

Rita José Ramos Martins

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Aplicação de complexos micelares na administração de RNA” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, de Dr.<sup>a</sup> Anabela Almeida Fonseca e da Professora Doutora Ana Rita Ramalho Figueiras, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Rita José Ramos Martins, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012155719, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Aplicação de complexos micelares na administração de RNA” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular. Mais declaro que este 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, 8 de Setembro de 2017

---

(Rita José Ramos Martins)

## **Agradecimentos**

“Não é a força ou a sorte, mas o empenho e a persistência que determinam o sucesso.”

Esta frase tornou-se verdade graças ao apoio das pessoas que me acompanharam no meu percurso académico.

Agradeço, em primeiro lugar, à minha família por todo o apoio e paciência durante estes cinco anos. Um obrigado muito especial aos meus pais, irmã Leonor, irmão David e avós por me apoiarem e me compreenderem fosse durante os exames ou durante a Queima das Fitas!

Agradeço com grande saudade aos meus amigos que tornaram o meu estudo mais divertido e as festas com mais vida. Um grande obrigado à Princesa Fátima, à Patrícia, ao Mauro e à Foquinha Alves por todos os momentos inesquecíveis que vivemos na melhor cidade académica. Obrigada aos meus caloirinhos Rita e Janela pelos momentos divertidos que passámos juntos. Um obrigado especial à Helena por ser a melhor colega de casa/quarto, melhor companheira de viagem e melhor organizadora de festas temáticas que podia ter conhecido.

Um grande obrigado ao meu namorado Dário por toda a paciência, apoio, carinho, motivação e salmão cozinhado durante estes cinco anos.

Um sincero agradecimento à minha excelente orientadora Ana Rita Figueiras pela sua incessante ajuda e disponibilidade no desenvolver da minha monografia.

Agradeço ainda à Vicky DiMartino e a todos os amigos que tornaram a minha estadia na Inglaterra melhor.

Por fim, obrigada à equipa da Farmácia Gama por me ter recebido de braços abertos e me ter ensinado imenso, um agradecimento especial à Anabela Almeida Fonseca por ter sido uma excelente orientadora.

## Índice

|   |           |
|---|-----------|
| Lista de abreviaturas .....   | 5         |
| Resumo .....  | 7         |
| Abstract .....  | 8         |
| <b>Aplicação de complexos micelares na administração de RNA .....</b> | <b>9</b>  |
| Introdução .....  | 10        |
| 1- Ácido ribonucleico (RNA).....                                      | 11        |
| 1.1- Estrutura e função do RNA.....                                   | 11        |
| 1.2- Potencial terapêutico .....                                      | 13        |
| 2- Complexos micelares como vetores não virais.....                   | 14        |
| 2.1- Polímeros catiónicos mais utilizados .....                       | 14        |
| 2.2- Estrutura e formação .....                                       | 17        |
| 2.3- Relação Estrutura-Atividade .....                                | 19        |
| 2.4- Aplicações terapêuticas .....                                    | 20        |
| Conclusão.....  | 30        |
| Referências bibliográficas .....                                      | 31        |
| <b>Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária .....</b>  | <b>34</b> |
| Introdução .....  | 35        |
| Análise SWOT.....   | 36        |
| 1. Forças (Strengths).....  | 36        |
| 1.1- Localização e infraestruturas da Farmácia.....                   | 36        |
| 1.3- Equipa de trabalho .....   | 38        |
| 1.4- Validação e dispensa de MSRM.....                                | 38        |
| 1.5- Aconselhamento do Farmacêutico em automedicação.....             | 39        |
| 1.6- Preparação de manipulados e reconstituição de medicamentos ..... | 40        |
| 2. Fraquezas (Weaknesses).....  | 41        |
| 2.1- Conhecimento não adquirido na formação académica .....           | 41        |
| 2.2- Falta de experiência profissional.....                           | 42        |

|  |    |
|--|----|
| 3. Oportunidades (Opportunities).....          | 42 |
| 3.1- Serviços de saúde.....                    | 42 |
| 3.2- Participação em formações.....            | 43 |
| 3.3- Cartão saúde e Sifarma 2000®.....         | 43 |
| 3.4- Site da farmácia e encomendas online..... | 44 |
| 4. Ameaças (Threats).....                      | 44 |
| 4.1- Aumento da concorrência.....              | 44 |
| 4.2- Falta de informação pública.....          | 45 |
| Conclusão.....                                 | 46 |
| Referências bibliográficas.....                | 47 |
| Anexos.....                                    | 48 |

## **Lista de abreviaturas**

BACE1 - Beta-secretase I

BCL-2 - *B-cell lymphoma 2*

BMA - Butil-metacrilato

CMC - Concentração Micelar Crítica

DCI - Denominação Comum Internacional

DEAEMA - Dietilaminoetil Metacrilato

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

Dox - Doxorrubicina

dsRNA - Dupla Cadeia de RNA

EPR - Efeito de Permeabilidade e Retenção

gpP - Glicoproteína-P

GTA - Glicidil-trimetil-amônio

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

miR-21 - Micro-RNA 21

miR-21i - Inibidor de Micro-RNA 21

miRNA - Micro RNA

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

mRNA - RNA mensageiro

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

ncRNA - RNA Não Codificante

pAKT - Proteína Cinase B

PCL - Policaprolactona

PDMAEMA - Polidimetilaminoetil Metacrilato

PEG - Polietilenoglicol

PEI - Polietilenimina

PIK3 - Fosfoinositídeo 3-quinase

PLA - Ácido Polilático

PLL - Poli-lisina

PPIL2 - Peptidil-prolil cis-trans Isomerase

PTEN - Fosfatase Homóloga à Tensina

PTX - Paclitaxel

RISC - RNA *induced silencing complex*

RNA - Ácido Ribonucleico

RNAi - RNA de Interferência

rRNA - RNA Ribossomal

sCPM - *star-branched copolymer micelle*

siRNA - *small interfering RNA*

SWOT - Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

TLR-4 - Recetores *toll-like 4*

TPGS – D- $\alpha$ -Tocoferil Polietilenoglicol 1000 Succinato

tRNA - RNA de Transferência

## Resumo

Este documento único, reúne o relatório do estágio em farmácia comunitária e a monografia intitulada “Aplicação de complexos micelares na administração de RNA”.

O estágio em farmácia comunitária teve a duração de 4 meses, de Abril a Agosto, e foi realizado na Farmácia Gama, perto do centro de Viseu. Durante o tempo de estágio, pude contactar com as diversas tarefas realizadas diariamente numa farmácia, desde a receção de encomendas até ao atendimento ao balcão, podendo sempre contar com a ajuda dos outros profissionais de saúde.

O relatório de farmácia comunitária, apresentado neste documento, encontra-se de acordo com as Normas Orientadoras de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, e diz respeito às atividades desenvolvidas e conhecimentos adquiridos durante o estágio. O relatório em farmácia comunitária segue, portanto, no formato de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

A monografia que desenvolvi tem como foco a importância e aplicabilidade dos complexos micelares no transporte de RNA.

Primeiramente serão abordadas, de forma resumida, as principais características e funções do RNA assim como o seu potencial na terapia génica.

Posteriormente, será estudado o uso dos polímeros catiónicos na administração de RNA e como estes podem ser aliados às micelas poliméricas, dando origem a complexos micelares. Será ainda referida a elevada capacidade dos complexos micelares transportarem o RNA para o local de ação, de forma segura, e sem provocar imunogenicidade.

Por fim, foram seleccionados alguns estudos recentes, que abordam a importância do uso dos complexos micelares na administração de RNA e os resultados promissores que foram obtidos em estudos *in vivo* e *in vitro*.

Palavras-chave: complexos micelares, nanovetores, RNA de interferência, terapia génica, farmácia comunitária, análise SWOT

## **Abstract**

This single document gathers the Community Pharmacy report and the monograph entitled "Application of micellar complexes in RNA administration".

The internship in community pharmacy took place in Viseu and lasted four months, from April to August. During the time I spent in "Farmácia Gama", I had the opportunity to contact with various tasks performed daily in a pharmacy, from the receipt of deliveries to the dispensing process, always counting with the help of other health professionals.

The community pharmacy report includes the activities and knowledge acquired during the internship, respecting the University Orientations of the Master degree. The report presented in this document is a SWOT analysis and includes the Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats of my internship.

The monograph developed focuses the importance and applicability of the micellar complexes as RNA nanocarriers. First, it will be approached the main features and functions of RNA and the potential of this nucleic acid in gene therapy.

The use of cationic polymers in the RNA administration will be studied as well as the possibility of using cationic polymers with polymeric micelles, giving rise to micellar complexes. It will also be mentioned the high capacity of these micellar complexes to deliver RNA to the site of action, safely, without causing immunogenicity.

Ultimately, a number of recent studies have been selected. These studies emphasise the importance of micellar complexes in RNA administration and the promising results obtained *in vivo* and *in vitro*.

Key words: micellar complexes, nanocarriers, RNA interference, gene therapy, community pharmacy, SWOT analysis

Rita José Ramos Martins

## **Aplicação de complexos micelares na administração de RNA**

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Rita Ramalho Figueiras e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## Introdução

Nos últimos anos, surgiram inúmeras descobertas científicas, relacionadas com o ácido ribonucleico (RNA). Descobriu-se que esta molécula não é apenas um produto de transcrição do ácido desoxirribonucleico (DNA) para a síntese de proteínas, mas está também envolvida noutros processos, sendo uma molécula essencial para a regulação da expressão génica na célula [1].

Esta descoberta potenciou a investigação desta molécula, tendo sido desenvolvidas inúmeras terapias baseadas no RNA, que incluem: inibidores da tradução do RNA mensageiro (oligonucleótidos *antisense*), RNA de interferência, moléculas de RNA com atividade catalítica (ribozimas) e outros ligandos moleculares (aptâmeros de RNA) [1].

Com a evolução da terapia génica, outras questões foram colocadas, nomeadamente, como transportar o RNA até ao interior da célula de forma eficaz e em doses suficientes para produzir o efeito terapêutico desejado. Neste contexto, foram desenvolvidos vetores capazes de entregar o RNA à célula, e dentro da mesma, de forma eficiente [1].

Os vetores utilizados dividem-se em virais e não-virais, sendo que os vetores virais são muito pouco utilizados, principalmente por questões de segurança.

Uma vez que os vetores virais são moléculas pouco seguras, a investigação direcionou-se para a síntese de vetores não-virais. Um dos vetores não virais mais promissores são os micleplexos ou complexos micelares [2].

Os complexos micelares são moléculas que aumentam a estabilidade do RNA encapsulado e permitem ainda a sua passagem através das membranas fisiológicas, podendo ser, por estas razões, utilizados com sucesso na terapia génica. Este trabalho pretende explorar a utilização de complexos micelares como vetores não virais na administração de RNA [1].

## **I- Ácido ribonucleico (RNA)**

### **I.1- Estrutura e função do RNA**

O ácido ribonucleico (RNA) é uma macromolécula de cadeia simples polianiónica, composta por uma ribose, por um grupo fosfato, que confere carga negativa à molécula e por uma base nitrogenada. As bases nitrogenadas são: a Adenina e a Guanina (purinas), o Uracilo e a Citosina (pirimidinas) [1,3].

Ao contrário do ácido desoxirribonucleico (DNA), que pode adotar uma conformação  $\alpha$ -helicoidal ou  $\beta$ -helicoidal, muito estável, o RNA, sendo de cadeia simples e possuindo um grupo hidroxilo extra no carbono 2' no anel do açúcar (ribose), adota apenas a conformação  $\alpha$ -helicoidal. Este tipo de conformação faz com que a molécula de RNA seja mais suscetível a clivagem nucleofílica. A estrutura do RNA pode, no entanto, dobrar-se sobre si mesma, permitindo o emparelhamento das suas próprias bases e formando um RNA de dupla cadeia [1,3].

