um estudo da GfK, cerca de 54% das famílias tinham pelo menos um animal de estimação em Portugal no ano de 2015, sendo que relativamente aos quatro anos anteriores, este número tem vindo progressivamente a aumentar<sup>8</sup>. Isto revela uma tendência crescente para a inclusão dos animais no ambiente doméstico o que, por sua vez, aumenta a consciencialização da sociedade no que concerne aos direitos dos animais e à perceção do animal como parte integrante da família, valorizando cada vez mais a sua saúde e qualidade de vida.

Sendo o cancro muito frequente nos cães e a sua principal causa de morte, especialmente porque a maioria só é diagnosticada quando existem sinais clínicos e o prognóstico é bastante complicado, ou seja, quando a doença está num estadio avançado e a cura é difícil de alcançar<sup>5</sup>. E como a incidência do cancro aumenta com a idade, quando comparado com os humanos, apesar de deterem um risco semelhante de desenvolver cancro ao longo da vida, os cães apresentam uma ocorrência anual dez vezes superior, uma vez que mais de 50% dos cães com mais de 10 anos desenvolvem a doença<sup>5,6</sup>. Deste modo, é crucial introduzir, na medicina veterinária, as inovações que são utilizadas na prática clínica nos humanos, por forma a diminuir os custos dos tratamentos e melhorar os *outcomes*. A forte ligação aos animais domésticos acarreta um grande sofrimento quando estes são diagnosticados com cancro e submetidos aos respetivos tratamentos, para além do elevado impacto financeiro que representa<sup>5</sup>.

A presente monografia aborda os dispositivos médicos com potencialidade para serem utilizados na medicina de precisão, em oncologia veterinária.



## **2. Dispositivos médicos na Medicina de precisão e a Oncologia veterinária**

É considerado como dispositivo médico qualquer artigo que, dentro de uma grande variedade de produtos e tecnologias, demonstre ter propriedades preventivas, de diagnóstico e/ou de tratamento para alguma doença, sem um mecanismo que produza uma ação metabólica, farmacológica ou imunológica<sup>9</sup>.

Deste modo, um dispositivo médico como um biossensor pode ser considerado apto para fornecer, de forma autónoma, informação analítica importante, através de um mecanismo de reconhecimento bioquímico<sup>9</sup>. Este mecanismo tem por base um elemento responsável pelo bio-reconhecimento seletivo do analito que se pretende detetar, sendo que, posteriormente à deteção, o episódio é convertido num sinal elétrico mensurável através de um transdutor<sup>9</sup>.

Os dispositivos médicos têm uma vasta aplicação em diferentes áreas médicas, tais como a oncologia. A sua integração na oncologia veterinária representa um grande avanço, tanto a nível do diagnóstico, por este ser executado com base na sintomatologia que apenas se manifesta numa fase tardia, como do tratamento, por existirem poucas opções terapêuticas disponíveis<sup>5</sup>. A primeira manifestação de cancro ocorre devido à proliferação anormal de células, que durante o seu ciclo celular sofrem alterações/mutações genéticas, caracterizando-se como cancerígenas<sup>5,10</sup>. A importância da aplicação dos dispositivos, na oncologia veterinária, deve-se ao facto de, atualmente, o diagnóstico ser baseado na sintomatologia, o que implica sucessivas mutações até ser possível detetar da presença de cancro.

### **2.1. Atuais terapêuticas em oncologia veterinária**

As terapêuticas disponíveis na oncologia veterinária são muito limitadas, não existindo grandes alternativas quando, numa situação específica, o plano terapêutico inicial não funciona<sup>11</sup>. Sendo, por sua vez, um enorme desafio para a indústria farmacêutica desenvolver medicamentos destinados à oncologia veterinária, principalmente para os animais de companhia, uma vez que estes compreendem apenas um nicho da totalidade do mercado, quando comparado com a medicina humana<sup>11</sup>. Ou seja, os custos inerentes ao desenvolvimento e produção de medicamentos, para a oncologia veterinária, não permite à indústria recuperar o seu investimento da mesma forma que acontece com a oncologia humana, visto que a margem financeira não permite alcançar os mesmos valores, apesar dos preços elevados que são praticados atualmente<sup>11</sup>.

Desde o desenvolvimento do toceranib e masitinib cujo nome comercial é Palladia<sup>®</sup> e Masivet<sup>®</sup>, respetivamente, para a população canina, não surgiram mais medicamentos para servirem como alternativa terapêutica, contrariamente ao que acontece na oncologia

humana<sup>11</sup>. Isto representa um problema porque as indicações dos medicamentos referidos anteriormente são escassas e, como também na oncologia veterinária, o público-alvo pode desenvolver resistências à terapêutica que lhes foi instituída, a falta de medicamentos de segunda geração e a limitação das indicações terapêuticas demonstram uma grande lacuna na oncologia veterinária<sup>11</sup>. No que diz respeito ao toceranib (Palladia<sup>®</sup>), este foi o primeiro medicamento oncológico específico para a população canina utilizado na prática clínica, de forma rotineira<sup>3</sup>. A sua atividade antiproliferativa e antiangiogénica foi estudada em cães com vários tipos de tumores e com prognósticos resguardados (ou por ter falhado o tratamento inicial ou por não existir terapêutica disponível), tendo obtido melhores resultados em mastocitomas. Por sua vez, estes bons resultados permitiram obter aprovação clínica para o tratamento de mastocitomas cutâneos de grau II e III<sup>3</sup>.

Segundo a Agência Europeia do Medicamento (EMA), as indicações terapêuticas aprovadas tanto para o Palladia<sup>®</sup> como para o Masivet<sup>®</sup> são os mastocitomas cutâneos de grau II e III<sup>12,13</sup>.

Apesar dos medicamentos com indicações terapêuticas específicas aprovados, existem outros que são utilizados na prática clínica, como, por exemplo, a Doxorubicina (DOX), Carboplatina (Cpt), Oncaspar<sup>®</sup> e o Abraxane<sup>®</sup>, uma vez que a maioria dos medicamentos utilizados em veterinária estão dependentes dos medicamentos órfãos disponíveis da medicina humana, para colmatar a grande falta de alternativas terapêuticas<sup>11</sup>.

No que concerne aos medicamentos referidos acima, primeiramente, a DOX é utilizada no tratamento do cancro da mama em cães, apesar da eficácia do tratamento poder vir a ser comprometida devido à toxicidade que lhe está inerente<sup>14</sup>. Outro dos motivos pelo qual a sua eficácia pode ser reduzida depreende-se com os níveis de oxigénio nas células da área do tumor. Isto porque a DOX é mais eficaz quando os níveis de oxigénio estão normais, pois o mecanismo de ação é iniciado através da reação da DOX com o oxigénio existente dentro da célula, levando à produção de um metabolito capaz de danificar os componentes celulares e, por sua vez, induzir morte celular<sup>3</sup>. Como esta reação não pode ocorrer na mesma quantidade numa célula com baixos níveis de oxigénio, então, a sua eficácia fica comprometida<sup>3</sup>.

Seguidamente, a Cpt é utilizada, em cães, no tratamento de diversas condições tumorais, devido ao seu vasto espectro antineoplásico que inibe o crescimento e induz morte celular<sup>15</sup>. Apesar da sua atividade antineoplásica ser bastante útil e, sobretudo, produzir respostas importantes nos osteossarcomas e carcinomas caninos, a Cpt está relacionada com bastantes efeitos adversos, como anorexia, mielossupressão, vómitos e diarreia, tanto nos animais como nos humanos<sup>15</sup>. Estes efeitos adversos devem-se à toxicidade intrínseca deste fármaco, logo, em situações específicas de elevada toxicidade, pode ser necessário ajustar a

dose ou frequência de administração, o que pode, conseqüentemente, modificar o resultado da terapêutica e a taxa de sobrevivência do doente<sup>15</sup>.

Por último, relativamente ao Oncaspar® e ao Abraxane®, a sua utilização em cães deve-se, particularmente, ao facto de durante o seu desenvolvimento estes animais terem sido incluídos como modelos de estudo<sup>16</sup>. Isto demonstra a importância da sua inclusão nestes estudos para ampliar o conhecimento sobre as opções terapêuticas disponíveis, permitindo estimar se a sua utilização representa vantagens no tratamento dos cães<sup>16</sup>. O Oncaspar® é indicado no tratamento da leucemia linfoblástica aguda, enquanto que o Abraxane® tem várias indicações clínicas, sendo que a mais comum é o carcinoma metastático da mama<sup>17,18</sup>.

## **2.2. Dispositivos médicos e a Oncologia**

Em oncologia, nem sempre o cancro está circunscrito a um determinado local do organismo, propagando-se, muitas vezes, para outros locais e, quando isto acontece, o local onde há nova perda de controlo celular (no crescimento ou divisão), intitula-se de metástase<sup>11</sup>. As metástases são complicações clínicas que podem levar ao insucesso da terapêutica e a prognósticos reservados<sup>11</sup>. Para além das metástases, existem outros fatores que podem originar este tipo de prognósticos e diferentes respostas à terapêutica, como as mutações genéticas e fatores ambientais dependentes apenas do sujeito per si, variando de indivíduo para indivíduo<sup>19</sup>. No que respeita a fatores condicionantes dependentes do sujeito per si e a título de exemplo, o microambiente tumoral (TME) tem vindo a ganhar bastante expressão no que concerne ao papel que desempenha na capacidade de o tumor responder à terapêutica instituída e a resistências terapêuticas que possam surgir<sup>19</sup>.

O tecido tumoral apresenta uma marcada diferença relativamente à fisiologia normal dos tecidos, visto que o primeiro apresenta áreas onde a concentração de oxigénio é bastante reduzida ou quase nula e onde, também, os valores de pH estão bastante alterados, ou seja, em situação de acidose extracelular<sup>20</sup>. Posto isto, é possível constatar que o tecido tumoral tem um ambiente distinto do presente nos restantes tecidos, ostentando, por sua vez, uma rede vascular anómala e característica<sup>20</sup>. A monitorização de analitos relacionados com o TME têm uma significativa importância, porque permitiria uma maior supervisão da evolução da doença e da resposta ao tratamento, devido à influência que o TME tem na resposta do tumor a terapêuticas como a radioterapia e quimioterapia<sup>20</sup>.

A dificuldade da perceção da totalidade da doença torna a decisão terapêutica e a produção de tratamentos inovadores num grande desafio. Sendo, por esse motivo, a integração de outros formatos de estudo do cancro de extremo interesse para uma

investigação completa da doença, bem como o reaproveitamento e reformulação dos procedimentos convencionais (ex. radioterapia)<sup>11</sup>.

No que concerne às abordagens inovadoras, o progresso das técnicas de microfabricação e da área eletrónica para a utilização, na medicina de precisão, de dispositivos médicos com capacidade de serem inseridos no organismo, assim como a utilização dos biossensores para monitorização da saúde animal representam um grande avanço na área da oncologia<sup>20,21</sup>.