O RNA pode adquirir, na sua estrutura secundária, diversas formas moleculares tridimensionais como *stem-loops*, *hairpins*, *loops internos*, protuberâncias, entre outras. Estas estruturas são estabilizadas por ligações de hidrogénio formadas entre sequências complementares de bases [1].

O RNA pode ainda dobrar-se em estruturas mais complexas, quando em ambiente propício, e ligar-se a iões metálicos (ex.  $Mg^{2+}$ ), adquirindo uma estrutura terciária. O tipo de estrutura que o RNA adquire, influencia a função do mesmo, nomeadamente, ao nível da regulação da expressão génica e consequentemente da síntese proteica [1,4].

O RNA divide-se, quanto à sua função, em dois grupos: RNA codificante ou RNA mensageiro (mRNA), que é transcrito e traduzido em proteínas, e RNA não codificante (ncRNA) [1].

Os ncRNAs organizam-se ainda em dois grupos: os estruturais e os reguladores.

Os RNAs estruturais incluem:

RNA ribossomal (rRNA) - é o constituinte dos ribossomas e participa no processo de tradução do mRNA em proteínas;

RNA de transferência (tRNA) - transporta os aminoácidos até ao local de tradução e regula a apoptose;

*small nuclear RNA* – é transcrito pela RNA polimerase II ou III, originando complexos de ribonucleoproteínas (componente do spliceossoma); tem um papel importante no processo de *splicing* do mRNA, removendo os intrões do mRNA imaturo e é ainda importante na manutenção dos telómeros;

*small nucleolar RNA* – agrupa-se com proteínas, formando as ribonucleoproteínas; está envolvido no *splicing* alternativo, processa e modifica quimicamente o rRNA através de metilações e pseudourilações (participa no processo de maturação e junção da subunidade ribossomal) e regula a expressão génica [1,3].

Os RNAs reguladores são classificados quanto ao seu comprimento em:

curtos (menos de 200 nucleótidos);

longos (de 200 nucleótidos até 100 kb).

O grupo de RNAs reguladores curtos inclui, entre outros, o micro RNA (miRNA), que modula a expressão genética pós transcricional, degradando o mRNA e o *small interfering RNA* (siRNA), que cliva o mRNA, conduzindo ao silenciamento do gene e protegendo o genoma contra vírus e transposões [1].

Uma das funções mais importantes do RNA não codificante é o mecanismo de silenciamento de genes. Este controla a transcrição e a pós transcrição de mRNAs específicos, podendo provocar a clivagem do mRNA através de endonucleases de mRNA, repressão da tradução, repressão da transcrição através da metilação de regiões específicas de DNA e modificação de histonas que levam à eliminação do DNA [1,2].

Existem ainda outros RNAs com funções vitais para a célula. As ribozimas adotam uma estrutura terciária e atuam como catalíticos biológicos, possuindo muitas das características de uma enzima clássica: possuem local activo, local de ligação para o substrato (ex. mRNA) e sítios de ligação para cofactores como iões metálicos. Estas moléculas fazem parte da reparação e reprogramação do mRNA e catalisam a clivagem do RNA. O RNA *antisense* é outro tipo de RNA de cadeia simples que se liga especificamente a uma molécula alvo de mRNA, podendo atenuar a transcrição, degradar ou estabilizar o mRNA ou bloquear a tradução. Existe ainda o RNA *riboswitch*, que apresenta uma cadeia curta de oligonucleótidos e se liga a um alvo específico com elevada afinidade, controlando deste modo a expressão génica [1]. Todos estes RNAs são essenciais para a manutenção e bom funcionamento da célula e são os alvos ou medicamentos perfeitos para a terapia génica.

## 1.2- Potencial terapêutico

O RNA, devido ao seu potencial como agente terapêutico, tem sido muito estudado nos últimos anos. Algumas das primeiras tecnologias desenvolvidas eram baseadas nos oligonucleótidos *antisense* e ribozimas, não tendo sido, no entanto, muito bem-sucedidas [1,5].

Recentemente foi descoberto um novo mecanismo de regulação genética - o RNA de interferência. Este é um mecanismo de silenciamento pós-transcricional de genes específicos em que ocorre degradação do RNA codificante, tendo um potencial terapêutico superior às primeiras tecnologias enunciadas.

O RNA de interferência é um mecanismo de silenciamento que ocorre naturalmente nas células. Neste mecanismo podem estar envolvidas duas moléculas, o micro RNA (miRNA) ou o *small interfering RNA* (siRNA) [6,7].

Tanto o siRNA como o miRNA resultam da ação da endonuclease Dicer na dupla cadeia de RNA (dsRNA) ou Pri-miRNA, respetivamente. A dupla cadeia de siRNA liga-se a um complexo de nucleases conhecidas como RISC (*RNA induced silencing complex*) formando um complexo siRNA-RISC e dando origem à cadeia simples de RNA. No caso do miRNA a cadeia encontra-se simples quando se liga ao RISC [6,7,8].

Após a ligação ao RISC, a cadeia de siRNA/miRNA serve de “guia” ligando-se por complementaridade (especificamente) ao mRNA. O mRNA é degradado cataliticamente por uma subunidade do RISC: a enzima Argonata. Quando o emparelhamento entre o siRNA/miRNA ocorre de maneira parcial, em vez de ocorrer a degradação do mRNA, acontecerá a repressão da tradução por degradação da proteína quando esta sai do ribossoma (figura 1) [6,7,8].

Quando há uma desregulação deste mecanismo de silenciamento, pode ocorrer expressão de proteínas anormais, levando ao desenvolvimento de doenças como o cancro, doenças neurodegenerativas e cardiovasculares [1,8].

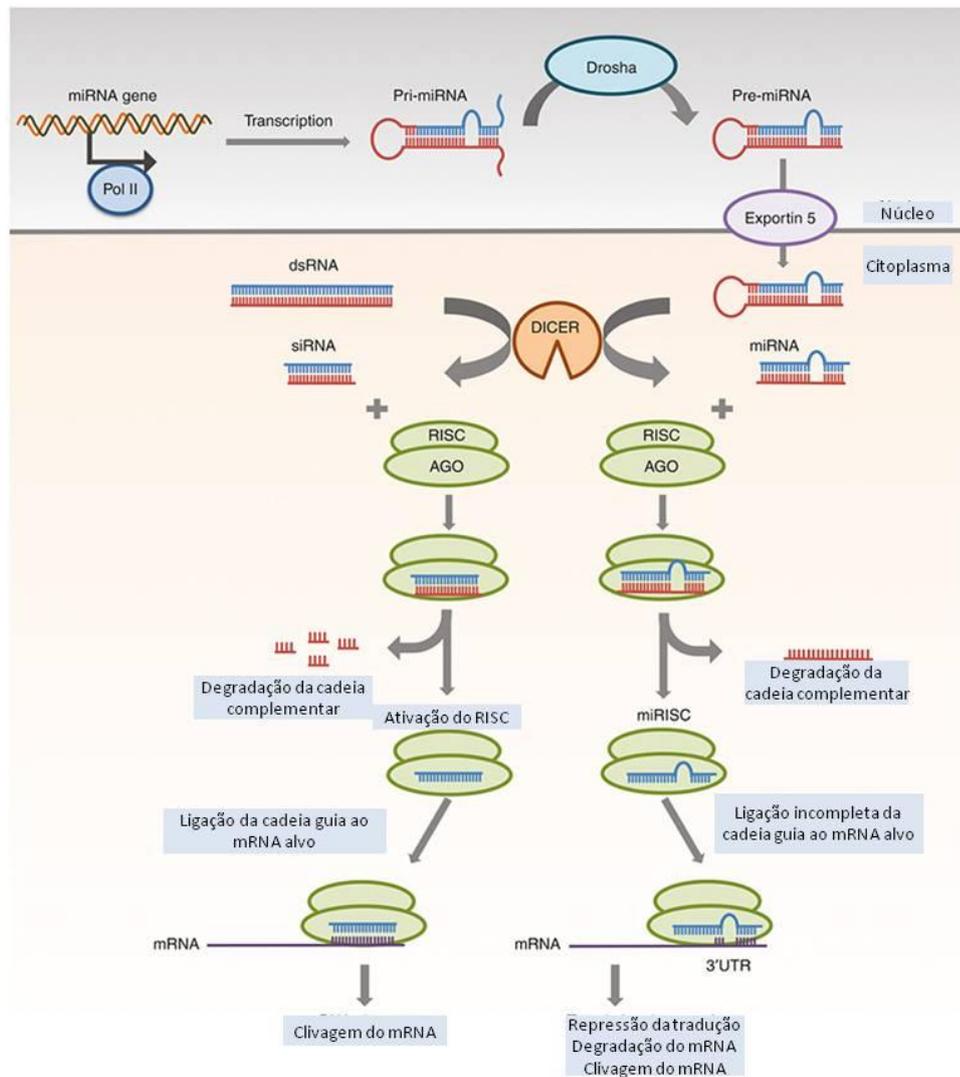


Figura 1- Mecanismo de silenciamento pós-transcricional pelo miRNA/siRNA. Adaptado de [9].

Os fármacos baseados na tecnologia de RNA de interferência são, portanto, de extrema importância e apresentam inúmeras vantagens, entre as quais: simplicidade, elevado grau de segurança, elevada eficácia e a possibilidade de serem quimicamente modificados de modo a melhorar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, tendo ainda a capacidade de promover terapia de longa duração, reduzindo despesas médicas [1].

## 2- Complexos micelares como vetores não virais

### 2.1- Polímeros catiónicos mais utilizados

Os ácidos nucleicos isolados são, na maioria, muito dificilmente entregues às células devido às suas características físicas, tais como elevado tamanho, carga negativa e baixa

estabilidade. Por estas razões têm vindo a ser investigadas estratégias para entregar o RNA, tentando contornar este problema. Neste sentido, foram desenvolvidas duas estratégias químicas, recorrendo à utilização de polímeros catiónicos e lípidos catiónicos. Os polímeros catiónicos, ao incorporarem RNA, irão formar poliplexos, ou seja, um sistema formado por um polímero catiónico e RNA. Por sua vez, os lípidos catiónicos, ao incorporarem RNA, irão formar lipoplexos, ou seja, um complexo formado por um lípido catiónico e RNA. Estes complexos são utilizados como transportadores dos ácidos nucleicos. Normalmente os poliplexos são preferidos em relação aos lipoplexos, por serem mais fáceis de preparar, purificar e modificar quimicamente, tendo um elevado período de vida [1,2].

Os polímeros catiónicos permitem a condensação dos ácidos nucleicos em poliplexos com dimensões da ordem dos nanómetros. Tal facto é conseguido através da interação dos grupos amina dos polímeros catiónicos positivamente carregados com os grupos fosfato, negativamente carregados, dos ácidos nucleicos; mascarando as cargas negativas por complexação. Os polímeros catiónicos, para além da condensação do RNA, tornam a superfície do poliplexo carregada positivamente, permitindo o aumento do *uptake* intracelular, aumentando a eficácia de transfeção (*in vivo*) [1].

Os polímeros catiónicos apresentam baixa toxicidade, baixa imunogenicidade, alta estabilidade e biocompatibilidade, tornando-os promissores na terapia génica.

De entre os polímeros catiónicos mais utilizados encontram-se (figura 2):

Polietilenimina (PEI) – é uma poliamina sintética. Tem uma elevada densidade catiónica, assegurando a ligação electrostática ao RNA, condensando eficazmente os ácidos nucleicos. Possui elevada eficiência de transfeção, é muito estável e tem uma elevada capacidade tampão. Esta capacidade tampão permite o controlo do pH do meio e a inibição das endonucleases lisossomais. A PEI de elevada densidade possui maior capacidade de transfeção sendo, no entanto, mais tóxica (agrega-se e adere à superfície celular provocando necrose) [1,2].