Os biossensores e outro tipo de sensores são dispositivos analíticos, compostos por um elemento de identificação e um transdutor, que permitem a conversão de respostas biológicas em sinais elétricos<sup>20,22</sup>. Estes dispositivos atuam através da deteção do elemento que se pretende estimar, sendo, posteriormente, quantificado e através de um transdutor transformado num sinal elétrico<sup>20,23</sup>. Ou seja, o sinal elétrico produzido é proporcional à concentração de analito detetada<sup>23</sup>.

Os dispositivos referidos anteriormente são considerados sistemas biológicos microeletromecânicos (BioMEMS), porque são sistemas microeletromecânicos (MEMS) com aplicação biológica ou que incorporam entidades/princípios biológicos<sup>20,24</sup>. Os MEMS são dispositivos, à escala micro com função elétrica e mecânica, concebidos através de microfabricação<sup>24</sup>.

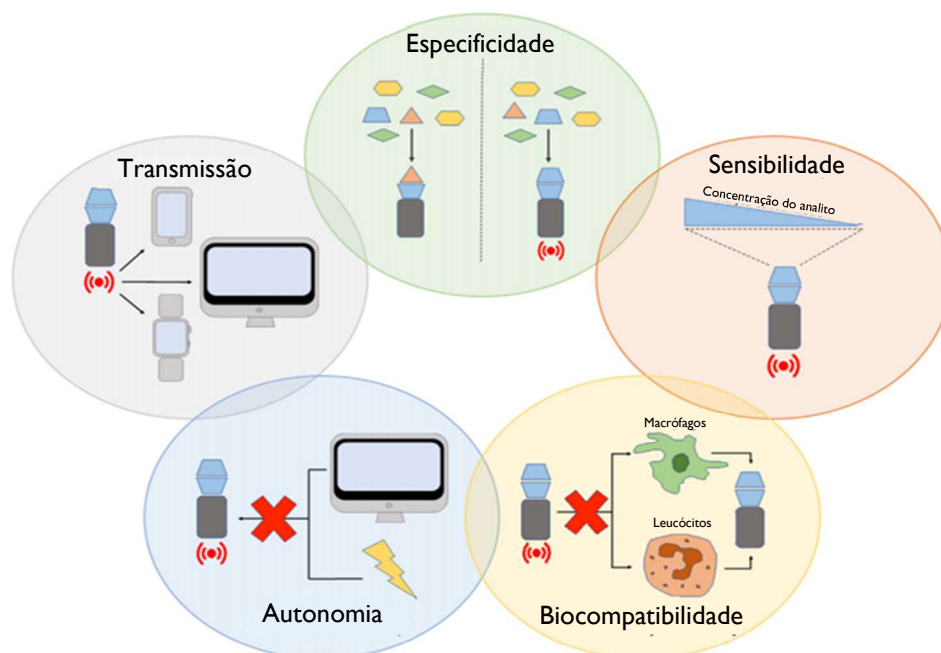
Os BioMEMS estão a tornar-se boas ferramentas para diagnóstico clínico e administração da medicação, devido à possibilidade da sua utilização de forma descartável (aplicados externamente) ou pela possibilidade de serem introduzidos num local específico do organismo, monitorizando alterações físico-químicas de modo específico e sensível<sup>23</sup>. Relativamente aos dispositivos que podem ser implantados no organismo, uma das possibilidades para a sua utilização é a inserção de um dispositivo dentro do tumor ou no tecido envolvente, no momento da cirurgia ou da biópsia, que potencialmente permitiria uma maior precisão no controlo do tumor<sup>23</sup>.

A monitorização com significativa sensibilidade e especificidade possibilita a obtenção de diagnósticos e a iniciação de tratamentos de forma precoce, o que pode ser fulcral para o sucesso na batalha contra a doença, principalmente nos BioMEMS implantados no organismo<sup>10,23,24,25</sup>. Para além dos BioMEMS precisarem de preencher requisitos como a especificidade, devem também ser autónomos (efetuar medições sem ajuda externa e sem a possibilidade de falhas de energia); ser bioestáveis (após inserção devem permanecer operacionais); biocompatíveis (devem ser bem tolerados pelo organismo e a resposta imunológica do organismo deve ser limitada) e terem sensibilidade (o limite de deteção corresponder à menor alteração possível da concentração do analito) que no caso de analitos

com níveis ultra-baixos pode ser um desafio<sup>20,25,26</sup>. No que concerne à transmissão da informação obtida pelo dispositivo implantado, esta pode ser enviada através de Bluetooth ou outro sistema de comunicação sem fios, sendo que, independentemente do sistema escolhido, este deve ser competente, robusto e ter o menor impacto possível no quotidiano do indivíduo<sup>9,20,24</sup>. (Fig. 1)

Sensores como os BioMEMS apresentam-se em variadas fases de comercialização e, visto que existem tecnologias onde a sua aplicação não inclui, ainda, a medicina veterinária, subsiste a necessidade da sua inclusão nestes testes com modelos animais, de forma à sua utilização na prática clínica ser considerada como possível num futuro próximo, ainda que haja um longo percurso a percorrer<sup>21</sup>.

Quando a tecnologia dos BioMEMS estiver aprimorada, estes vão ser dispositivos bastante económicos e a sua produção reprodutível<sup>24</sup>. O objetivo final dos BioMEMS passa pela conceção de um único dispositivo capaz de executar deteções de diversos analitos através de variadas técnicas, intitulado de “*lab-on-a-chip*”, ou seja, um laboratório num único dispositivo<sup>9,24</sup>.



**Figura 1** - Esquema relativo aos critérios necessários para obter o dispositivo idealizado (Adaptado da ref. [20])

### 2.2.1. Reposta imunológica

Os BioMEMS devem ser qualificados quanto à sua biocompatibilidade para ser possível a sua utilização na prática clínica, principalmente quando têm de ser introduzidos no

organismo<sup>20,24</sup>. Durante o desenvolvimento e produção destes dispositivos, é essencial considerar a biocompatibilidade como um critério fulcral para a sua introdução no mercado<sup>24</sup>.

A biocompatibilidade está interligada com a bioestabilidade, visto que o dispositivo necessita de estabilidade para ser capaz de funcionar numa indicação terapêutica específica e que o organismo responda de forma adequada durante a sua utilização<sup>27</sup>. Para ultrapassar o desafio que é a biocompatibilidade, é necessário ter em conta a funcionalidade do dispositivo e a segurança da sua utilização (ausência de toxicidade e o tipo de resposta sistémica e/ou local do organismo)<sup>20,28</sup>.

Quando a resposta do organismo perante um dispositivo não é a mais desejada, a bioestabilidade está comprometida e, como tal, o organismo desencadeia uma série de mecanismos de resposta a corpos estranhos<sup>25</sup>. Os problemas de bioestabilidade depreendem-se, na sua maioria, pela sua utilização in vivo porque a estabilidade é realmente colocada à prova depois da inserção do biossensor no organismo<sup>25</sup>. Uma vez que, após a sua introdução, o contacto com os tecidos circundantes e o próprio processo de introdução provocam reações inflamatórias tanto pela lesão provocada na inserção e no contacto prolongado do dispositivo com os tecidos, como pela resposta imunológica do organismo a corpos estranhos<sup>25</sup>. A resposta do organismo perante os corpos estranhos, neste caso os BioMEMS, poderá levar a bioadesão celular, ou seja, ao encapsulamento celular do dispositivo, através da formação de uma barreira que inibe o dispositivo de desempenhar o seu papel/funcionalidade e prejudica a sua estabilidade a longo prazo<sup>20,25,29,30</sup>. Esta barreira impede a interação do dispositivo com o ambiente envolvente, devido à sua dificuldade em transmitir informação e ao efeito deteriorante provado pelo organismo<sup>20,29,25,30</sup>.

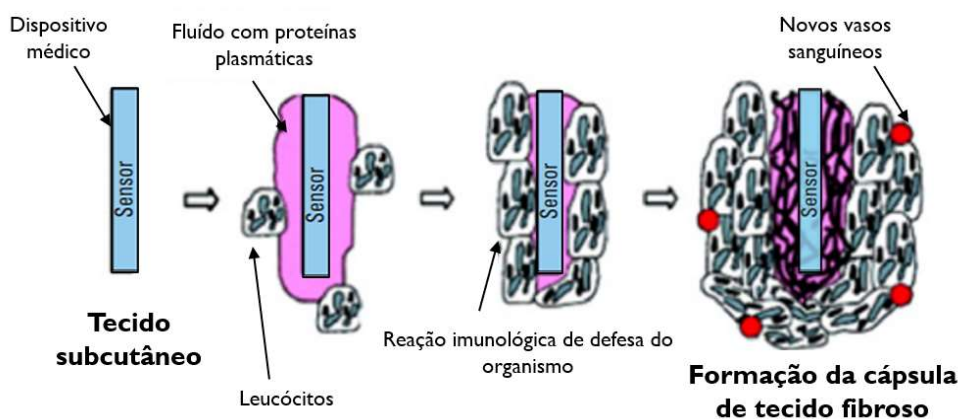
A bioadesão celular a um material depende da adsorção molecular à superfície do dispositivo<sup>30</sup>. Podendo esta ser diminuída ou, até mesmo, inibida pela adição de um componente farmacológico à superfície do dispositivo, como, por exemplo, a integração de anti-inflamatórios e antioxidantes para inibir os processos inflamatórios e oxidativos, apesar de, para já, os anti-inflamatórios serem os que melhor atuam na prevenção da inflamação e fibrose<sup>28,30</sup>.

Posto isto, e como a inflamação ocorre, em situações normais, com o objetivo de defender o organismo de um corpo estranho, é crucial considerar a biocompatibilidade como um fator crítico de forma a assegurar que o funcionamento dos BioMEMS não é prejudicado pela ocorrência de erros/falhas do dispositivo, evitando possíveis complicações para o indivíduo<sup>28</sup>. O grau e a dimensão da resposta imunológica do organismo a corpos estranhos variam consoante as características do dispositivo (por exemplo, dos materiais superficiais) e das condições estabelecidas aquando da sua introdução<sup>25,28</sup>. A resposta inflamatória inicia-se

com uma fase aguda e, quando esta subsiste, passa para uma fase crónica subsequente, devido aos constantes estímulos desencadeados pelo contacto dos BioMEMS com os tecidos<sup>28</sup>.

A superfície de contacto entre o dispositivo e o tecido circundante é responsável pela interação dos materiais que constituem o dispositivo com o sistema imunológico do indivíduo<sup>30</sup>. No que diz respeito aos materiais utilizados, não é apenas a composição do material que pode alterar a reação inflamatória, mas também o procedimento de introdução, a localização, as propriedades de superfície, o tamanho e a forma do dispositivo<sup>25</sup>. Qualquer dispositivo que seja inserido no organismo do indivíduo, independentemente do tecido/local, desencadeia sempre uma resposta celular, apesar desta variar consoante os fatores referidos anteriormente e da sua adaptabilidade à anatomia local<sup>20,25</sup>. Já relativamente ao processo de introdução do dispositivo, quanto menos invasivo for, menor é a inflamação e dano provocado no tecido e, por sua vez, menor é a resposta imunológica desencadeada<sup>25</sup>.