Apesar de apresentar muitas vantagens, a PEI é uma molécula com alta toxicidade e não degradável. Estas razões levaram a que esta molécula fosse modificada de modo a contornar estes problemas. Para obter a molécula ideal recorreu-se a alterações na estrutura da molécula: alterações como peguilações (adição de polietilenoglicol) e adição de dextrano. Estas alterações permitem reduzir as interações com as proteínas do plasma,

aumentar o tempo de circulação, reduzir a citotoxicidade e melhorar ainda a eficácia de transfeção [2].

Poli-lisina (PLL) – molécula policatiónica sintética (péptido). É uma molécula positiva altamente carregada, permitindo a formação de complexos solúveis com moléculas carregadas negativamente como o RNA [2].

A molécula de PLL apresenta várias vantagens, entre as quais: é biodegradável, biocompatível, pouco tóxica (PLL de baixo peso molecular), eficaz a condensar os ácidos nucleicos e é facilmente eliminada da circulação [1].

Apesar de possuir características muito importantes, esta molécula contém vários locais suscetíveis a hidrólise como ésteres, acetais e hidrazonas, podendo ocorrer a degradação da molécula por enzimas ou quimicamente, levando à formação de pequenos metabolitos.

A PLL de alto peso molecular possui uma elevada capacidade de transfeção sendo no entanto muito tóxica. Por estas razões, as modificações estruturais são também muito importantes. Podem ser incorporados grupos imidazole, que vão diminuir a toxicidade e aumentar a capacidade de transfeção ou introduzir dextrano/pegular, levando ao aumento da estabilidade e tempo de meia vida [1,2].

Quitosano- polissacarídeo de origem natural. O quitosano é uma molécula linear, que tem atraído importância crescente por ser biodegradável, biocompatível, pouco tóxico e apresentar baixa imunogenicidade, é não inflamatório, sendo ainda mucoadesivo. A natureza catiónica desta molécula permite a proteção do RNA contra as endonucleases, elevada adesão à membrana, assim como aumento da permeabilidade.

Mais uma vez esta molécula apresenta alguns problemas entre os quais: baixa eficácia de transfeção, baixa capacidade tampão, ineficiência na libertação dos ácidos nucleicos do complexo, baixa capacidade de escapar aos endossomas.

Assim sendo, as modificações estruturais são também importantes no quitosano. Estas alterações permitem mais uma vez aumentar a capacidade de transfeção, reduzir a agregação, melhorar a capacidade de escapar dos endossomas. A transfeção ótima dos poliplexos de quitosano pode ser atingida a pH entre 6,8 e 7,0 (acima deste valor o complexo dissocia-se; abaixo deste pH não há libertação do ácido nucleico) [1,2].

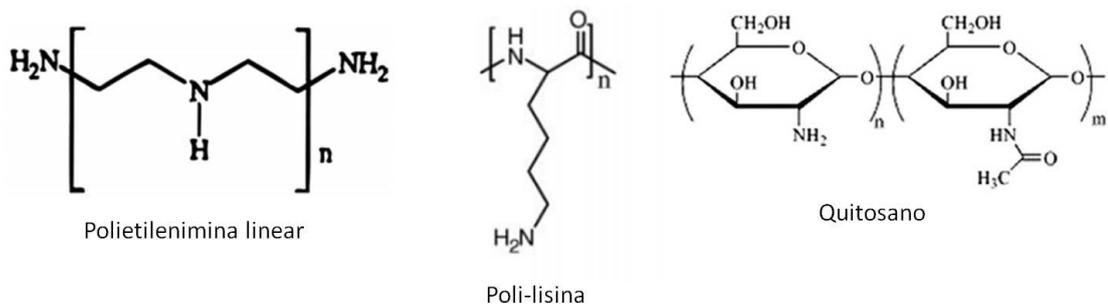


Figura 2- Estrutura dos polímeros catiónicos mais utilizados: polietilenimina, poli-lisina e quitosano. Adaptado de [10,11,12].

## 2.2- Estrutura e formação

Nos últimos anos têm vindo a ser desenvolvidas novas nanopartículas com elevado potencial terapêutico: as micelas poliméricas.

As micelas poliméricas são partículas coloidais de copolímeros anfífilos (dibloco, tribloco, ramificados, randomizados, em estrela) que se formam espontaneamente em solução aquosa (figura 3). Estas micelas possuem as seguintes regiões:

Periferia hidrofílica – responsável pela estabilidade do sistema micelar no plasma, minimizando as interações não específicas com os componentes biológicos (ex. proteínas), prevenindo a fagocitose/opsonização. A periferia hidrofílica reduz ainda o reconhecimento pelo sistema reticuloendotelial, que é crucial para prolongar o tempo de circulação da micela na corrente sanguínea, conhecido como o efeito de permeabilidade e retenção (EPR).

Núcleo hidrofóbico – cria um microambiente para a incorporação de compostos hidrofóbicos através do estabelecimento de interações hidrofóbicas.

Mesmo existindo copolímeros em solução aquosa, nem sempre há organização dos mesmos em micelas poliméricas. É necessário que a concentração micelar crítica (CMC) seja adequada, ou seja, a concentração mínima de monómeros de copolímeros em solução, tem que ser ideal para a formação de micelas [1].

Em solução aquosa, e para baixas concentrações de copolímero, estes encontram-se na forma de monómeros, a entropia do sistema é baixa devido à organização do solvente. À medida que a concentração de copolímero aumenta, começa a ocorrer agregação dos blocos em micelas e há um aumento concomitante da entropia, que favorece as interações hidrofóbicas entre os polímeros, resultando na formação de micelas poliméricas [1,13].

O tamanho ótimo das micelas formadas varia entre 10-200nm e a concentração crítica micelar entre  $10^{-7}$  e  $10^{-3}$  M [1].

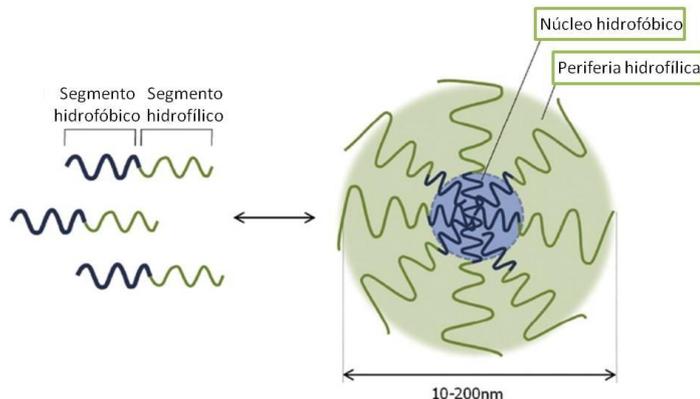


Figura 3- Organização espontânea da micela polimérica em solução aquosa. Adaptado de [13].

Existe uma família de copolímeros anfífilos muito interessante e com elevado potencial para formar micelas poliméricas designada de Poloxâmeros (Pluronic<sup>®</sup>).

Esta família é formada por copolímeros anfífilos em tribloco: nos quais o bloco hidrofóbico é o óxido de propileno e o bloco hidrofílico é o óxido de etileno [1].

Os poloxâmeros apresentam inúmeras vantagens, tais como: capacidade de auto-organização, atividade surfactante, capacidade de formar micelas, biocompatibilidade, estabilidade termodinâmica, pequeno tamanho, capacidade de estabelecer ligação com membranas biológicas. Por vezes, no entanto, tanto nas micelas formadas por poloxâmeros como noutras micelas poliméricas, a camada hidrofílica é vulnerável a condições fisiológicas complexas, levando à desintegração da micela e libertação do fármaco antes do tempo.

Vários estudos comprovaram que as micelas podem ser revestidas com um polímero catiónico aumentando a eficácia de transfeção e o *uptake* de RNA, impedindo também a desintegração precoce da micela [1]. Desta associação resulta um sistema constituído por uma micela polimérica e um polímero catiónico, designado de micleplexo ou complexo micelar (figura 4). Existem vários polímeros catiónicos que podem ser utilizados, sendo os mais importantes referenciados neste trabalho: Quitosano, Poli-lisina e Polietilenimina.

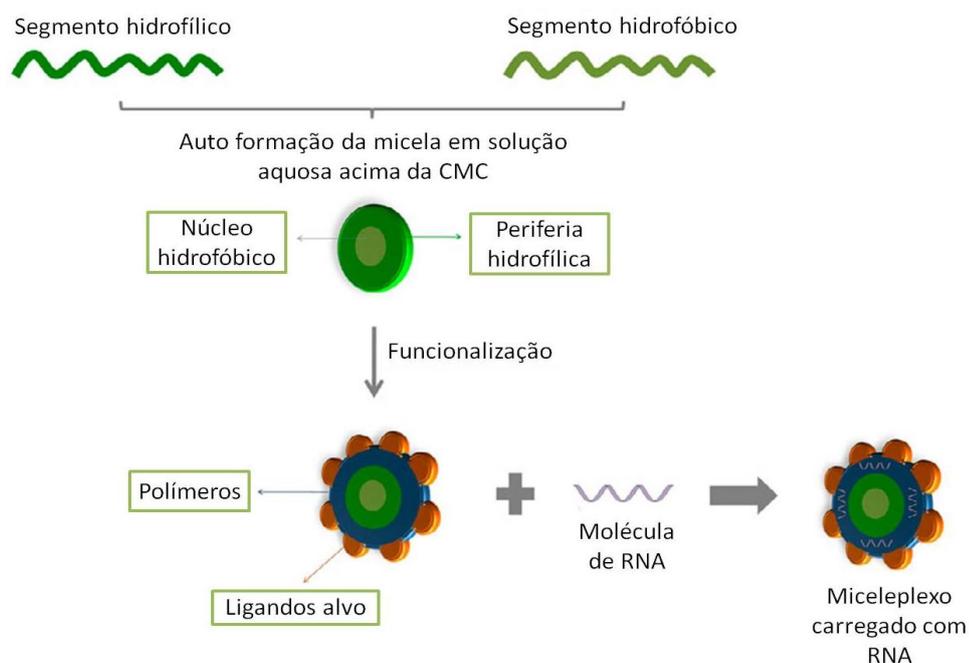


Figura 4 - Formação do complexo micelar a partir da micela polimérica, polímero catiónico e RNA. Adaptado de [1].

### 2.3- Relação Estrutura-Atividade

Para que o RNA, incorporado no complexo micelar, exerça o efeito terapêutico desejado, deverá ultrapassar diversas “barreiras”, tanto a nível extracelular como intracelular.

O complexo micelar deve possuir uma estrutura e composição adequada à entrega do RNA. Deverá apresentar um tamanho adequado, de modo a não ser excretado a nível renal, por ser muito pequeno, ou capturado por macrófagos na corrente sanguínea, por ser excessivamente grande. Uma vez na corrente sanguínea, o miceleplexo ideal não deverá interagir com opsoninas ou endonucleases, pois estas irão promover a sua desintegração. O complexo micelar deve ainda ter a capacidade de se ligar à membrana celular e entrar na célula por endocitose. Após entrada na célula, é necessário que o complexo possua estabilidade a pH baixo (cerca de 5) evitando, deste modo, ser destruído pelo endossoma [1,13]. Finalmente, o complexo micelar ideal deverá ter a capacidade de libertar o RNA quando atinge o citoplasma, para que este possa exercer a sua função no silenciamento de genes. As características de um miceleplexo ideal podem ser alcançadas recorrendo a modificações da superfície do complexo.

A adição de polímeros hidrofílicos à superfície do sistema de transporte, como o polietilenoglicol, o ácido hialurónico ou polissacáridos, permite a diminuição das interações

não específicas entre o transportador e as proteínas plasmáticas (opsonização) e evita ainda a sua agregação. Recorrendo a esta modificação é possível aumentar o tempo de circulação do complexo e estabiliza-lo estericamente, evitando a agregação e reduzindo a adsorção inespecífica de proteínas do plasma e opsoninas [1,2,13].