Quando há uma lesão nos tecidos, a reação inflamatória é desencadeada e tem como objetivo a cicatrização/restabelecimento do equilíbrio dos tecidos, através da reestruturação da área afetada<sup>25,28</sup>. Um dos mecanismos utilizados é a proliferação dos tecidos e vasos sanguíneos, sendo que na fase final da resposta a corpos estranhos, o dispositivo é totalmente rodeado por tecido fibroso que o incapacita de interagir com o ambiente envolvente e de transmitir a informação detetada (erros de comunicação de dados)<sup>25,28</sup>. (Fig. 2)



**Figura 2** - Resposta imunológica desencadeada na superfície do dispositivo - Bioadesão celular (Adaptado da ref. [31])

Segundo um estudo realizado, em ratos, verificou-se que, após a introdução de um dispositivo no tecido subcutâneo, o recetor CCR2 de quimiocinas desempenhava um papel marcante na vascularização do tecido e na mediação dos componentes responsáveis pela inflamação crónica<sup>20</sup>.

O desenvolvimento dos dispositivos, e dos biomateriais que os constituem, necessita de uma contínua investigação sobre as respostas imunológicas que provocam no organismo do indivíduo<sup>30</sup>. E, por conseguinte, para obter biomateriais adequados, os materiais sintetizados têm de ter como base uma fonte biológica<sup>10</sup>. A utilização destes biomateriais no

revestimento dos dispositivos fundamenta-se na aptidão para ocultar os componentes subjacentes<sup>28</sup>. A seleção de materiais biocompatíveis permite mitigar a resposta do organismo perante um corpo estranho, preservando a funcionalidade e durabilidade do BioMEMS<sup>28</sup>.

Os biomateriais tornaram-se bastante promissores para aumentar a eficácia e a biocompatibilidade dos BioMEMS<sup>10</sup>. Em seguimento do referido previamente, a avaliação da biocompatibilidade do dispositivo e dos biomateriais que compõem a sua camada mais externa é relevante, pois é essencial conhecer a composição dos materiais e as condições a que os tecidos ficarão expostos<sup>28</sup>. Por conseguinte, é de enaltecer a extrema importância da seleção cuidada e adequada dos biomateriais a utilizar no desenvolvimento dos dispositivos médicos, para mitigar qualquer resposta imunológica que se possa desencadear<sup>24</sup>.

### **2.2.2. Monotorização dos níveis de oxigenação e do pH**

Os tecidos saudáveis diferem bastante da fisiologia do cancro devido ao metabolismo das células cancerígenas ser mais acelerado que o normal, levando a um maior consumo de nutrientes, ou seja, as células saudáveis não têm capacidade para competir com as cancerígenas por uma nutrição apropriada<sup>10,3</sup>. E como a fisiologia tumoral é diferente, o tumor necessita de estabelecer uma rede vascular específica para a sua nutrição anormal<sup>3</sup>.

A rede vascular específica concebida pelos tumores facilita a proliferação das células cancerígenas e a sua sobrevivência em zonas menos vascularizadas<sup>32</sup>. Devido à presença de regiões onde a nutrição e a oxigenação são deficientes, determinadas células cancerígenas adquirem a capacidade de sobreviver e proliferar mesmo nestes ambientes pouco apropriados à proliferação celular<sup>10</sup>. A vasculatura tumoral é desordenada e com irregularidades tanto funcionais como estruturais, o que dificulta a difusão dos nutrientes indispensáveis para satisfazer o metabolismo celular dos tumores em desenvolvimento<sup>3,32</sup>. Os tumores são compreendidos por diferentes regiões com diferentes características nutritivas (oxigenação e nutrição), sendo que, usualmente, nos locais com menor difusão de oxigénio, o seu desenvolvimento provoca, nestas células, uma deficiência na concentração de oxigénio (hipóxia)<sup>3,32</sup>.

A hipóxia tem sido reconhecida como um fator responsável pela progressão do tumor, por possíveis metastizações e pela alteração da sensibilidade à terapêutica (como da radiologia e quimioterapia), embora seja desencadeada com o objetivo de gerar um ambiente hostil para combater a proliferação celular<sup>9,3,20,32,33</sup>. As células cancerígenas, perante esta situação, conseguem superar a privação, aumentar a sua agressividade e agravar o prognóstico clínico<sup>9,3,20,32,33</sup>. A título de exemplo, relativo a alterações de sensibilidade terapêutica, há



referências que indicam que tumores em situação de hipóxia, na radiologia, conseguem tolerar doses terapêuticas duas a três vezes superiores às doses suportadas por células em condições normóxicas<sup>3</sup>. As células cancerígenas, em regiões de hipóxia, geram uma resposta baseada na alteração da expressão genética para impedir a sua morte celular, dado que se não responderem desta forma acabarão por morrer, ou seja, estamos perante uma seleção natural das células tumorais, sendo umas capazes de prevalecer em detrimento de outras<sup>3</sup>.

De acordo com a possibilidade da hipóxia ser um fator responsável pela progressão tumoral e por alterações da resposta à terapêutica, é importante dispor de métodos que permitam detetá-la e quantificá-la, de modo aos clínicos conseguirem selecionar com maior precisão a terapêutica a instituir<sup>20,33</sup>. Para tal ser possível e, sem utilizar procedimentos demasiado invasivos como biópsias, de forma a ultrapassar o desafio da sua identificação, a possibilidade da deteção e quantificação de biomarcadores plasmáticos relacionados com a hipóxia deverá ser estudada<sup>3</sup>. Todavia, a sua utilização na deteção de hipóxia apresenta a grande desvantagem de não corresponder à totalidade da análise do tumor, dado que apenas se utiliza o sangue como amostra<sup>3</sup>.

Biomarcadores plasmáticos como os fatores de transcrição e de crescimento, fator I induzível por hipóxia (HIF-1) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), demonstraram melhorar os prognósticos clínicos em cães com cancro da mama<sup>3</sup>. Isto porque as células cancerígenas para sobreviverem aos estados de hipóxia ativam o fator de transcrição HIF-1 que, por sua vez, ativa a expressão de fatores essenciais (como o VEGF) para superar a hipóxia através de mecanismos como a angiogénese; proliferação e metabolismo celular; acidose intracelular e metastizações, o que piora os resultados clínicos nos cancros<sup>3</sup>.

O fator de transcrição HIF-1 tem sido associado a recidivas locais ou metastizações, quando se apresenta em níveis mais elevados, já o VEGF, em níveis elevados, relaciona-se com metastizações distantes, aumento da rede vascular irregular do tumor e da diminuição do transporte de oxigénio e nutrientes<sup>9,3</sup>.

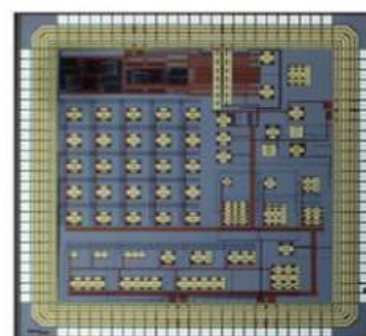
A hipóxia reduz a produção de energia nas células, obrigando-as a obtê-la pela via da glicólise, aumentando o consumo de glicose e, por sua vez, aumentando a produção de iões H<sup>+</sup> que podem originar alterações do pH interno nestas células<sup>32</sup>. O pH intracelular deve ser alcalino para a célula sobreviver e, para tal ser possível, o pH ácido produzido deve ser regulado de forma ao pH intracelular estar dentro do intervalo pretendido, sendo que esta regulação torna o extracelular mais ácido que o normal<sup>9</sup>. Ou seja, estamos perante um gradiente de pH que está invertido, quando comparado com o gradiente de uma célula saudável<sup>32</sup>. Esta situação tem sido verificada como uma característica comum nas células cancerígenas capazes de sobreviver a situações de hipóxia<sup>3,32</sup>.

A monitorização da oxigenação e pH no TME é importante na avaliação da sua agressividade e na seleção da terapêutica a utilizar, devendo o TME ser regularmente averiguado para certificar a qualidade do tratamento e prognóstico clínico, uma vez que este é dinâmico e pode sofrer alterações ao longo do tempo<sup>3,16</sup>. Para além da importância das monitorizações referidas anteriormente, também, qualquer outro fator que caracterize o TME (biomarcadores/metabolitos do tumor ou concentrações farmacológicas aplicadas) seria de fulcral relevância analisá-lo periodicamente, porque podem impactar positivamente as decisões clínicas/alterações terapêuticas, como a resposta do tumor à terapêutica inicial ou a verificação da existência de metástases<sup>3</sup>.

A avaliação do TME, apesar dos avanços tecnológicos até ao momento, ainda não é possível da forma mais indicada, isto porque o ideal seria utilizar uma técnica que, na prática clínica, possibilitasse a transmissão contínua e em tempo real de dados relativos ao TME, de forma a estabelecer um mapa de informação precisa<sup>3</sup>. Como tal, atualmente, a solução passa pela aplicação de BioMEMS no interior do tumor ou no tecido que o rodeia, para detetar e quantificar certos analitos de interesse<sup>3</sup>.

Foram desenvolvidos estudos sobre dispositivos aptos de serem inseridos no interior do tumor, com o objetivo de monitorizar os níveis de oxigénio e pH<sup>3</sup>. Uma das tecnologias estudadas foi o *Implantable Microsystems for Personalised Anti-Cancer Therapy* (IMPACT) que é composto por dois sensores, um para deteção de oxigénio e outro para o pH<sup>9,3</sup>. O IMPACT foi concebido de acordo com um projeto que tem como objetivo produzir sensores, sem fios, para monitorizar a concentração de oxigénio no TME, em tempo real<sup>3,20</sup>. (Fig. 3)

Contudo, em oposição à oncologia humana, na oncologia veterinária existe uma grande desvantagem, já que o TME é pouco compreendido nos cães, devido aos escassos estudos relativos à sua importância e ao seu relacionamento com as células tumorais<sup>16</sup>. De forma a permitir a sua utilização nos cães, estes devem ser incluídos como modelos de estudos.



**Figura 3** - Ilustração do dispositivo IMPACT ISFET de dimensão 3x3mm (Adaptado da ref. [9])

### 2.2.3. Na progressão do tumor

Os BioMEMS inseridos no interior do tumor, no momento da biópsia ou nos tecidos circundantes durante a cirurgia de remoção do tumor, podem ser desenvolvidos para monitorizar a resposta à terapêutica e/ou detetar um analito que indique a presença de recidivas no tumor<sup>3</sup>. Esta deteção é importante para avaliar a progressão do tumor e qual a

sua resposta à terapêutica instituída, incluindo a identificação, de forma precoce, de doentes que têm ou estão em risco de desenvolver metástases que a imagiologia ainda não é capaz de detetar<sup>3</sup>. Estes dispositivos, contrariamente à imagiologia, demonstram bastante utilidade na distinção precisa de necrose/fibrose resultante de recidivas (lesão maligna), ou de cirurgia/terapêutica antecedente (lesões benignas), através da deteção de biomarcadores específicos do tumor<sup>3</sup>.

Existe uma conceção de modelo ideal de dispositivo médico para aplicação na progressão do tumor que para já, apesar dos avanços tecnológicos, ainda não é possível de concretizar. Idealiza-se que, futuramente, num único dispositivo seja possível confirmar a utilidade da terapêutica selecionada, analisando periodicamente qual o tratamento mais adequado às condições reais do tumor; que a sua bioestabilidade in vivo seja superior à atual; que se verifique possíveis recidivas locais e que permita um tratamento personalizado para cada indivíduo<sup>34</sup>.

Atualmente, os estudos ainda não tratam dispositivos de acordo com o referido acima (o modelo). Sendo que um dos dispositivos mais referidos, o sistema de verificação de dosagem (DVS), tem como objetivo aumentar a precisão da administração e melhorar os resultados obtidos com a utilização da radioterapia, auxiliando as terapêuticas disponíveis<sup>35</sup>.

A radiação é utilizada para controlar ou tratar o cancro, atuando através da inibição da proliferação das células cancerígenas, apesar desta inibição estar dependente da sensibilidade e tolerância das células à radiação<sup>35</sup>. O DVS é um dispositivo miniaturizado, sem fios, que deve ser aplicado nos tecidos para exercer a sua função (quantificar a dose de radiação que atinge o tecido)<sup>35</sup>. O DVS tem um componente, o MOSFET, que é um sensor utilizado para detetar radiação<sup>35</sup>. (Fig. 4) O MOSFET permite evitar erros sistemáticos, mas não tem qualquer ação sobre erros que ocorram depois da deteção e validação da dose administrada<sup>35</sup>.

Este dispositivo precisa de ser pré-calibrado antes da sua inserção, porque após ser colocado não é possível calibrá-lo<sup>35</sup>. A pré-calibração foi desenvolvida e assegurada de acordo com estudos precisos, sendo a sua comercialização, posteriormente, certificada pela FDA em indivíduos com cancro da mama e da próstata, para uma utilização segura durante longos prazos<sup>20,35</sup>. Para além do detetor telemétrico de radiação, o DVS tem um sistema externo que permite ler a informação detetada e comunicá-la, para possibilitar a transmissão dos dados relativos à dose de radiação detetada no local onde está o sensor<sup>20,35</sup>. Estes dados indicam a quantidade de radiação a que o cancro está exposto<sup>20,35</sup>.

O DVS é facilmente utilizado, em radioterapia, para estabelecer o plano terapêutico e dosagem de radiação a utilizar, de acordo com a detetada no tumor e tecidos circundantes<sup>35</sup>. A sua aplicação em cães tem vindo a ser estudada a fim de ser utilizada na prática clínica, uma vez que o DVS é capaz de garantir se a dose administrada é idêntica à detetada no local do sensor<sup>35</sup>.

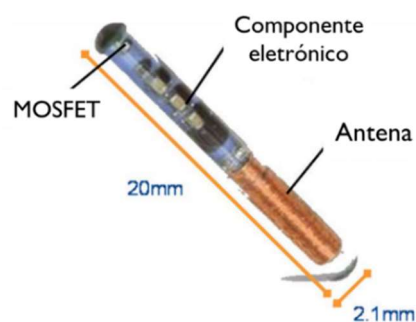


Figura 4 - Ilustração de um DVS (Adaptado da ref. [35])

#### 2.2.4. Na concentração terapêutica entregue

Após a escolha do tratamento mais adequado e das subseqüentes administrações, posteriormente a uma fase inicial do procedimento terapêutico, pode verificar-se ineficácia terapêutica devida à heterogeneidade dos tecidos tumorais<sup>36</sup>. Os alvos na superfície dos tecidos diferem em quantidade e características consoante a região do tumor<sup>36</sup>. O que torna estes tecidos muito heterogêneos e, por esse motivo, podem conduzir à ineficácia local diminuindo o potencial das terapêuticas, já que estas se direccionam a alvos específicos que quando não existem numa determinada região do tumor, provocam insucesso terapêutico<sup>36</sup>.

Para além do referido anteriormente, também a rede vascular irregular pode alterar a concentração farmacológica fornecida ao tumor, de medicamentos administrados sistemicamente, o que impossibilita o normal fornecimento dos fármacos, ou seja, a concentração farmacológica varia conforme a região do tumor<sup>3</sup>.

A escolha da terapêutica deve basear-se nas características das células alvo, mas também deve ter em consideração as do TME, visto que as suas interações caracterizam cada tumor de forma individual. Capacitando algumas das células cancerígenas para escapar à morte celular mesmo em contacto com concentrações farmacológicas que se vão tornando pouco eficazes, levando ao aparecimento de resistências à terapêutica<sup>37,38</sup>.

Posto isto, é de destacar que a resistência mediada pelo TME poderá vir a ser ultrapassada pela utilização de uma terapêutica alvo tanto para as células como para o TME, por forma a impedir recidivas e proporcionar respostas eficazes prolongadas<sup>37</sup>. Já que a resistência mediada pelo TME varia de acordo com as suas interações e, por sua vez, como o sistema imunitário se adapta consoante os diversos fatores a que está exposto, se as células cancerígenas em contacto com o TME fossem removidas desse ambiente, perderiam as resistências adquiridas à terapêutica instituída, revertendo a sua sensibilidade<sup>37</sup>.

O processo de escolha da terapêutica é complicado e precisa de ponderação clínica para decidir qual é a mais eficaz para cada indivíduo em específico<sup>36</sup>. Sendo a decisão fundamentada ou em estudos publicados ou, na sua maioria, na experiência clínica pessoal<sup>3,36</sup>.

A identificação dos alvos terapêuticos é fundamental para uma terapêutica dirigida, a fim de diferenciar com precisão as células cancerígenas das saudáveis, uma vez que os medicamentos sistêmicos atuam tanto no tumor como nos tecidos saudáveis, acarretando consigo uma significativa citotoxicidade e menor eficácia terapêutica<sup>36</sup>. O desenvolvimento de dispositivos que permitam uma administração da medicação dirigida ao tumor, através do reconhecimento de alvos celulares específicos, significa um grande avanço na área da oncologia porque permite diminuir os efeitos adversos e potenciar a eficácia terapêutica<sup>36</sup>.

Um sistema preciso e eficiente para administrar a medicação, de forma dirigida, utiliza dosagens inferiores às dos medicamentos convencionais, já que a administração localizada permite que a medicação seja entregue segundo uma reação de ordem zero, diminuindo as reações adversas e a toxicidade nas células saudáveis e aumentando a eficácia terapêutica nas células cancerígenas<sup>10,27</sup>.

Os sistemas dirigidos têm de ser capazes de controlar onde e quando os medicamentos são libertados<sup>23</sup>. No sentido de melhorar estes sistemas, é importante conhecer o TME para desenvolver estratégias específicas de administração farmacológica que tenham efeitos benéficos na absorção, distribuição e no metabolismo farmacológico, sem esquecer a necessidade de compreender a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos selecionados<sup>16,23,38</sup>. É de fulcral importância alcançar um sistema que dirija adequadamente a medicação ao tumor, para ser possível uma gestão eficiente da doença<sup>23</sup>. Os dispositivos para viabilizarem a administração de medicamentos podem conter reservatórios, bombas, agulhas ou outros sensores, à escala micro ou nano<sup>27</sup>.

De modo a facilitar o processo de escolha da medicação, tem sido estudada a possibilidade de avaliar, a curto prazo, o desempenho de diferentes fármacos no local do tumor, utilizando um único dispositivo<sup>3</sup>. A vantagem deste dispositivo baseia-se na sua capacidade de avaliar a heterogeneidade do tumor em diferentes regiões do TME<sup>3,20</sup>. O dispositivo descrito apresenta diversos reservatórios capazes de libertar fármacos, em concentrações equivalentes às sistêmicas, em diferentes zonas do tumor, sendo que, posteriormente à sua utilização (24/72h), o tecido é removido e avaliado o efeito dos fármacos no tumor e no TME, ajudando a selecionar a melhor terapêutica para cada indivíduo, sem qualquer efeito sistémico<sup>20</sup>.

Um dos estudos utilizando este tipo de dispositivos compreendeu uma análise das respostas tumorais (após 72h) a microinjeções de vincristina, com ajuda de ultrassons, em linfomas nos gânglios linfáticos humanos e caninos<sup>3</sup>. Outro dos estudos consiste na avaliação

da eficácia de diversos fármacos libertados diretamente no tumor, através da remoção do dispositivo e do tecido adjacente, 24 horas após a sua utilização<sup>3</sup>.

Estes dispositivos poderão ser um grande auxílio na prática clínica, devido à sua capacidade em avaliar as respostas tumorais aos diferentes fármacos de forma a selecionar o melhor tratamento individual, antes de iniciar qualquer terapêutica de forma imprudente<sup>3</sup>.

Existem variadas formas para o dispositivo libertar os fármacos, sendo que algumas baseiam-se na biodegradação de certos componentes específicos do dispositivo, como as membranas, resultando na libertação do fármaco existente no reservatório<sup>24</sup>. Enquanto que outros controlam a libertação remotamente, através de microbombas ou de sinais eletroquímicos<sup>24</sup>.

O objetivo destes dispositivos é superar os desafios relacionados com a eficácia terapêutica e toxicidade sistémica, conseguidas pela administração farmacológica local dirigida apenas aos tecidos alvo<sup>23</sup>. E como tal, tem sido considerada a integração de sensores nos sistemas de administração de fármacos, para possibilitar uma utilização autorregulada, com o objetivo de idealizar um dispositivo ótimo para a gestão da doença<sup>23,24</sup>. Para isto ser possível, é necessário aperfeiçoar o dispositivo no que concerne à sua biocompatibilidade, durabilidade e no controlo das quantidades de fármaco libertado<sup>24</sup>.

### **2.3. Atuais terapêuticas com recurso a dispositivos médicos**

A aplicação dos dispositivos médicos tem vindo a ganhar importância para diversas aplicações, como em sensores de glicose, implantes cardíacos e ortopédicos<sup>20</sup>. Apesar do dispositivo ser o mais biocompatível possível, a sua utilização induz sempre inflamação local mesmo que o procedimento seja pouco invasivo<sup>20</sup>. E, por esse motivo, quanto menor for a escala do dispositivo menor será a inflamação induzida, ou seja, a aplicação de uma escala nano (entre 10 a 100nm) em vez da micro aparenta obter melhores resultados nos tecidos e órgãos pretendidos<sup>10</sup>.