A vetorização do complexo micelar apresenta também elevada importância, permitindo que o fármaco exerça o efeito terapêutico apenas em células específicas. A vetorização tem como principal vantagem a diminuição da imunogenicidade e a diminuição da probabilidade do *uptake* de fármaco em células saudáveis, resultando no aumento do efeito terapêutico e na diminuição da toxicidade associada.

Existem várias estratégias que permitem a entrega do complexo micelar ao alvo terapêutico desejado. Diversos copolímeros como o D- $\alpha$ -Tocoferil polietilenoglicol 1000 succinato (TPGS), N-octil-o-sulfato quitosano entre outros têm a capacidade de inibir as bombas de efluxo, impedindo a saída do complexo micelar da célula.

Por outro lado, existe ainda uma estratégia de vetorização que recorre à adição de ligandos-alvo à superfície do complexo, podendo ser endógenos ou exógenos. Entre os ligandos-alvo mais utilizados encontram-se: os aptâmeros (ex. antigénio específico da membrana da próstata), anticorpos ou fragmentos de anticorpos (ex. anticorpos monoclonais anti-cancro); ligandos de hidratos de carbono (ex. glucose), proteínas de péptidos (ex. transferrina), pequenas moléculas orgânicas (ex. ácido fólico) e péptidos que penetram nas células (anti tripsina) [1].

Este mecanismo de entrega de fármacos mediada por recetores tem vindo a ser amplamente estudado numa variedade de alvos terapêuticos, incluindo, certos tumores, células cerebrais e endoteliais.

#### **2.4- Aplicações terapêuticas**

Diversos estudos, desenvolvidos na última década, comprovaram a importância dos complexos micelares no transporte de RNA e o seu potencial no tratamento de algumas doenças, nomeadamente, doenças neurodegenerativas e cancro.

Num estudo recente, de 2016, investigadores da Universidade de Michigan comprovaram que, o uso de complexos micelares pode conduzir à diminuição da resistência à quimioterapia no cancro do ovário [14]. Normalmente, o tratamento para o cancro do ovário inclui a combinação entre radioterapia e quimioterapia. É portanto comum que, em doentes com estágio avançado, ocorram recidivas da doença e resistência ao tratamento de

primeira linha. De modo a evitar recidivas, resistência à quimioterapia e toxicidade em células saudáveis, neste estudo, foi desenvolvido um complexo micelar para incorporar siRNA e paclitaxel, de forma a contornar estes problemas [14].

Na síntese deste complexo foi utilizado um copolímero em tribloco, composto por um ligando, o folato acoplado a uma polietilenimina-randomizada-policaprolactona-bloco-poli(etilenoglicol) (PEI-g-PCL-b-PEG-fol). A polietilenimina (PEI) foi utilizada com o objetivo de condensar o siRNA, impedindo a sua degradação pelas endonucleases. O poli(etilenoglicol) (PEG) aumentou a biocompatibilidade, evitando ainda a detenção do complexo micelar pelos macrófagos. O bloco de policaprolactona (PCL) aumentou o conteúdo hidrofóbico do sistema, formando um núcleo interno no qual o Paclitaxel (PTX) pôde ser encapsulado.

O recetor alfa-folato não é expresso em tecidos normais, no entanto, em células tumorais, como no cancro do ovário, este recetor é sobreexpresso. Tirando partido desta característica, foi conjugado com o complexo micelar o ácido fólico, específico para as células que sobreexpressam o recetor alfa-folato, permitindo a vetorização do complexo micelar para as células tumorais [1,14].

O complexo micelar incorporava ainda o siRNA, que teve como objetivo, silenciar a expressão de recetores *toll-like 4* (TLR-4), que são os responsáveis pela proliferação de células tumorais e a inibição da apoptose. Silenciando a expressão destes recetores, é possível diminuir a resistência das células tumorais ao paclitaxel e suprimir a proliferação celular descontrolada.

O estudo foi realizado *in vitro* recorrendo a uma linha celular SKOV-3. Através do Western Blot e ensaios com a luciferase (composto bioluminescente) foi possível detetar que o silenciamento dos TLR-4 foi eficiente. Verificou-se ainda que ocorreu ressensibilização das células SKOV-3 ao tratamento com paclitaxel, e por citometria de fluxo observou-se um aumento da apoptose das células tumorais.

Concluiu-se que, com este micleplexo é possível diminuir a sobreexpressão dos TLR-4, diminuir a toxicidade nas células saudáveis, e superar a resistência à quimioterapia [14].

Um outro estudo, relacionado com a mesma doença e realizado por Kabanov e colaboradores, demonstrou uma vez mais, o potencial dos complexos micelares na administração de RNA.

A glicoproteína-P (gpP), é um dos transportadores de efluxo dependente de energia, que mais contribui para a multirresistência aos fármacos antitumorais. Codificada pelo gene *mdr1*, esta glicoproteína diminui a concentração intracelular dos agentes quimioterapêuticos, uma vez que provoca a depleção de fármaco para o exterior da célula [15].

O RNA de interferência pode ser utilizado para diminuir a expressão do gene codificante da gpP nos tumores, e assim reverter a multirresistência aos agentes antitumorais. Como já foi mencionado anteriormente, o RNA é uma molécula muito instável e sofre rápida degradação. A criação de um complexo micelar é uma boa opção para contornar este problema [1]. Por outro lado, também a combinação da terapia baseada no RNA (utilizando siRNA) e na quimioterapia tradicional (utilizando a doxorubicina) no mesmo sistema de transporte poderá ser muito benéfica.

Neste estudo utilizou-se o polímero N-succinil-quitosano-poli(lisina)-ácido palmítico. O N-succinil quitosano foi utilizado para aumentar o tempo de semi-vida da micela e diminuir a toxicidade da poli(lisina). Por sua vez, a poli(lisina) constituiu a parte catiônica, condensando electrostaticamente o siRNA que se encontra carregado negativamente. O ácido palmítico constituiu o núcleo hidrofóbico onde se encontrava incorporada a doxorubicina (figura 5).

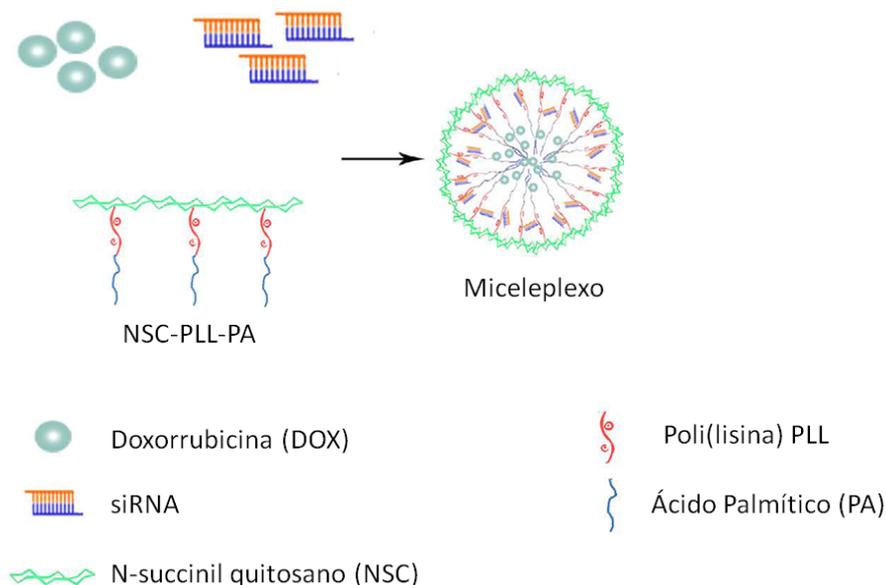


Figura 5- Formação do complexo micelar incorporando siRNA e Doxorubicina. Adaptado de [15].

A eficácia do complexo micelar foi estudada *in vitro*, recorrendo a células cancerígenas do fígado: HepG2 e *in vivo*, recorrendo a ratinhos fêmea “nus” com quatro semanas de idade.

Os dados obtidos neste estudo sugerem que, nas células HepG2, a constante de eliminação Dox-siRNA-micela para o exterior da célula foi inferior à observada apenas com a doxorrubicina. Este resultado comprova que ocorreu a libertação do siRNA das micelas no citoplasma, ligação ao mRNA *mdr1*, e diminuição da expressão da *gpP*, resultando na diminuição do efluxo de fármaco.

Concluiu-se que este complexo micelar pode melhorar a eficácia terapêutica *in vitro* e *in vivo*, contornando o efluxo de fármaco para fora da célula tumoral, através da diminuição da expressão génica da *gpP* e conseqüentemente promovendo um aumento da concentração de doxorrubicina no interior da célula tumoral. Este estudo demonstrou, portanto, a eficácia do complexo micelar Dox-siRNA na vetorização, inversão da multirresistência à quimioterapia, e atividade antitumoral, provando ser uma estratégia com potencial para o tratamento de cancros que desenvolvem resistências a fármacos [15].

Para além da aplicação a nível do cancro, a utilização dos complexos micelares tem sido estudada noutras áreas, nomeadamente nas doenças neurodegenerativas.

As doenças como o Alzheimer e o Parkinson têm vindo a aumentar nos últimos anos, uma vez que a esperança média de vida é cada vez mais elevada. Existem diversos fármacos para o tratamento destas doenças, não sendo no entanto, muito eficazes uma vez que a transposição da barreira hematoencefálica está dificultada [16]. Assim sendo, o desenvolvimento de complexos micelares capazes de entregar siRNA às células neuronais tem sido alvo de inúmeros estudos.

Um grupo de investigadores da Universidade de Shenyang, constituído por Huo e colaboradores desenvolveu um complexo micelar, com a designação RVG-PEG-g-PAHy-GTA/siRNA, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica de forma eficaz [16].

O PAHy, presente no complexo micelar, é um derivado do ácido poliaspártico, sendo não tóxico, biocompatível e com uma estrutura semelhante a proteínas. O RVG é uma glicoproteína do vírus da raiva que se liga especificamente aos recetores de acetilcolina expressos nos neurónios; esta ligação vai permitir que o complexo micelar aceda ao cérebro e se ligue especificamente aos neurónios. O polietilenoglicol (PEG) funcionou como um

ligando entre o RVG e o complexo micelar. O GTA (glicidil-trimetil-amônio) possui carga positiva e estabeleceu ligação com o siRNA (figura 6).

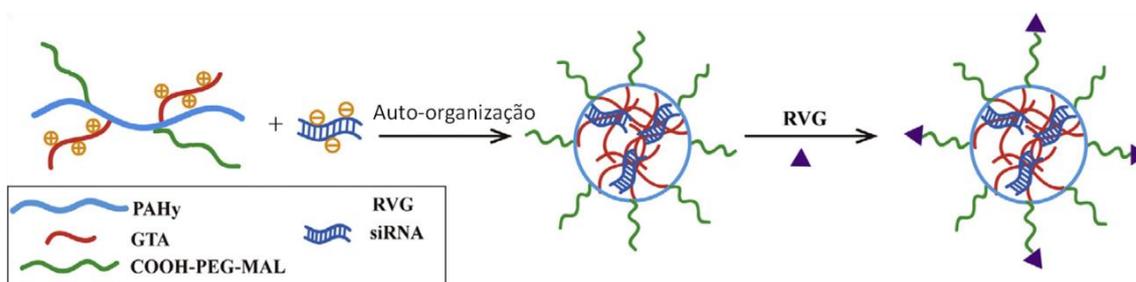


Figura 6 -Esquema da preparação do complexo micelar. Adaptado de [16].

Neste estudo foi utilizada a linha celular neuro2a para o ensaio *in vitro* e ratinhos KM para o estudo *in vivo*. Esta experiência envolveu o estudo da doença de Alzheimer.