Atualmente, na área da oncologia, existem dispositivos que têm a capacidade de diagnosticar doenças, detetar certas alterações no tumor e verificar as doses de radiação utilizadas. No que concerne à verificação de doses, o dispositivo (DVS), referido anteriormente na progressão do tumor, é um dos exemplos aprovados pela FDA para o cancro da próstata e da mama<sup>20</sup>. Outro dos exemplos é o desenvolvimento do projeto IMPACT que, em breve, poderá tornar-se uma realidade na prática clínica tanto no Homem como nos animais (cães)<sup>39</sup>. Para já o dispositivo IMPACT é apenas utilizado nos estudos em pessoas e animais, tendo como função detetar em tempo real alterações no TME como, por

exemplo, quando os níveis de oxigênio nas células tumorais sofrem ligeiras alterações prejudiciais para a radioterapia<sup>11</sup>. Esta detecção pode ser essencial na adequação do procedimento terapêutico individual do doente, permitindo melhorar o prognóstico clínico<sup>11</sup>. O desenvolvimento do projeto IMPACT só foi possível devido à cooperação entre diversas áreas da ciência, como a engenharia; oncologia humana e veterinária; química e ciências sociais<sup>11,39</sup>.

Para além destes exemplos, existem outros em fase de desenvolvimento, mas na prática clínica os dispositivos médicos ainda têm um longo caminho a percorrer, especialmente na área da oncologia, nomeadamente a veterinária.

#### **2.4. Importância da Medicina Veterinária nos estudos clínicos, uma abordagem *One-health***

A relevância dos cancros que existem em maior percentagem na população veterinária tem sido ponderada para os considerar como modelos de estudo, devido a possíveis benefícios clínicos na prevenção, diagnóstico e terapêutica para o Homem e para os animais<sup>40</sup>. A sua relevância passa pela utilização de um cancro de ocorrência natural em estudos que visam compreender o genoma e a progressão do cancro, bem como estudar novas terapêuticas num modelo capaz de desenvolver metástases espontaneamente<sup>41</sup>.

A abordagem *one-health* baseia-se na comparação cruzada da oncologia nas diferentes espécies, permitindo harmonizar os estudos do cancro na medicina humana e veterinária e, por sua vez, desenvolver medicamentos oncológicos transversalmente utilizando um modelo conjunto, em vez da abordagem convencional em paralelo (sem cruzamento de informação entre espécies)<sup>6,11,41</sup>.

A utilização dos cães como modelo de estudo apresenta as vantagens de refletir, de forma natural e espontânea, a biologia e a heterogeneidade dos tumores humanos, assim como, pelo seu tamanho ser significativamente superior ao dos murganhos, permitir que os esquemas terapêuticos e possíveis intervenções clínicas se assemelhem mais à realidade da prática clínica no Homem<sup>41,42</sup>. Na medida em que os modelos dos roedores não partilham tantas características semelhantes à doença humana, como acontece com os cães e gatos, estes não apresentam respostas terapêuticas próximas às do Homem<sup>11</sup>.

Para além destas vantagens, se a informação for corretamente transmitida entre espécies, haverá o benefício de, através da progressão fugaz da doença nos cães, permitir testar, mais rapidamente, novas abordagens terapêuticas que seriam difíceis de executar na medicina humana<sup>4,41</sup>. Apesar dos pontos positivos relativos à implementação da medicina veterinária nos

estudos clínicos, é preciso superar o grande desafio que é a falta de comunicação entre os profissionais a incluir neste tipo de estudos (investigadores, veterinários, médicos, entre outros)<sup>41,42</sup>.

Para compreender a importância da inserção da medicina veterinária existem exemplos práticos que poderão elucidar melhor os seus benefícios, como, por exemplo, num estudo sobre uma terapêutica contra o osteossarcoma, a utilização de cães constatou que o fármaco em causa seria ineficaz muito antes de este resultado ser alcançado em pessoas, ou seja, enquanto que nos cães apenas demorou um ano a “falhar”, no estudo em pessoas foram precisos sete anos para chegar à mesma conclusão<sup>41</sup>. Isto significa que a elevada velocidade de progressão da doença, nos cães, permite obter resultados mais depressa, avaliando os fármacos de forma mais rápida e com menos custos<sup>41,42</sup>.

A inclusão de osteossarcomas caninos como modelo de estudo beneficia ambas as espécies, porque o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas irá sempre enriquecer o leque de possibilidades terapêuticas tanto para o Homem como para os cães<sup>43</sup>. Sem esquecer as semelhanças referidas, e ainda que os cães colmatem as lacunas existentes entre os modelos dos roedores e do Homem, é necessário ter em atenção as diferenças da doença entre as espécies comparadas, para facilitar a aquisição de conhecimento sobre a doença e/ou tratamento<sup>43,42</sup>. No caso específico dos osteossarcomas, existe uma grande diferença entre o Homem e o cão, no que concerne à idade mais frequente para o desenvolvimento do tumor. Ou seja, enquanto que nos cães é mais frequente ocorrer em idades mais avançadas, nos humanos é mais provável surgir na infância<sup>42</sup>.

Também a título de exemplo da inserção da medicina veterinária nos estudos clínicos, existem estudos sobre o cancro da mama que referem semelhanças dos tumores e TME entre os humanos e os cães sendo, estes segundos, propostos como modelos de estudo<sup>16,43</sup>. E, tal como no exemplo anterior, para além das semelhanças, existem diferenças que, neste caso, passam pelo facto do tumor ser mais incidente nos cães, ou seja, estes animais são modelos de estudo subvalorizado<sup>14,43</sup>. Como a sua incidência é superior e aparenta ser um bom modelo de estudo, a sua inclusão nos estudos é de fulcral importância, não só para a evolução do conhecimento e terapêuticas para a oncologia humana, mas também para a oncologia veterinária porque, atualmente, existem poucas alternativas terapêuticas para o cancro da mama nos cães, havendo a necessidade de desenvolver opções de tratamento específicas<sup>14</sup>. Este tipo de desenvolvimento poderá vir a ser possível através da sua inclusão nos estudos e da partilha de informação cruzada entre espécies<sup>42</sup>.

Posto isto, a utilização de cães com tumores espontâneos idênticos aos humanos é uma grande vantagem, já que, como vivem com o Homem, estão expostos aos mesmo fatores



ambientais e também, produzem metástases que são importantes condicionantes a ter em conta no prognóstico clínico, contrariamente aos murganhos<sup>10,42,43</sup>. A sua integração apresenta, ainda, a vantagem de tanto as opções terapêuticas como a progressão da doença, apesar de acelerada nos cães, ser semelhante nas duas espécies, facilitando a sua comparação<sup>10,42,43</sup>.

Este tipo de modelos, que conjugam as duas espécies, estão a ser estudados para ser aproveitados na medicina de precisão, apesar da dificuldade de transpor as informações obtidas nos ensaios para a prática clínica<sup>42</sup>. Por exemplo, existem muitos medicamentos promissores que não chegam à prática clínica porque fracassam em alguma etapa do seu desenvolvimento, graças à dificuldade de reproduzir as características reais do tumor ao longo do seu percurso<sup>10,41,44</sup>. Daí ser estudada a possibilidade de utilizar outras espécies (cães e gatos) como modelos para avaliação da eficácia terapêutica, uma vez que a ocorrência de metástases não é reprodutível em modelos de roedores<sup>10,41,44</sup>.

Esta abordagem é importante já que a indústria farmacêutica continua a gastar milhões de euros no desenvolvimento de novos medicamentos que, na sua maioria, falham em alguma das etapas do seu percurso, não conseguindo obter a aprovação de introdução no mercado por parte das autoridades reguladoras<sup>11,42,43</sup>. Constatando-se a necessidade de aperfeiçoar e desenvolver os modelos pré-clínicos disponíveis e incluir os animais de estimação nos estudos clínicos, com tumores espontâneos, de forma a facilitar o desenvolvimento de novos medicamentos e dispositivos médicos<sup>11,42,43</sup>.

O surgimento de sistemas tecnológicos, as aplicações digitais, de modo a melhorar a gestão da saúde do animal de estimação enriquece a comunicação entre o veterinário e o dono do animal<sup>21</sup>. Já que estes registam e enviam os dados relativos ao comportamento do animal para facilitar a decisão médica<sup>21</sup>. Um dos exemplos deste tipo de tecnologias é o sistema Vet-OncoNet que é um projeto, de origem portuguesa, centrado numa abordagem *one-health* com o objetivo de melhorar a saúde humana e animal, através da recolha e processamento de dados relativos aos cancros veterinários, visando a descoberta de conhecimentos importantes para a oncologia<sup>40</sup>. Este projeto engloba informações provenientes de diversas origens, ou seja, os dados sobre o diagnóstico da doença são obtidos em laboratórios e hospitais veterinários, já informações relativas à alimentação e dados comportamentais de cada animal são obtidas com recurso a questionários preenchidos pelos donos<sup>40,45</sup>. O registo desta informação permite constatar a incidência e distribuição real dos tumores, em veterinária, por todo o país, bem como produzir informação útil para a oncologia tanto veterinária como humana<sup>11,40</sup>.

A plataforma, para além dos questionários, ainda disponibiliza aos donos dos animais algum apoio na perceção do que é a doença e dos tipos de cancro que existem; na associação dos

tipos de tumor mais comuns para cada raça e a informar quais os ensaios clínicos a decorrer para os diferentes tumores, indicando os contactos disponíveis<sup>45</sup>.

Para além das vantagens referidas para a medicina humana, da utilização dos cães (resultados terapêuticos breves), a abordagem *one-health* deverá possibilitar a identificação de novas opções terapêuticas para os animais que não seriam possíveis de obter de outra forma<sup>14,43</sup>.

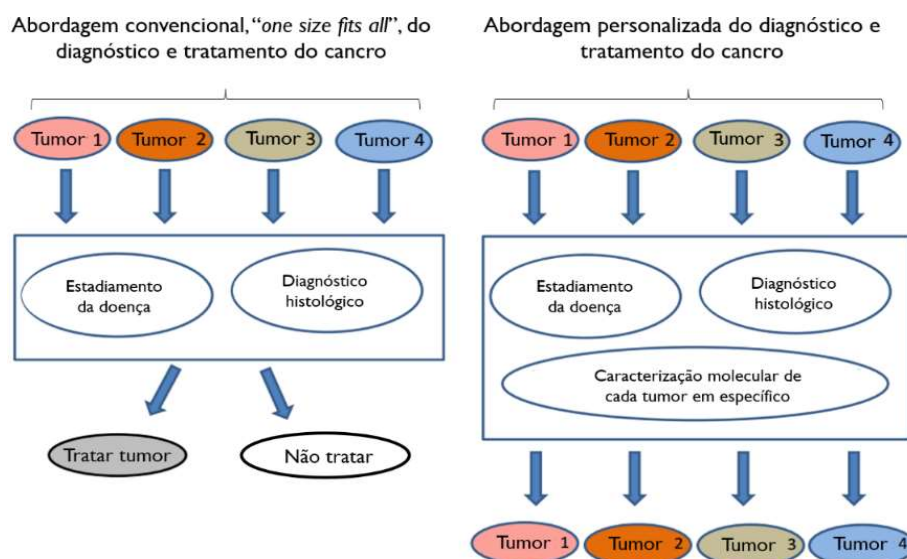
### **3. Medicina de precisão**

A medicina de precisão é conhecida pela capacidade de administrar o fármaco certo, na dose e hora correta para um indivíduo em específico, tendo como objetivo melhorar a qualidade dos cuidados prestados; a qualidade de vida do doente; a eficácia do tratamento e os resultados clínicos individuais, com base no ajuste do tratamento de acordo com as características de cada individualidade<sup>3,46</sup>.