A doença de Alzheimer é provocada pela acumulação de péptidos beta amiloides no cérebro. A Peptidil-prolil *cis-trans* isomerase-like (PPIL2) é responsável pela produção de beta-secretase I (BACE1) que posteriormente irá levar à produção exacerbada do péptido beta-amiloide. *In vitro*, os investigadores procederam ao silenciamento do PPIL2 mRNA. Este silenciamento levou, à diminuição de BACE1 mRNA, que culminou na diminuição da acumulação de peptídeos beta amiloides. Verificaram, através do Western blot, que a expressão de BACE1 era inferior nas células da linha neuro2a tratadas com o complexo micelar RVG-PEG-g-PAHy-GTA/siRNA comparativamente ao controlo (não utilizando complexos micelares) [16]. *In vivo* os resultados demonstraram que, após 12 horas, continuou a ser detetado o micleplexo no cérebro.

Os resultados obtidos pelos investigadores permitiram concluir que o complexo micelar formado é estável, consegue atravessar a barreira hematoencefálica, possui baixa toxicidade e é eficaz no silenciamento de genes [16]. Estas razões permitem torná-lo num complexo atrativo para a entrega de RNA ao cérebro.

Ainda a nível do sistema nervoso central, não foram apenas as doenças degenerativas que aumentaram nos últimos anos, o cancro a nível cerebral evoluiu de forma rápida nas últimas décadas. Um dos cancros cerebrais mais comuns e mais severo é o glioma [18].

O glioma é um cancro muito agressivo (grau IV) e o tratamento do mesmo inclui a realização de cirurgia para remoção da massa tumoral e posterior quimioterapia e

radioterapia. Mesmo recorrendo ao tratamento, a maioria dos doentes não consegue sobreviver mais de 2 anos [17,18].

Neste sentido, têm-se procurado novas e inovadoras terapêuticas de modo a aumentar a probabilidade de sobrevivência dos doentes com esta patologia. Algumas das terapêuticas desenvolvidas, baseiam-se na formulação de complexos micelares contendo uma associação de um agente quimioterapêutico e RNA que atuam de forma sinérgica [1,17,19].

Um grupo de investigadores da Universidade da China, formulou um complexo micelar para o tratamento do glioma recorrendo a um inibidor de miRNA, um copolímero e doxorrubicina (Dox), um antibiótico frequentemente utilizado na quimioterapia [17,19,20].

O copolímero desenvolvido pelos investigadores era anfifílico e apresentava uma estrutura tridimensional em forma de estrela: continha múltiplos braços ligados a um núcleo central. Devido a esta forma, este copolímero de elevado peso molecular, apresentava solubilidade e viscosidade de um polímero linear ou ramificado, com peso molecular relativamente baixo. Outra vantagem da sua forma é a baixa CMC, impedindo a dissociação e diluição do micleplexo [19].

Este copolímero era constituído por ácido poliláctico (PLA) e polidimetilaminoetil metacrilato (PDMAEMA). O PLA constituiu o núcleo hidrofóbico, era biodegradável e incorporou o fármaco. O PDMAEMA era a periferia hidrofílica que possuía elevada capacidade tampão, sendo pouco tóxico, podendo ser excretado a nível renal.

O copolímero formado, designado de PLA-b-PDMAEMA ou sCPM (*star-branched copolymer micelle*) possuía várias arquiteturas PLA-b-PDMAEMA<sub>3</sub> ou sCMP1, (PLA-b-PDMAEMA<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ou sCMP2 e (PLA-b-PDMAEMA<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ou sCMP3 (figura 7). Nesta experiência, foi testado o efeito das três arquiteturas na administração de RNA [1,19].

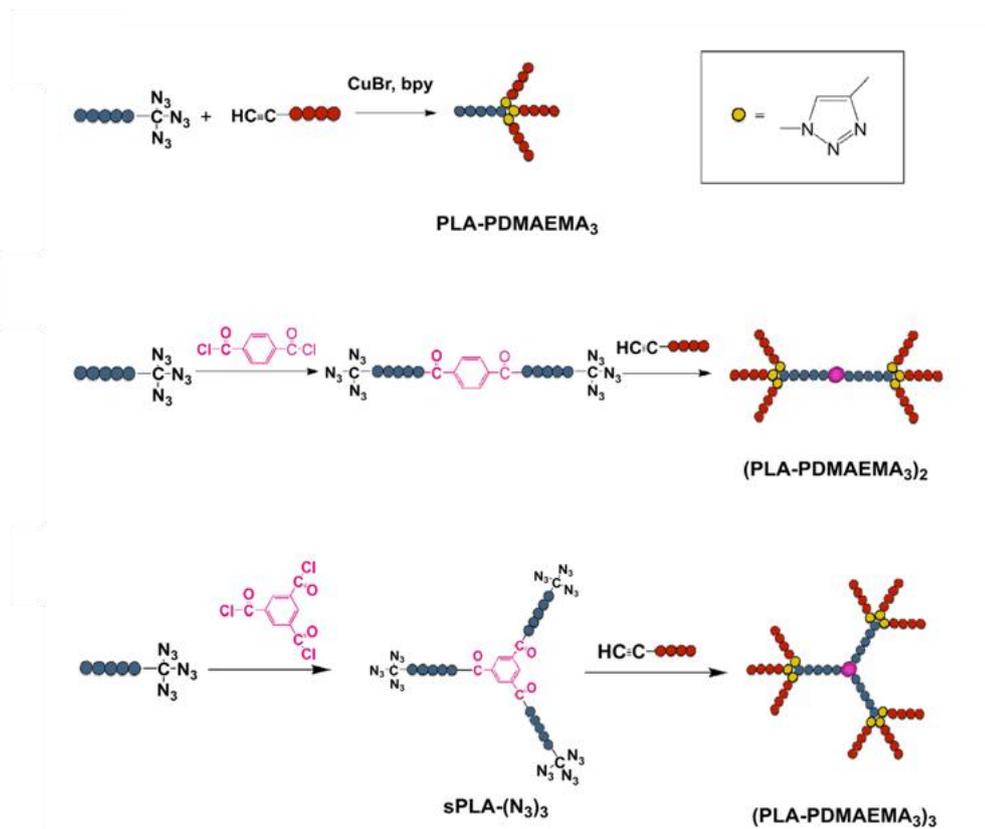


Figura 7- Diferentes arquiteturas do polímero PLA-b-PDMAEMA. Adaptado de [17].

O complexo formado, possuía no núcleo hidrofóbico, a doxorubicina e o inibidor de micro-RNA21 (miR-21i) que atuaram de forma sinérgica na célula tumoral.

O miR-21i, funcionou impedindo a ação do micro-RNA21 (miR-21). O miR-21 teve como função inibir a fosfatase homóloga à tensina (PTEN). A PTEN, ao ser inibida, provocou a ativação de fosfoinositídeo 3-quinase (PIK3) com consequente ativação da proteína cinase B (pAKT) e da BCL-2 (*B-cell lymphoma 2*). A BCL-2 é uma proteína que inibe a caspase-3, responsável pela apoptose celular.

Nas células tumorais, o miR-21 encontra-se sobreexpresso, o que origina uma proliferação descontrolada das células tumorais. Recorrendo ao miR-21i, inibe-se, de forma indireta, a BCL-2, resultando na ativação da caspase-3 induzindo a apoptose das células tumorais [19,21]. A doxorubicina, por sua vez, irá intercalar com o DNA e impedir a replicação das células tumorais. Através destes dois mecanismos, é possível inibir a replicação da célula tumoral e induzir a apoptose (figura 8) [19,21,22].

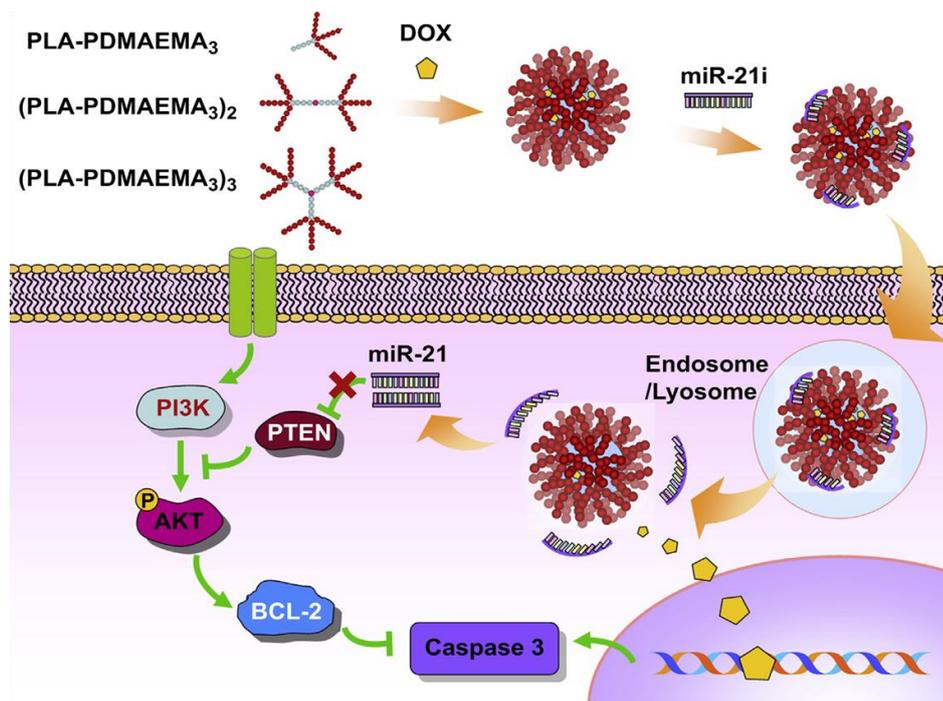


Figura 8- Entrega do micelleplexo à célula e mecanismo de quimiossensibilidade da célula do glioma [19].

As diferentes arquiteturas do polímero foram testadas, de modo a verificar a toxicidade em células saudáveis (GES-1) e capacidade de transfeção em células tumorais (LN229). Após a realização destes ensaios concluiu-se que a citotoxicidade do sCPM nas diferentes arquiteturas era inferior à PEI 25kDa. A capacidade de transfeção foi também testada e verificou-se que a sCPM3 possuía valores muito superiores à PEI 25KDa. Os resultados obtidos estão resumindo na tabela I.

Tabela I- Resultados obtidos nos ensaios de citotoxicidade e capacidade de transfeção. Adaptado de [19].

|                      | Viabilidade celular      | Capacidade de transfeção |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|
| PEI 25kDa a 200µg/ml | 11%                      | 18%                      |
| sCPM a 200µg/ml      | 81%(sCPM1) e 64% (sCPM3) | 12 - 45 %                |

Foram ainda realizados estudos *in vitro* e *in vivo* de modo a verificar o efeito terapêutico do complexo micelar com as três arquiteturas (D-sCPM1/miR-21i, D-sCPM2/miR-21i e D-sCPM3/miR-21i).

No estudo *in vitro*, foi analisada a expressão de miR-21 e apoptose das células tumorais (LN229). Relativamente à expressão de miR-21, verificou-se uma diminuição muito significativa após tratamento com D-sCPM3/miR-21i (redução de 87%). A apoptose das células tumorais foi também testada, verificando-se que o complexo micelar D-sCPM3/miR-21i apresentou uma viabilidade celular muito reduzida (21%) comparado com a D-sCMP3 (78,4%) e sCMP3/miR21i (70,3%).

No estudo *in vivo* foram utilizados murganhos, nos quais se testou o crescimento tumoral, através de bioluminescência e realizou-se, adicionalmente, um ensaio imunohistoquímico. Recorrendo ao ensaio de bioluminescência, verificou-se uma maior redução do tumor quando o murganho foi tratado com o complexo micelar (D-sCPM/miR-21), comparativamente com a doxorrubicina ou sCMP/miR-21. A diminuição do volume do tumor foi nove vezes superior relativamente ao controlo (sem tratamento). O ensaio imunohistoquímico demonstrou um aumento da expressão de PTEN e caspase-3 e uma diminuição de pAKT e BCL-2.