O papel da farmacogenómica, na medicina de precisão, depreende-se pelo estudo da interferência dos genes na resposta de cada sujeito à terapêutica instituída<sup>47</sup>. Ou seja, a farmacogenómica permite trazer à discussão temas como a evolução e heterogeneidade individual da doença, e, também, a resistência e acessibilidade da utilização de determinadas terapêuticas<sup>47</sup>. A descoberta da heterogeneidade tumoral veio destabilizar por completo a crença que a quimioterapia convencional, “*one size fits all*”, era ideal para combater o cancro<sup>48</sup>. Isto porque se as mutações genéticas, em cada indivíduo, podem alterar a resposta do tumor à terapêutica (eficácia e toxicidade), mesmo em tumores histologicamente análogos, existe, então, a necessidade de desenvolver abordagens personalizadas e direcionadas para cada sujeito<sup>48</sup>. Uma abordagem personalizada proporciona um aperfeiçoamento individualizado da terapêutica e, por sua vez, menos efeitos adversos e melhores prognósticos clínicos<sup>48</sup>.

A mudança de paradigma permite identificar os tumores como sendo mais dissemelhantes do que era considerado inicialmente, ou seja, subdividi-los em grupos mais restritos de modo a antecipar adequadamente a toxicidade, eficácia e resposta à terapêutica, adaptando-a às características de cada tumor para obter a máxima eficácia e mínima toxicidade possível<sup>48,49</sup>. A subdivisão torna os grupos mais homogêneos, tendo em conta as suas características

individuais<sup>49</sup>. Estas características apenas foram identificadas devido ao progresso tecnológico, na análise molecular, que é fulcral para a caracterização individual do tecido tumoral<sup>49</sup>. (Fig. 5)



**Figura 5** - Síntese comparativa da abordagem convencional e personalizada do diagnóstico e tratamento oncológico (Adaptado da ref. [49])

Posto isto, é de enaltecer que a Pmed poderá modificar as abordagens terapêuticas disponíveis tanto no Homem como nos animais. Por esse motivo, programas como o “Dogslife”, estabelecido no Reino Unido em 2010, são essenciais para identificar medidas de redução de risco para variadas doenças, através do estudo de possíveis fatores (genéticos e ambientais) que possam modificar a suscetibilidade de cada indivíduo<sup>3</sup>.

Por último, é importante referir que a Pmed não tem como intuito conceber medicamentos e/ou dispositivos médicos especificamente para cada individualidade, mas sim adaptá-los a cada situação em particular, através da classificação de cada sujeito em diferentes subgrupos de suscetibilidade, prognóstico característico, e respostas específicas aos tratamentos<sup>47</sup>.

### 3.1. Vantagens e Limitações

A Pmed é utilizada em diversas áreas médicas, sendo que é mais utilizada na oncologia<sup>46</sup>. Na oncologia, apesar de revolucionar a abordagem para o tratamento contra o cancro, permitindo selecionar os sujeitos elegíveis a determinado tratamento, a Pmed apresenta também desvantagens a destacar, já que existem questões éticas e económicas a atentar<sup>3,46</sup>. As vantagens e desvantagens destacadas abaixo são válidas tanto na oncologia humana como na veterinária<sup>3</sup>.

A inclusão bem-sucedida, e reconhecida pela sociedade, da Pmed na prática clínica humana permitirá que, aos poucos, os animais de estimação sejam incluídos nesta abordagem<sup>3</sup>. Um dos grandes desafios, e em muitas situações desvantagem, são os custos associados à utilização

bem-conseguida da Pmed na prática clínica que, muitas vezes, não é aplicada devido à capacidade monetária dos doentes. Ainda para mais, existe pouca informação relativa ao seu benefício, logo, o custo-benefício desta abordagem demonstra-se pouco favorável quando comparada com a abordagem convencional<sup>3</sup>.

As vantagens da utilização de biossensores, na medicina de precisão, são o facto de serem robustos; facilmente utilizados e fornecerem informação de forma rápida, através da análise de um ou mais biomarcadores, sem necessidade de preparar previamente a amostra utilizada na deteção<sup>23</sup>. Se futuramente estes dispositivos forem utilizados amplamente na prática clínica, será possível adquiri-los por valores bastante económicos<sup>23</sup>.

No que concerne aos sistemas de administração dirigida da medicação, aplicados na medicina de precisão, existe para já, mais uma vez, a limitação económica, que é um grande entrave à sua aplicação na prática clínica veterinária<sup>16</sup>. Contrastando com esta desvantagem, são relatadas como vantagens da sua aplicação: a menor ocorrência de toxicidade e efeitos indesejáveis, assim como a administração farmacológica dirigida e controlada<sup>23</sup>. Os BioMEMS apresentam a desvantagem de terem um período reduzido de funcionalidade e de, posteriormente à colocação, não ser possível modificar os fármacos utilizados nem as quantidades administradas ao longo do tempo<sup>23</sup>. De modo a reproduzir o conceito ideal dos BioMEMS, devem ser identificadas e ultrapassadas todas as limitações da sua aplicação, na medicina de precisão, para usufruir das suas vantagens.

### **3.2. A sua importância na Medicina Veterinária**

Apesar da Pmed ainda não estar inserida na prática clínica veterinária, os estudos clínicos e pré-clínicos indicam que a sua aplicação será importante para superar os desafios impostos pela resistência aos medicamentos convencionais e radiação<sup>3,11</sup>. Para a medicina veterinária evoluir no campo da oncologia, deve trabalhar em conjunto com oncologia humana de modo a anexar novas tecnologias e outras iniciativas na sua prática clínica<sup>11</sup>.

Em veterinária existem poucos dados relativos à utilização de biomarcadores, apesar do desenvolvimento e aplicação tanto dos biossensores como outras iniciativas dirigidas, serem de especial interesse para controlar a doença e a terapêutica instituída, de forma rotineira<sup>48</sup>.

A inclusão da Pmed pode melhorar os resultados clínicos na oncologia veterinária e reduzir os custos associados à terapêutica, que na área veterinária, podem representar valores elevados e difíceis de suportar pelos donos desses animais<sup>48</sup>.

A área da Pmed tem vindo a crescer bastante ao longo do tempo, destacando-se como uma ótima estratégia de gestão e tratamento de doenças oncológicas, contudo ainda é pouco

reconhecida e aplicada na área veterinária, contrariamente ao que se começa a verificar na humana<sup>44</sup>. Posto isto, para garantir que a Pmed é aplicada com sucesso na prática clínica veterinária, deve existir boa comunicação entre as diversas áreas (engenharia, bioquímica, medicina e medicina veterinária) envolvidas no desenvolvimento dos dispositivos médicos<sup>20</sup>.

Como a Pmed, atualmente, não é utilizada na rotina veterinária, os tratamentos e protocolos aplicados, bem como o método de avaliação dos diferentes estadios da doença estão desatualizados e são pouco específicos, dificultando a obtenção de prognósticos precisos<sup>14</sup>.

#### **4. Perspetivas Futuras**

A Pmed apesar de ter estado mais focada na medicina humana, começa a incluir a veterinária nos estudos clínicos e pré-clínicos graças aos seus bons resultados<sup>3</sup>. Embora tenha vindo a demonstrar bons resultados em veterinária, a utilização de anticorpos monoclonais humanizados não indica, na sua generalidade, os resultados desejados, desenvolvendo-se uma resposta imunológica contra o corpo estranho (o anticorpo)<sup>11</sup>. Isto demonstrou que a utilização de anticorpos em veterinária deve consistir apenas em anticorpos próprios para estes animais<sup>11</sup>. No caso dos cães, o anti-CD20 foi desenvolvido com o intuito de ser aplicado especificamente nestes animais, permitindo à oncologia veterinária ter ao seu dispor terapêuticas inovadoras<sup>11</sup>. Este tipo de investigações demonstra um crescente interesse para o desenvolvimento da oncologia veterinária, devido à alteração da perspetiva do papel do animal de estimação no seio familiar, que cada vez mais é valorizado e aceite como um membro da família.

Outra perspetiva a considerar, futuramente, é a conceção de um dispositivo médico capaz de diagnosticar, tratar e vigiar, de forma contínua e em tempo real, a doença e a terapêutica administrada, sem necessidade de intervenções frequentes por parte de pessoal especializado (facilidade de manuseamento)<sup>23</sup>. Ou seja, o objetivo final do desenvolvimento dos biossensores passa pela tentativa de criar um dispositivo intitulado de “*lab-on-a-chip*”, capaz de realizar todos estes procedimentos e detetar variados analitos continuamente, num único dispositivo<sup>23</sup>. A concretização deste conceito seria um grande avanço tecnológico, com grandes repercussões na forma de gerir as doenças oncológicas. Sendo que, para integrar estas novas tecnologias na prática clínica, deve ser recolhido o maior número de informação possível relativo às interações entre os materiais a utilizar na superfície do dispositivo e o organismo<sup>22</sup>.

Tem sido estudado o desenvolvimento de um microdispositivo para testar a eficácia de diferentes fármacos e combinações *in vivo*, através de administrações microdose (durante 24h) em regiões distintas do interior do tumor, representando um grande avanço científico<sup>19</sup>. Já

que permite verificar a sensibilidade de cada tumor às diversas terapêuticas sem prejuízo da saúde do doente, sendo conhecida a resposta farmacológica individual, sem toxicidade sistêmica e preservando o TME<sup>19</sup>. O dispositivo em causa apresenta vários reservatórios, em que cada um contém uma terapêutica diferente, em concentrações idênticas às obtidas sistemicamente, de forma a pesquisar, rapidamente, as diferentes sensibilidades e eficácias terapêuticas<sup>19</sup>. Os aspetos a melhorar nesta tecnologia passam pelo aumento do número de reservatórios e pela redução do tamanho da agulha utilizada para colocar o dispositivo no órgão/local necessário, de modo a alargar as suas aplicações no organismo<sup>19</sup>. Uma vez que o maior risco da sua utilização é devido ao procedimento de colocação ser invasivo e, por esse motivo, desencadear reações idênticas à de uma biópsia (ex. resposta imunológica).

Outro dispositivo testado é um sistema de administração intracraniana de fármacos capaz de moderar as taxas de libertação farmacológicas, através de sinais elétricos<sup>50</sup>. Este dispositivo contém fármacos no seu interior que, após a sua colocação durante o procedimento cirúrgico de remoção do tumor, são administrados segundo uma taxa de libertação específica<sup>50</sup>. Este foi idealizado com o objetivo de ultrapassar os entraves colocados aos fármacos pela barreira hematoencefálica e, também, para permitir uma taxa de libertação adequada dos mesmos<sup>50</sup>. Para isto ser possível, o dispositivo é constituído por três membranas que rodeiam um microchip contendo orifícios com fármaco, com o objetivo de impedir a sua saída acidental<sup>50</sup>. Cada membrana pode ser ativada separadamente, segundo diferentes sinais elétricos que controlam a taxa de libertação conforme o pretendido<sup>50</sup>. É de ressaltar que para já, após a colocação do dispositivo, não é possível proceder a alterações relativas aos fármacos utilizados; à taxa de libertação e à quantidade administrada, sem uma operação invasiva<sup>50</sup>. A integração deste tipo de dispositivos na medicina veterinária apresenta-se promissora para alargar as opções terapêuticas, em cães, com tumores cerebrais<sup>51</sup>.

Existem, também, referências relativas à utilização de conteúdo salivar, como amostra útil, para detetar alterações analíticas dos marcadores bioquímicos que permitam identificar diversas doenças como, por exemplo, a diabetes<sup>23</sup>. Esta amostra, ao ser obtida facilmente e não ser invasiva, poderá futuramente ser vantajosa para auxiliar o diagnóstico de doenças, na prática clínica<sup>23</sup>. Caso sejam desenvolvidas tecnologias capazes de detetar analitos com elevada sensibilidade, já que estes estão presentes na amostra salivar em concentrações reduzidas<sup>23</sup>. Este método, apesar de não se referir à oncologia, tem potencial para futuramente, de acordo com os avanços científicos que possam ocorrer sobre marcadores bioquímicos, ser relevante no diagnóstico de diversas doenças, incluindo a área oncológica.

Os exemplos explanados anteriormente refletem alternativas promissoras à terapêutica disponível. Sendo que a sua transposição para a medicina veterinária seria de fulcral

importância, porque as opções atuais não suprimem a totalidade das necessidades terapêuticas oncológicas. (Tabela I) Apesar da Pmed ainda não estar inserida na prática clínica veterinária, os estudos clínicos e pré-clínicos indicam que a sua aplicação será importante para superar os desafios impostos pela resistência aos medicamentos convencionais e à radiação<sup>3,11</sup>.

**Tabela I** - Síntese dos estudos promissores relatados

<b>Estudo</b>	Jain <i>et al.</i> , 2016	Jonas <i>et al.</i> ,2015	Masi <i>et al.</i> ,2012	Hicks <i>et al.</i> , 2018
<b>Doença - alvo:</b>	Linfomas	Melanoma, cancro da mama e o da próstata	Glioblastoma multiforme	Gliomas cerebrais
<b>População - alvo:</b>	Cão e Homem	Homem	Homem	Cão
<b>Objetivo do estudo:</b>	Desenvolver um anticorpo monoclonal anti-CD20 que seja viável tanto para o Homem como para o Cão. O estudo é realizado em hibridomas, ou seja, células do baço e células do mieloma múltiplo que produzem os anticorpos que reconhecem o peptídeo CD20 do cão e do Homem, provenientes dos murganhos	Desenvolver um dispositivo (16 reservatórios de fármacos) capaz de administrar fármacos no interior do tumor (resposta local)	Produzir um sistema de administração de fármacos controlado através de pequenos sinais elétricos	Testar a viabilidade da utilização de dispositivos intracranianos na população canina, por forma a possibilitar uma administração dirigida e controlada dos fármacos. Para este estudo, em cada animal, foi colocado um dispositivo (micro-cilindro) por cada cm <sup>3</sup> de massa suspeita/tumor
<b>Método:</b>	Injeções do anticorpo monoclonal anti-CD20, no nódulo linfático	O protótipo cilíndrico (de diâmetro 820µm) foi introduzido com o auxílio de uma agulha utilizada em biópsias	O dispositivo foi colocado no cérebro através de uma incisão cirúrgica na linha média do couro cabeludo	Os dispositivos cilíndricos foram colocados utilizando uma agulha de braquiterapia, durante uma craniectomia de forma a aceder ao local do tumor. Anteriormente e posteriormente ao procedimento foi executada uma ressonância magnética

**Tabela 2** – Síntese dos estudos promissores relatados (Cont.)

<b>Estudo</b>	Jain <i>et al.</i> , 2016	Jonas <i>et al.</i> ,2015	Masi <i>et al.</i> ,2012	Hicks <i>et al.</i> , 2018
<b>Método:</b>	Injeções do anticorpo monoclonal anti-CD20, no nódulo linfático	O protótipo cilíndrico (de diâmetro 820µm) foi introduzido com o auxílio de uma agulha utilizada em biópsias	O dispositivo foi colocado no cérebro através de uma incisão cirúrgica na linha média do couro cabeludo	Os dispositivos cilíndricos foram colocados utilizando uma agulha de braquiterapia, durante uma craniectomia de forma a aceder ao local do tumor. Anteriormente e posteriormente ao procedimento foi executada uma ressonância magnética
<b>Participantes do estudo:</b>	Murganhos com 5 a 8 semanas de idade	Murganhos	Murganhos	Cães sob suspeita de deterem um glioma, identificados pela presença de uma massa segundo imagens obtidas por ressonância magnética
<b>Duração do estudo:</b>	Murganhos foram sacrificados após 7 dias	24 horas	120 dias	375 dias
<b>Informação adicional:</b>	Apurou-se que a proteína CD20 estava presente nos linfomas com origem nas células B, mas não existia nos com origem nas células T. Verificou-se que, quando presente, o CD20 é um alvo favorável para os tratamentos oncológicos	Exibe potencial para alargar o estudo à população canina	Observou-se que todos os grupos, com exceção do grupo que o dispositivo continha as três membranas ativadas ao 5º dia, em comparação com o controlo tinham aumentado significativamente a percentagem de sobrevivência a longo termo	Verificou-se que a sua utilização é viável e apresenta baixa morbilidade associada. É importante, futuramente, estudar a sua eficácia a longo termo



## 5. Conclusão

Ao longo dos tempos tem-se verificado uma mudança de paradigma no que concerne ao papel dos animais na comunidade, dado que estes são cada vez mais integrados como membros da família e, como tal, o seu bem-estar torna-se pertinente. Por este motivo, a medicina veterinária ganhou destaque, sendo essencial encontrar alternativas terapêuticas que satisfaçam as necessidades desta população, uma vez que as atuais são mais limitadas.

Esta dificuldade viabiliza a abordagem *one-health* para, através de uma investigação cruzada, desenvolver as terapêuticas veterinárias e adquirir conhecimentos úteis para a prática clínica, obtidos pela sua integração nos estudos clínicos e pré-clínicos da medicina humana. A aplicação desta abordagem só é possível através da partilha de conhecimentos relativos às diferenças e semelhanças das características tumorais e dos genomas das espécies confrontadas, como aconteceu no estudo do genoma dos cães<sup>11,6</sup>. Este estudo permitiu compreender melhor a doença e a sua predisposição consoante as diferentes raças<sup>11</sup>. Isto auxiliou a decisão de quais as melhores raças para integrar os estudos humanos<sup>11</sup>. A transposição dos resultados obtidos em animais para a medicina humana é bastante vantajosa, já que permite adquirir conhecimentos importantes, sem os inconvenientes éticos (segurança e privacidade de dados) relacionados com as iniciativas de recolha de dados sobre o genoma humano<sup>47</sup>.

Sendo o cancro uma doença complexa e como o TME pode modificar o seu decurso, a Pmed é uma área de interesse para a oncologia, porque permitirá alcançar uma abordagem terapêutica individualizada, tendo como objetivo a melhoria dos *outcomes* terapêuticos. A sua incorporação, na medicina veterinária, será possível quando a população estiver familiarizada com a sua utilização na medicina humana, porque, ao verificar as vantagens, quererá que esta seja aplicada nos animais de estimação.

A utilização dos cães nos estudos clínicos e pré-clínicos apresenta-se promissora no campo da investigação, devido à sua semelhança com o cancro humano e à ocorrência natural da doença, bem como ao facto da progressão da doença e dos resultados clínicos ser mais rápidos. Isto significa que o maior obstáculo é a correta transposição para a prática clínica.

Os dispositivos médicos surgem por forma a proporcionar uma melhor gestão e uma contínua monitorização da doença, melhorando a qualidade e aumentando o tempo de vida do indivíduo, e ainda a diminuição dos custos do tratamento. Outro dos objetivos passa por garantir uma deteção precoce e por administrar terapêuticas dirigidas e eficazes para cada indivíduo. Para tal ser possível, tem de haver um maior investimento na inserção da população canina nos ensaios clínicos e pré-clínicos, utilizando o conceito *one-health* para, trabalhando em equipa, alargar os conhecimentos e ampliar o leque de opções terapêuticas em ambas as espécies.

## Referências Bibliográficas

1. FDA - **Precision medicine** [Acedido a 24 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/precision-medicine>
2. EFPIA - **Precision medicine** [Acedido a 24 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.efpia.eu/about-medicines/development-of-medicines/precision-medicine/>
3. GRAY, Mark *et al.* - **The Importance of the Tumor Microenvironment and Hypoxia in Delivering a Precision Medicine Approach to Veterinary Oncology.** *Frontiers in Veterinary Science*. ISSN 2297-1769. 7:November (2020) 1–17. doi: 10.3389/fvets.2020.598338.
4. KATOGIRITIS, Anna; KHANNA, Chand - **Towards the Delivery of Precision Veterinary Cancer Medicine.** *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*. ISSN 1878-1306. 49:5 (2019) 809–818. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.04.011.
5. CHIBUK, Jason *et al.* - **Horizons in Veterinary Precision Oncology: Fundamentals of Cancer Genomics and Applications of Liquid Biopsy for the Detection, Characterization, and Management of Cancer in Dogs.** *Frontiers in Veterinary Science*. ISSN 2297-1769. 8:March (2021) 664718. doi: 10.3389/fvets.2021.664718.
6. HERNÁNDEZ, Irati Beltrán *et al.* - **Molecular targets for anticancer therapies in companion animals and humans: what can we learn from each other?** *Theranostics*. ISSN 1838-7640. 11:8 (2021) 3882–3897. doi: 10.7150/thno.55760.
7. FDA - **Animal Medical Devices** [Acedido a 7 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/products/animal-medical-devices>
8. GFK - **Portugal é um país Pet-Friendly** [Acedido a 23 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.gfk.com/press/portugal-e-um-pais-pet-friendly>
9. MARLAND, J. R. K., BLAIR, E. O., FLYNN, B. W., GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ, E., HUANG, L., KUNKLER, I. H., SMITH, S., STADERINI, M., TSAMIS, A., WARD, C., & MURRAY, A. F. - **Implantable Microsystems for Personalised Anticancer Therapy.** Em MITRA, SRINJOY; CUMMING, DAVID R. S. (Eds.) - *CMOS Circuits for Biological Sensing and Processing*. Cham : Springer International Publishing, 2018. ISBN 978-3-319-67722-4. p. 259–286.
10. GONZALEZ-VALDIVIESO, Juan *et al.* - **Advanced nanomedicine and cancer: Challenges and opportunities in clinical translation.** *International Journal of Pharmaceutics*. ISSN 03785173. 599:March (2021) 9. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120438.