Com os resultados obtidos neste estudo, concluiu-se que a entrega de Dox e miR-21i pelo complexo sCPM, principalmente com a arquitetura sCPM3, reduz de forma significativa a expressão de BCL-2 e diminui o volume do tumor. Após estes resultados, é também possível afirmar que o copolímero anfífilico em forma de estrela é promissor na entrega de genes e fármacos hidrofóbicos [17,19].

Outra inovação no campo da biotecnologia é a aplicação de complexos micelares no desenvolvimento de vacinas de mRNA. As vacinas baseadas no mRNA podem ser utilizadas para o tratamento de cancro ou doenças infecciosas, focando-se na imunoterapia, ou seja, o mRNA estimula o mecanismo da resposta imune adaptativa. O mRNA, pode ser eficaz como vacina, uma vez que imita uma infeção viva, ao expressar antígenos *in situ* após imunização, iniciando, deste modo, a resposta imune adaptativa pelas células B e T (incluindo os linfócitos T citotóxicos). Esta resposta é focada contra um antígeno específico, codificado pelo mRNA que foi introduzido [23,24].

Uma vez mais, e à semelhança de outras terapêuticas onde se utiliza o RNA, a entrega destes ácidos nucleicos até ao local de acção está dificultada devido às barreiras fisiológicas. Neste contexto, um grupo de investigadores da universidade de Washington desenvolveu um complexo micelar capaz de ultrapassar as barreiras fisiológicas [1,23,25].

O complexo micelar desenvolvido era constituído por dietilaminoetil metacrilato (DEAEMA) acoplado a butil-metacrilato (BMA). O BMA constituiu o núcleo hidrofóbico, podendo transportar o mRNA e DEAEMA que constitui a periférica hidrofílica, protegendo o complexo micelar contra as endonucleases. O complexo formado designou-se de DEAEMA-coBMA/mRNA [1,25,26].

Após a realização de ensaios de hemólise, verificou-se que o complexo micelar formado possuía uma atividade hemolítica dependente do pH, e que a lise celular ocorreu apenas a valores de pH onde o complexo micelar não era detetável. A pH fisiológico este complexo micelar não provocou hemólise celular, observando-se lise celular apenas a pH ácido [25,26].

Com o intuito de testar a eficácia do complexo formado, realizou-se um ensaio *in vitro* de apresentação de antígeno, recorrendo a um hibridoma de células T e a células dendríticas transfetadas com mRNA. Os resultados demonstraram que o complexo micelar formado possuía uma elevada capacidade de transfeção e elevados níveis de ativação de células T específicas do antígeno codificado pelo mRNA introduzido na célula dendrítica [1,25].

## Conclusão

Apesar de, durante os últimos anos, o avanço no desenvolvimento de estudos utilizando o RNA como agente ou alvo terapêutico ter aumentado, há ainda um longo caminho a percorrer no que respeita ao uso destes ácidos nucleicos na clínica.

Diversos fatores limitam o uso de terapias de RNA *in vivo*, nomeadamente a instabilidade no plasma, as barreiras celulares e a farmacocinética (ex. clearance renal). Consequentemente, é necessário o desenvolvimento de sistemas de entrega de RNA capazes de ultrapassar estes obstáculos [2].

Os sistemas de entrega de RNA, estudados atualmente, incluem os vetores virais e não virais, sendo que a investigação virou a atenção para a utilização dos vetores não virais principalmente por razões de segurança.

Um dos vetores não virais com destaque na investigação são os micleplexos. Estes complexos micelares apresentam diversas vantagens incluindo: a simplicidade de produção e manipulação, capacidade de transportar sinergisticamente fármacos hidrofóbicos (fármacos quimioterapêuticos) e produtos baseados em genes (RNA) com elevada afinidade de ligação, capacidade de retardar a opsonização, melhorar o tempo de circulação no organismo, proteger o RNA contra a degradação enzimática e possuem elevada capacidade de vetorização. Além destas vantagens, os micleplexos apresentam ainda um tamanho ideal, não sendo excretados a nível renal, uma baixa toxicidade sistémica, capacidade de resistir à dissociação precoce e libertam o RNA de forma sustentada (possibilitando um silenciamento duradouro) [1,27].

Apesar de serem promissores na entrega do RNA, os micleplexos ainda se encontram em fase inicial de desenvolvimento. Diversos estudos, onde se explora o uso de micleplexos para o tratamento de doenças como o cancro e doenças neurodegenerativas, encontram-se ainda na fase pré-clínica de desenvolvimento (*in vitro* e *in vivo*).

É necessário continuar a investigar e melhorar este tipo de vetor não-viral de modo a que, num futuro próximo, possam ser utilizados na clínica, em doenças emergentes [1,2].

## Referências bibliográficas

- [1] PEREIRA, P., BARREIRA, M., QUEIROZ, J. A., VEIGA, F., SOUSA, F., FIGUEIRA, A.-  
**Smart micelleplexes as a new therapeutic approach for RNA delivery.**  
Expert Opinion Drug Delivery. 14, 9 (2017) 353-371.
- [2] PEREIRA, P., SOUSA, F., FIGUEIRAS, A. - **Polyplexes as nanovetores for gene therapy.** In: Biotechnology Vol. 10: Nanobiotechnology. India: Studium Press (India) PVT. LTD., 2014. ISBN: 1-626990-25-5, P. 179-215.
- [3] TRAVERS, A., MUSKHELISHVILI, G. - **DNA structure and function.** The FEBS Journal. 282, 12 (2015) 2279–2295.
- [4] DOGINI, D.B., PASCOAL, V.D., AVANSINI, S.H., VIEIRA, A. S., LOPES-CENDESL, I.  
**The new world of RNAs.** Genetics and Molecular Biology. 37, 1 (2014) 285-293.
- [5] UPRICHARD, S., - **The therapeutic potential of RNA interference.** FEBS Letters. 579, 26 (2005) 5996–6007.
- [6] STEVENSON, M. - **Therapeutic Potential of RNA Interference.** The New England Journal of Medicine. 351 (2004) 1772-1777.
- [7] ALBERTS, B., JOHNSON, A., LEWIS, J., RAFF, M., ROBERTS, K., WALTER, P. -  
**Molecular Biology of the Cell.** 4ªedição. New York: Garland Science, 2002.  
ISBN-10: 0-8153-3218-1.
- [8] YANG, M., JOERG, M. - **Discovery, biology and therapeutic potential of RNA interference, microRNA and antagomirs.** Pharmacology & Therapeutics. 117, 1 (2008) 94-104.
- [9] LAM, J., CHOW, M., ZHANG, Y., LEUNG, S - **siRNA Versus miRNA as Therapeutics for Gene Silencing.** Molecular Therapy-Nucleic Acids. 4 (2015) e 252.

- [10] HOSSEINKHANIA, H., ABEDINID, F., OUC, K., ABRAHAM, J. - **Polymers in gene therapy technology**. Polimers for Advanced Technology. 26, 2 (2015) 198-211.
- [11] PAR, T., JEON, J., Kim, S. - **Current status of polymeric gene delivery systems**. Advanced Drug Delivery Reviews. 58, 4 (2006) 467 – 486.
- [12] DASH, M., CHIELLINI, F., OTTENBRITE, R., CHIELLINE, E. Chitosan - **A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications**. Progress in Polymer Science. 36, 8 (2011) 981-1014.
- [13] OWEN, S., CHAN, D., SHOICHET, M. - **Polymeric micelle stability**. Nanotoday. 7, 1 (2012) 53-65.
- [14] JONES, S., LIZZIO, V., MERKEL, O. - **Folate Receptor Targeted Delivery of siRNA and Paclitaxel to Ovarian Cancer Cells via Folate Conjugated Triblock Copolymer to Overcome TLR4 Driven Chemotherapy Resistance**. Biomacromolecules. 17, 1 (2016) 76-87.
- [15] ZHANG, C., ZHU W., LIU, Y., YUAN, Z., YANG, S., CHEN, W., LI, J., ZHOU, X., LIU, C., ZHANG, X. - **Novel polymer micelle mediated co-delivery of doxorubicin and P-glycoprotein siRNA for reversal of multidrug resistance and synergistic tumor therapy**. Scientific Reports. 6, 1 (2016) 23859.
- [16] LI, Y., ZHOU, Y., DE, B., LI, L. - **Folate-modified pluronic-polyethylenimine and cholic acid polyion complex micelles as targeted drug delivery system for paclitaxel**. Journal of Microencapsulation. 31, 8 (2014) 805–814.
- [17] Reardon, D. - **Therapeutic advances in the treatment of glioblastoma: rationale and potential role of targeted agents**. The Oncologist. 11, 2 (2006) 152-164.
- [18] GOODENBERGER, M., JENKINS, R. - **Genetics of adult glioma**. Cancer Genetics. 205, 12 (2012) 613–621.

- [19] QIAN, X., LONG, L., SHI, Z., LIU, C., QIU, M., SHENG, J., PU, P., YUAN, X., REN, Y., KANG, C. - **Star-branched amphiphilic PLA-b-PDMAEMA copolymers for co-delivery of miR-21 inhibitor and doxorubicin to treat glioma.** *Biomaterials*. 35, 7 (2014) 2322-2335.
- [20] THORN, C., OSHIRO, C., MARSH, S., HERNANDEZ-BOUSSARD, T., McLeod, H., Klein, T., Altman, R. - **Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects.** *Pharmacogenetics and Genomics*. 21, 50 (2011) 440-446.
- [21] YIP, K., REED, J. **Bcl-2 family proteins and cancer.** *Oncogene*. 27, 50 (2008) 6398–6406.
- [22] TACAR, O., SRIAMORNSAK, P., DASS, C. - **Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems.** *Pharmacy and Pharmacology*. 65, 2 (2013) 157-170.
- [23] SCHLAKE, T., THESS, A., FOTIN-MLECZEK, M., KALLEN, K. - **Developing mRNA-vaccine technologies.** *RNA Biology*. 9, 11 (2012) 1319–1330.
- [24] ULMER, J., GEALL, A. - **Recent innovations in mRNA vaccines.** *Current Opinion in Immunology*. 41 (2016) 18-22.
- [25] CHENG, C., CONVERTINE, A., STAYTON, P., BRYERS, J. - **Multifunctional triblock copolymers for intracellular messenger RNA delivery.** *Biomaterials*. 33, 28 (2012) 6868-76.
- [26] MANGANIELLO, M., CHENG, C., CONVERTINE, A., BRYERS, J., STAYTON, P. - **Diblock copolymers with tunable pH transitions for gene delivery.** *Biomaterials*. 33, 7 (2012) 2301–2309.
- [27] SUTTON, D., NASONGKLA, N., BLANCO, E., GAO, J. - **Functionalized micellar systems for cancer targeted drug delivery.** *Pharmaceutical Research*. 24, 6 (2017) 1029-1046.

Rita José Ramos Martins

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

Relatório de estágio realizado no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Dra. Anabela Almeida Fonseca e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## **Introdução**

O farmacêutico é, do ponto de vista da saúde pública, um profissional de saúde privilegiado, uma vez que, normalmente, a farmácia é o primeiro local a que os utentes recorrem quando necessitam de receber cuidados primários de saúde.

A farmácia, no entanto, é por vezes considerada, apenas como um local de dispensa de medicamentos. O farmacêutico tem elevado e variado conhecimento no que diz respeito aos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e outros produtos de saúde e bem-estar. Deste modo, o farmacêutico tem a capacidade de identificar as necessidades da população, analisar cada situação e tomar decisões, acompanhando o uso racional do medicamento e promovendo a saúde e bem-estar do utente.

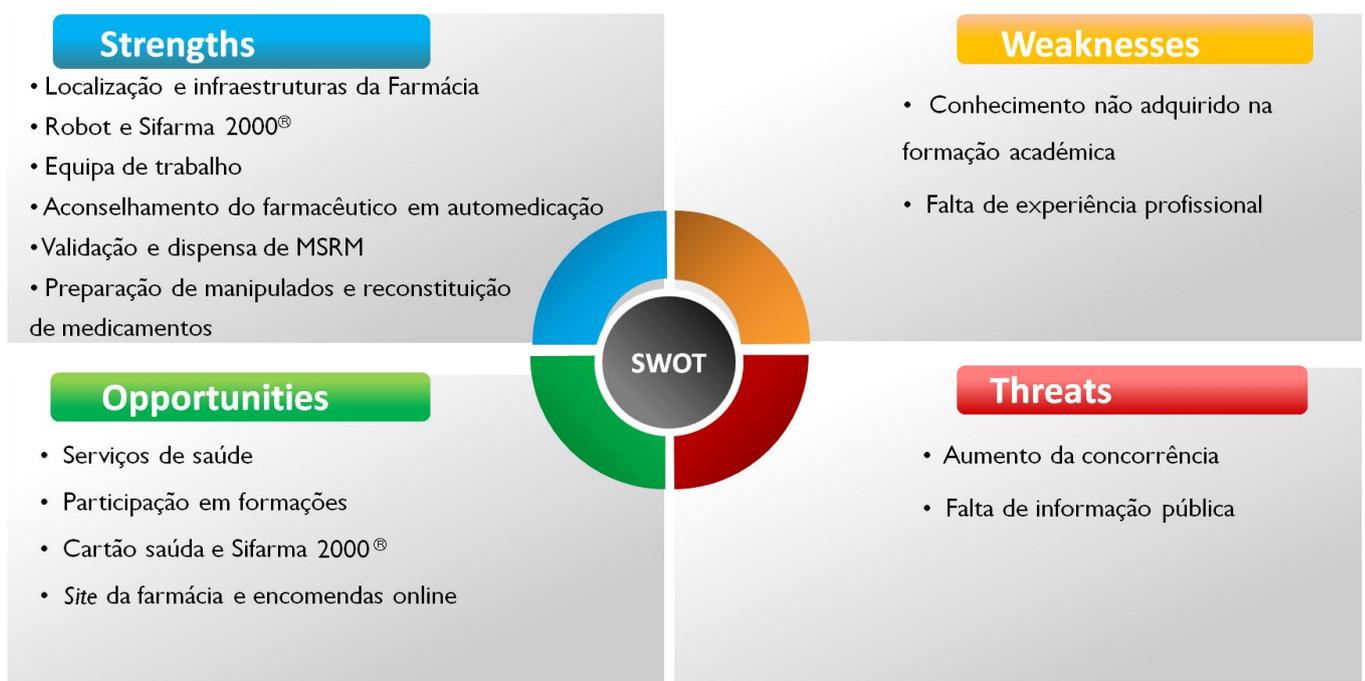
Muitas vezes o papel do farmacêutico é também desvalorizado pela própria comunidade farmacêutica. De modo a contornar este obstáculo é de elevada importância a existência de um estágio curricular obrigatório em farmácia comunitária no curso de Ciências Farmacêuticas. O estágio curricular tem enorme relevância, uma vez que permite aos alunos de Ciências Farmacêuticas tomarem consciência do papel do farmacêutico comunitário antes de entrarem para o mercado de trabalho. Permite ainda a aplicação de conhecimentos teórico-práticos à realidade profissional e a aquisição de novos conhecimentos e aptidões sociais, essenciais para o contato diário com os utentes.

O presente relatório segue, então o modelo de uma análise SWOT, relatando, de forma crítica a minha experiência ao longo do Estágio Curricular, e as atividades realizadas e conhecimentos adquiridos.

## Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta que possui duas dimensões: a dimensão interna, constituída pelos pontos fortes (*strengths*) e pelos pontos fracos (*weaknesses*), e a externa, composta pelas oportunidades (*opportunities*) e ameaças (*threats*).

Esta análise é normalmente aplicada a um processo de planeamento estratégico, de modo a atingir determinados resultados a nível empresarial, no entanto, devido à sua simplicidade pode ser aplicado noutros contextos, e, neste caso é aplicado à análise do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária. Neste relatório representei primeiramente um diagrama da análise SWOT e posteriormente desenvolvi os pontos resumidos no diagrama.



### I. Forças (Strengths)

#### I.1- Localização e infraestruturas da Farmácia

A Farmácia Gama situa-se na cidade de Viseu, perto do centro, sendo uma das mais antigas da cidade. A farmácia apresenta, na maioria, utentes habituais, que muitas vezes possuem farmácias mais próximas das suas habitações optando, no entanto, pela Farmácia Gama. Esta preferência deve-se à confiança, profissionalismo e simpatia que se encontra em toda a equipa.

A farmácia possuiu uma excelente localização: encontra-se perto de diversas clínicas dentárias, de uma clínica médica (Clínica da Ribeira), de duas escolas, uma secundária e outra

primária e tem ainda uma localização privilegiada, uma vez que a feira semanal é realizada todas as terças-feiras nas imediações da farmácia. No verão, a Farmácia Gama apresenta ainda uma vantagem sobre as outras farmácias de Viseu, uma vez que se realiza próxima da mesma, as festas da cidade com duração de 2 meses, o que atrai muitos utentes a esta farmácia.

A Farmácia Gama apresenta, na maioria dos dias, elevado movimento e uma elevada diversidade de utentes, com personalidades e níveis de instrução bastante heterogéneos. Nós, enquanto farmacêuticos, temos de conseguir adaptar-nos aos utentes por forma a compreender e prestar assim o melhor aconselhamento possível. Devido a esta heterogeneidade, tive de aprender a lidar com utentes, que apresentavam diferentes personalidades e preferências. A variedade de utentes que atendi ao balcão fez-me crescer tanto a nível profissional como pessoal.

Para além de uma excelente localização, a Farmácia Gama possui excelentes infraestruturas, devidamente organizadas e equipadas. As infraestruturas facilitaram o exercício das diferentes tarefas que realizei durante o estágio. Pelas razões apresentadas anteriormente, considero a localização e as infraestruturas da farmácia pontos fortes do meu estágio.

#### 1.2- Robot e Sifarma 2000<sup>®</sup>

O robot é sem dúvida um ponto forte. Neste equipamento encontram-se armazenados medicamentos sujeitos a receita médica e alguns medicamentos de venda livre num ambiente climatizado. O robot, para além de permitir uma maior organização e conservação dos produtos da farmácia, facilita o atendimento dos utentes. Com este equipamento, a celeridade do atendimento é superior, uma vez que não é necessário procurar o medicamento pretendido, sendo que o robot apenas dispensa o medicamento pedido, possibilitando uma menor ocorrência de erros.

Relativamente às receitas médicas, existe uma diminuição de erros, uma vez que o robot dispensa apenas o medicamento prescrito. Outra vantagem é o controlo apertado do prazo de validade: o robot tem em consideração “first in first out”, ou seja dispensa primeiro o medicamento com o menor prazo de validade, nunca dispensando medicamentos fora do prazo. O robot foi sem dúvida, uma ferramenta de elevada importância, uma vez que a organização e fiabilidade do mesmo aumentaram a minha confiança na dispensa dos medicamentos e diminuiu o tempo de espera dos utentes, diminuindo a minha ansiedade durante o atendimento.

O Sifarma 2000<sup>®</sup> é também uma ferramenta muito importante e é sem dúvida um ponto forte do meu estágio. O Sifarma<sup>®</sup> é o sistema informático utilizado na Farmácia Gama. Quando iniciei o estágio tinha uma noção muito básica deste sistema informático. Ao longo do estágio compreendi que este é um sistema essencial para a organização e gestão da farmácia, sendo a sua utilização muito intuitiva e muito útil para o aconselhamento farmacêutico. Para além do aconselhamento, a realização e receção de encomendas, a gestão de stock e prazos de validade, entre outras tarefas diárias, depende também da utilização deste sistema.

Relativamente ao aconselhamento farmacêutico, o Sifarma 2000<sup>®</sup> disponibiliza uma variedade de informações incluindo a posologia, possíveis interações medicamentosas, reações adversas e precauções a ter em conta aquando a administração dos medicamentos, que, aliadas ao conhecimento adequado melhoram substancialmente a qualidade do atendimento. Apesar de, como já referi anteriormente, não possuir um bom conhecimento do sistema informático no início do estágio, considero que, ao longo do mesmo, o Sifarma<sup>®</sup> foi uma ferramenta essencial para as tarefas que desempenhei, facilitando, agilizando e rentabilizando o meu trabalho.

### 1.3- Equipa de trabalho

A Farmácia Gama tem uma numerosa equipa de trabalho constituída por membros com diversos graus académicos. O funcionamento desta equipa é muito eficaz sendo que cada membro é responsável por uma ou mais tarefas, que desempenha com elevada competência. A equipa da Farmácia Gama é ainda muito unida e o trabalho em equipa é notável, fazendo com que esta seja uma farmácia muito conceituada.

O apoio constante por parte de toda a equipa da farmácia durante o meu estágio, a sua preocupação com a minha aquisição de conhecimentos e esclarecimento de dúvidas permitiu-me ter um contacto mais aprofundado com as diversas tarefas desempenhadas em farmácia comunitária e aumentou a minha confiança no atendimento e resposta às questões colocadas pelos utentes.

### 1.4- Validação e dispensa de MSRM

Uma das tarefas mais executadas ao balcão na farmácia comunitária é a validação e dispensa de MSRM. Os MSRM devem ser sempre acompanhados de uma receita eletrónica ou manual e a validação e compreensão da receita médica é essencial. A validação da receita médica deve ser realizada de forma consciente e responsável, não com o objetivo de colocar

o papel do prescritor em causa, mas abordando cada terapêutica com espírito crítico, estando alerta para eventuais erros na terapêutica.

A prescrição da receita é feita por denominação comum internacional (DCI), ou seja, o utente pode escolher o medicamento genérico ou de marca conforme a sua preferência pessoal. É muito importante que, no momento da cedência do medicamento, o utente fique esclarecido sobre a terapêutica, nomeadamente o efeito terapêutico do(s) medicamento(s), a posologia, advertências e precauções, modo de administração e eventuais efeitos adversos. O farmacêutico deve colocar o utente à vontade de modo a que este sinta confiança no profissional de saúde para colocar qualquer questão, a qualquer momento, sobre a terapêutica.

Durante o estágio, realizei inúmeras vezes esta tarefa, tentando sempre colocar em prática os meus conhecimentos e procurando deixar o utente à vontade para colocar eventuais questões.

#### 1.5- Aconselhamento do Farmacêutico em automedicação

Para além da dispensa de MNSRM, as farmácias colocam à disposição dos utentes MNSRM e outros produtos de saúde, tais como produtos de dermofarmácia e cosmética, suplementos alimentares, produtos de puericultura entre outros. Muitos utentes dirigem-se à Farmácia Gama para procurar este tipo de produtos uma vez que confiam nos profissionais de saúde que aqui trabalham, preferindo a farmácia a outros locais de venda.

Durante o estágio pude observar a importância do farmacêutico no aconselhamento de MNSRM e produtos cosméticos. Pude constatar que muitos dos utentes da farmácia, apesar de possuírem um hipermercado por perto, onde se vendem MNSRM, confiam no aconselhamento farmacêutico e preferem deslocar-se à farmácia.

O aconselhamento de MNSRM e cosméticos foi um dos maiores desafios do meu estágio mas, durante os quatro meses que estive na farmácia, o conhecimento que adquiri foi, sem dúvida, notável. Durante este tempo, aprendi, com os farmacêuticos da Farmácia Gama, a avaliar as necessidades dos utentes, qual o tratamento farmacológico/não farmacológico mais indicado, e aprendi ainda a diferenciar em que situação é necessário o encaminhamento para o médico e em que situações o farmacêutico pode atuar ativamente.