11. PANG, L. Y.; ARGYLE, D. J. - **Veterinary oncology: Biology, big data and precision medicine**. *Veterinary journal* (London, England: 1997), 213:(2016) 38–45. doi: 10.1016/j.tvjl.2016.03.009.
12. EMA - ANEXO I - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Masivet. [s.d.].
13. EMA - ANEXO I - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Palladia. [s.d.].
14. VALDIVIA, Guillermo *et al.* - **From Conventional to Precision Therapy in Canine Mammary Cancer: A Comprehensive Review**. *Frontiers in Veterinary Science*. ISSN 2297-1769. 8:February (2021) 1–33. doi: 10.3389/fvets.2021.623800.
15. VILLARINO, Nicolas *et al.* - **Determination of carboplatin in canine plasma by high-performance liquid chromatography**. *Biomedical chromatography: BMC*. ISSN 1099-0801. 24:8 (2010) 908–13. doi: 10.1002/bmc.1385.
16. LAINETTI, Patricia De Faria *et al.* - **Controlled Drug Delivery Vehicles in Veterinary Oncology: State-of-the-Art and Future Directions**. *Processes*. ISSN 2227-9717. 8:5 (2020) 541. doi: 10.3390/pr8050541.
17. MEDICINES AGENCY, European - **Resumo das Características do Medicamento - Oncaspar**. RCM. ISSN 1879-0712. (2014) 62. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.10.051.
18. MEDICINES AGENCY, European - **Resumo das Características do Medicamento - Abraxane**. RCM. ISSN 1879-0712. (2014) 52. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.10.051.
19. JONAS, Oliver *et al.* - **An implantable microdevice to perform high-throughput in vivo drug sensitivity testing in tumors**. *Science translational medicine*. ISSN 1946-6242. 7:284 (2015) 284ra57. doi: 10.1126/scitranslmed.3010564.
20. GRAY, M. *et al.* - **Implantable biosensors and their contribution to the future of precision medicine**. *Veterinary journal* (London, England: 1997). ISSN 1532-2971. 239:(2018) 21–29. doi: 10.1016/j.tvjl.2018.07.011.
21. NEETHIRAJAN, Suresh - **Recent advances in wearable sensors for animal health management**. *Sensing and Bio-Sensing Research*. ISSN 22141804. 12:(2017) 15–29. doi: 10.1016/j.sbsr.2016.11.004.
22. MEHROTRA, Parikha - **Biosensors and their applications – A review**. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. ISSN 22124268. 6:2 (2016) 153–159. doi: 10.1016/j.jobcr.2015.12.002.

23. NGOEPE, Mpho *et al.* - **Integration of biosensors and drug delivery technologies for early detection and chronic management of illness.** *Sensors* (Basel, Switzerland). ISSN 1424-8220. 13:6 (2013) 7680–713. doi: 10.3390/s130607680.
24. MENON, Kiran *et al.* - **The Applications of BioMEMS in Diagnosis, Cell Biology, and Therapy: A Review.** *BioNanoScience*. ISSN 2191-1630. 3:4 (2013) 356–366. doi: 10.1007/s12668-013-0112-7.
25. VADDIRAJU, Santhisagar *et al.* - **Emerging synergy between nanotechnology and implantable biosensors: a review.** *Biosensors & bioelectronics*. ISSN 1873-4235. 25:7 (2010) 1553–65. doi: 10.1016/j.bios.2009.12.001.
26. CAVALLINI, Andrea *et al.* - **A Subcutaneous Biochip for Remote Monitoring of Human Metabolism: Packaging and Biocompatibility Assessment.** *IEEE Sensors Journal*. ISSN 1530-437X. 15:1 (2015) 417–424. doi: 10.1109/JSEN.2014.2339638.
27. NISAR, A. *et al.* - **MEMS-based micropumps in drug delivery and biomedical applications.** *Sensors and Actuators B: Chemical*. ISSN 09254005. 130:2 (2008) 917–942. doi: 10.1016/j.snb.2007.10.064.
28. MORAIS, Jacqueline M.; PAPADIMITRAKOPOULOS, Fotios; BURGESS, Diane J. - **Biomaterials/Tissue Interactions: Possible Solutions to Overcome Foreign Body Response.** *The AAPS Journal*. ISSN 1550-7416. 12:2 (2010) 188–196. doi: 10.1208/s12248-010-9175-3.
29. KESELOWSKY, Benjamin G. *et al.* - **Role of plasma fibronectin in the foreign body response to biomaterials.** *Biomaterials*. ISSN 01429612. 28:25 (2007) 3626–3631. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.04.035.
30. ANDERSON, James M.; RODRIGUEZ, Analiz; CHANG, David T. - **Foreign body reaction to biomaterials.** *Seminars in Immunology*. ISSN 10445323. 20:2 (2008) 86–100. doi: 10.1016/j.smim.2007.11.004.
31. FROST, Megan; MEYERHOFF, Mark E. - **In Vivo Chemical Sensors: Tackling Biocompatibility.** *Analytical Chemistry*. ISSN 0003-2700. 78:21 (2006) 7370–7377. doi: 10.1021/ac069475k.
32. MEEHAN, James *et al.* - **Inhibition of pH regulation as a therapeutic strategy in hypoxic human breast cancer cells.** *Oncotarget*. ISSN 1949-2553. 8:26 (2017) 42857–42875. doi: 10.18632/oncotarget.17143.
33. VAUPEL, Peter; MAYER, Arnulf - **Hypoxia in Tumors: Pathogenesis-Related**

**Classification, Characterization of Hypoxia Subtypes, and Associated Biological and Clinical Implications.** *Advances in experimental medicine and biology*. ISSN 0065-2598. 812:(2014) 19–24. doi: 10.1007/978-1-4939-0620-8\_3.

34. DANIEL, Karen D. *et al.* - **Implantable diagnostic device for cancer monitoring.** *Biosensors & bioelectronics*. ISSN 1873-4235. 24:11 (2009) 3252–7. doi: 10.1016/j.bios.2009.04.010.

35. BEYER, Gloria P. *et al.* - **An Implantable MOSFET Dosimeter for the Measurement of Radiation Dose in Tissue During Cancer Therapy.** *IEEE Sensors Journal*. ISSN 1530-437X. 8:1 (2008) 38–51. doi: 10.1109/JSEN.2007.912542.

36. SEIDI, Khaled *et al.* - **Tumor target amplification: Implications for nano drug delivery systems.** *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*. ISSN 1873-4995. 275:February (2018) 142–161. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.02.020.

37. WU, Ting; DAI, Yun - **Tumor microenvironment and therapeutic response.** *Cancer letters*. ISSN 1872-7980. 387:(2017) 61–68. doi: 10.1016/j.canlet.2016.01.043.

38. NAJAFI, Masoud *et al.* - **Tumor microenvironment: Interactions and therapy.** *Journal of cellular physiology*. ISSN 1097-4652. 234:5 (2019) 5700–5721. doi: 10.1002/jcp.27425.

39. **Welcome to the IMPACT project | Implantable Microsystems for Personalised Anti-Cancer Therapy** - [Acedido a 19 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.impact.eng.ed.ac.uk/>

40. PINELLO, Katia *et al.* - **Vet-OncoNet: Developing a Network of Veterinary Oncology and Reporting a Pioneering Portuguese Experience.** *Veterinary Sciences*. ISSN 2306-7381. 9:2 (2022) 72. doi: 10.3390/vetsci9020072.

41. SOMARELLI, Jason A. *et al.* - **Improving Cancer Drug Discovery by Studying Cancer across the Tree of Life.** *Molecular biology and evolution*. ISSN 1537-1719. 37:1 (2020) 11–17. doi: 10.1093/molbev/msz254.

42. SOMARELLI, Jason A. *et al.* - **A Comparative Oncology Drug Discovery Pipeline to Identify and Validate New Treatments for Osteosarcoma.** *Cancers*. ISSN 2072-6694. 12:11 (2020) 3335. doi: 10.3390/cancers12113335.

43. RAO, Sneha R. *et al.* - **From the Clinic to the Bench and Back Again in One Dog Year: How a Cross-Species Pipeline to Identify New Treatments for Sarcoma Illuminates the Path Forward in Precision Medicine.** *Frontiers in Oncology*. ISSN 2234-

943X. 10:February (2020) 1–13. doi: 10.3389/fonc.2020.00117.

44. FONSECA-ALVES, Carlos Eduardo *et al.* - **Editorial: Precision Medicine in Veterinary Oncology**. *Frontiers in Veterinary Science*. ISSN 2297-1769. 8:July (2021) 1–2. doi: 10.3389/fvets.2021.718891.

45. **Vet-OncoNet** - [Acedido a 25 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.vetonconet.pt/>

46. MULERO-SÁNCHEZ, Antonio; POGACAR, Ziva; VECCHIONE, Loredana - **Importance of genetic screens in precision oncology**. *ESMO Open*. ISSN 20597029. 4:3 (2019) 1–10. doi: 10.1136/esmoopen-2019-000505.

47. CARRASCO-RAMIRO, F.; PEIRÓ-PASTOR, R.; AGUADO, B. - **Human genomics projects and precision medicine**. *Gene therapy*. ISSN 1476-5462. 24:9 (2017) 551–561. doi: 10.1038/gt.2017.77.

48. WALTERS, Kristine *et al.* - **Identification of new candidate biomarkers to support doxorubicin treatments in canine cancer patients**. *BMC veterinary research*. ISSN 1746-6148. 17:1 (2021) 378. doi: 10.1186/s12917-021-03062-x.

49. KLOPFLEISCH, R. - **Personalised medicine in veterinary oncology: one to cure just one**. *Veterinary journal (London, England : 1997)*. ISSN 1532-2971. 205:2 (2015) 128–35. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.01.004.

50. MASI, Byron C. *et al.* - **Intracranial MEMS based temozolomide delivery in a 9L rat gliosarcoma model**. *Biomaterials*. ISSN 1878-5905. 33:23 (2012) 5768–75. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.04.048.

51. HICKS, Jill *et al.* - **Intratumoral temozolomide in spontaneous canine gliomas: feasibility of a novel therapy using implanted microcylinders**. *Veterinary medicine and science*. ISSN 2053-1095. 5:1 (2019) 5–18. doi: 10.1002/vms3.124.