A Farmácia Gama possui protocolos de aconselhamento para diversas patologias. Estes protocolos possuem informações muito importantes e ajudam-nos a avaliar o utente que temos à nossa frente. Esta ferramenta permitiu-me estudar algumas das situações mais frequentes na farmácia comunitária. Pude ainda realizar alguns dos protocolos de

aconselhamento: ácido úrico e onicomicoses, contribuindo desta forma para um melhor aconselhamento.

Durante o tempo de estágio, deparei-me com diversas ocasiões em que tive de proceder ao aconselhamento. Uma destas situações baseou-se na medição dos parâmetros bioquímicos: uma utente com cerca de 50 anos pediu-me para realizar a medição da tensão arterial. Após a medição, os valores obtidos situavam-se um pouco acima dos valores de referência (ver anexo I), sendo que os valores medidos foram 140/90mmHg. Perguntei à utente se tomava alguma medicação para a tensão arterial a qual afirmou que não. Após algumas perguntas conclui que a utente não possuía outro tipo de patologia nem tomava outra medicação. Aconselhei então a utente a tomar de 1 cápsula 3 vezes por dia de folhas de oliveira, de modo a controlar a tensão arterial. Aconselhei ainda a utente a medir, de forma regular, a tensão arterial, de modo a confirmar a efetividade das cápsulas. Como medidas não farmacológicas aconselhei a utente a reduzir o consumo de sal, a evitar álcool e praticar exercício físico, como por exemplo fazer caminhadas. Cerca de 15 dias depois, após medição na farmácia da tensão arterial, pude verificar que o medicamento surtira efeito e aconselhei a utente a continuar a tomar as cápsulas de oliveira de modo a controlar a tensão arterial.

Numa outra situação, apareceu um utente jovem que se queixava de falhas na barba, não sabendo do que se tratava. Após observação da zona lesada pude verificar que a falha de pelo na barba se deveria muito provavelmente a um fungo. Deste modo aconselhei a utilização de um antifúngico, Terbinafina, e de Ducray gel rubefaciente<sup>®</sup>. Aconselhei o utente a aplicar o gel rubefaciente meia hora antes de colocar o antifúngico de modo a aumentar a circulação nessa área e potenciar o efeito do antifúngico. A Terbinafina e o Ducray gel rubefaciente<sup>®</sup> funcionam de forma sinérgica e promovem o crescimento da barba na zona afetada. Estes foram apenas dois dos inúmeros aconselhamentos que realizei ao longo do estágio.

#### 1.6- Preparação de manipulados e reconstituição de medicamentos

Atualmente existe uma grande variedade de formas farmacêuticas disponíveis no mercado. Existem, no entanto, alguns medicamentos nos quais a Indústria Farmacêutica não investe por questões económicas. Em situações onde não há a dose necessária ou forma farmacêutica pretendida, a farmácia tem a capacidade de preparar medicamentos manipulados. Para a preparação de medicamentos manipulados é necessário respeitar regras de segurança de modo a não comprometer a eficácia e qualidade do medicamento.

A Farmácia Gama dispõe de um laboratório equipado e com materiais próprios para a preparação destes medicamentos. Durante o estágio tive, por exemplo, a oportunidade de preparar várias pomadas de enxofre a 8% recorrendo ao Topitec® para o tratamento da escabiose.

Existem à venda no mercado, medicamentos que necessitam de ser reconstituídos no ato da dispensa devido à sua baixa estabilidade. Entre o exemplo mais comum encontra-se os antibióticos. Durante o estágio realizei inúmeras vezes a reconstituição com água destilada de suspensões orais, como por exemplo da Amoxicilina 250 mg/5 ml.

Quando é realizada a reconstituição, é essencial conferir a dose prescrita pelo médico, tendo em conta o peso do doente e a concentração do medicamento dispensado, de modo a evitar sub ou sobredosagem. É ainda essencial informar o utente das precauções a ter com este tipo de medicamentos, nomeadamente que o medicamento deve ser agitado antes da utilização, o prazo de validade do medicamento após reconstituição é normalmente curto (normalmente 7 dias) e o medicamento deve ser conservado no frigorífico (2-8°C), evitando o armazenamento na porta devido às variações de temperatura, ou em local fresco e seco (dependendo do antibiótico).

Destaco a preparação de manipulados e reconstituição de medicamentos como ponto forte, uma vez que tive a oportunidade de aplicar no contexto profissional os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos no mestrado integrado em MICEF.

## **2. Fraquezas (Weaknesses)**

### **2.1- Conhecimento não adquirido na formação académica**

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICEF) oferece um vasto e completo plano de estudos, proporcionando uma formação diversificada em diferentes áreas de atuação do farmacêutico. Contudo, durante este estágio deparei-me com algumas dificuldades que tornaram o meu estágio mais complicado, nomeadamente a nível do aconselhamento. Uma das dificuldades que senti foi a falta de conhecimento dos nomes comerciais dos medicamentos, apesar de conhecer a substância ativa. No início do estágio senti ainda dificuldade em interiorizar todos os medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica, os seus efeitos terapêuticos e precauções. Aponto portanto este ponto como fraco, uma vez que tornou o atendimento ao balcão mais difícil e demorado.

Deparei-me ainda com dificuldades perante o aconselhamento farmacêutico, principalmente de produtos de dermofarmácia e cosmética e produtos de uso veterinário. Sinto que as cadeiras lecionadas ao longo do MICF, nomeadamente a cadeira de Preparações de Uso Veterinário e Dermofarmácia e Cosmética, são mais baseadas em conceitos teóricos do que na grande variedade de produtos existentes no mercado, não sendo suficientemente práticas, o que se refletiu na minha dificuldade de aconselhamento. Deste modo tive de recorrer, principalmente no início do estágio à ajuda dos farmacêuticos para me ajudarem a ultrapassar esta dificuldade.

## 2.2- Falta de experiência profissional

Um dos maiores pontos fracos com que me deparei foi a falta de experiência profissional e contacto com os utentes. Uma vez que o MICF inclui apenas um estágio obrigatório ao longo do curso, e, apesar de ter realizado um estágio de verão em farmácia comunitária, sinto que não possuía experiência no contacto com utentes e que, principalmente no início do estágio senti alguma insegurança no atendimento. Estas falhas foram colmatadas ao longo do estágio, e com a ajuda dos membros da equipa da farmácia consegui evoluir e senti que, no final do estágio, a minha confiança no atendimento tinha aumentado muito.

Considero que deveria haver estágios obrigatórios durante o MICF, permitindo deste modo o maior desenvolvimento das capacidades dos estudantes, antes da realização do estágio curricular. Na presença de tais estágios e possuindo alguma experiência profissional, o estágio curricular poderia ser mais frutífero e as capacidades de comunicação poderiam ser mais facilmente atingidas. Considero que a realização de um ou dois estágios apenas no final do curso não é suficiente para que nós, futuros farmacêuticos contactarmos com a realidade de trabalhar como profissionais de saúde.

## **3. Oportunidades (Opportunities)**

### 3.1- Serviços de saúde

A situação económica afetou, de forma negativa, as farmácias um pouco por todo o país. Deste modo, as farmácias não são, atualmente apenas um local de venda e dispensa de medicamentos e produtos de saúde mas um espaço de saúde que possui diversos serviços ao dispor dos utentes.

A Farmácia Gama adaptou-se também a este novo modelo de farmácia, tendo ao dispor dos seus utentes diversos serviços de saúde, nomeadamente podologia e nutrição.

Para além destes serviços, a farmácia possui ainda a medição de parâmetros bioquímicos nomeadamente a glicémia, colesterol, ácido úrico e tensão arterial. Em diversas ocasiões, surgiu a oportunidade de medir estes parâmetros. Quando os valores não se encontravam dentro do intervalo de referência, pude avaliar a situações e tentar perceber o que levou a esse desequilíbrio, encaminhando quando necessário para o médico. Desta forma, tive a oportunidade de contactar de forma mais pessoal com os utentes e de integrar o novo modelo de farmácia comunitária, com serviços ao dispor dos utentes.

### 3.2- Participação em formações

Um farmacêutico, como profissional de saúde especialista do medicamento, deve manter-se constantemente informado e conhecer os produtos existentes no mercado com o intuito de aconselhar cada utente da melhor forma. Durante o meu estágio na Farmácia Gama tive a oportunidade de participar em diversas formações tanto de medicamentos como de produtos cosméticos.

Como referi anteriormente, um dos pontos fracos que enunciei foi a falta de conhecimento de MNSRM e cosméticos. Estas formações ajudaram-me a ultrapassar essa dificuldade e a adquirir conhecimentos muito úteis para o aconselhamento ao balcão.

### 3.3- Cartão saúde e Sifarma 2000®

Durante o estágio curricular tive ainda a oportunidade de contactar com o cartão saúde e o Sifarma 2000®.

Sendo o Sifarma2000® o sistema informático mais utilizado nas farmácias portuguesas, sinto que foi uma excelente oportunidade conseguir utilizá-lo diariamente. Como referi anteriormente, durante o estágio pude utilizar grande parte das funcionalidades do sistema informático, e consegui dominar as funções de atendimento. Considero, que ter contactado com o Sifarma 2000®, para além de um ponto forte foi também uma oportunidade, podendo inclusive ser decisivo no momento de procurar emprego.

Durante o estágio surgiu ainda a oportunidade de contactar com o cartão saúde. O cartão saúde é de uso exclusivo em farmácias e permite ao utente acumular pontos e utilizá-los em produtos exclusivos presentes na revista saúde ou obter desconto no valor final da compra. Este cartão atrai utentes à farmácia e promove a venda de produtos dedicados à beleza, bem-estar e saúde. Apresento a utilização do cartão saúde uma oportunidade, uma vez que é um cartão utilizado por uma grande quantidade de farmácias, sendo muito vantajoso tanto para o utente como para a farmácia. Considero que, o conhecimento deste

cartão e das suas funcionalidades pode, uma vez mais, ser uma vantagem na procura de emprego.

#### 3.4- Site da farmácia e encomendas online

A Farmácia Gama dispõe de um *site* muito completo e com diversas funcionalidades. Neste *site* é possível realizar encomendas online de medicamentos de venda livre e cosmética com entrega ao domicílio; o utente tem ainda acesso a promoções exclusivas. Outra inovação do *site* é a possibilidade de aviar as receitas online, importante, por exemplo para utentes com mobilidade reduzida. Com este *site* é ainda possível a aquisição de novos utentes de distintas zonas do país, que não necessitam de se deslocar à farmácia para adquirir os produtos, aumentando o lucro da farmácia e satisfazendo os utentes. Com o *site* e encomendas online, tive a oportunidade de contatar com uma abordagem inovadora na entrega de medicamentos e outros produtos de saúde.

### **4. Ameaças (Threats)**

#### 4.1- Aumento da concorrência

Ao longo dos últimos anos têm-se verificado um aumento de locais onde se vendem MNSRM. Entre estes encontram-se, por exemplo, os hipermercados. Muitas vezes a população opta por comprar medicamentos nestes locais por uma questão de comodidade e preço reduzido, uma vez que, sendo cadeias de lojas de grandes dimensões podem adquirir normalmente medicamentos com preços inferiores aos praticados nas farmácias.

Estes espaços de venda de medicamentos representam uma ameaça às farmácias. Não possuindo nenhum profissional de saúde ao balcão, estes medicamentos são vendidos de forma banal e muitas vezes sem o aconselhamento devido, promovendo a automedicação que, quando feita sem conhecimento apropriado pode levar a graves problemas de saúde. Estes medicamentos, mesmo sendo não sujeitos a receita médica interagem com outros medicamentos e provocam efeitos adversos, podendo ainda ocorrer uma duplicação da medicação.

Em grande parte dos atendimentos que efetuei, os utentes pediam esclarecimentos sobre os MNSRM. Isto prova que a maioria dos utentes não se encontra totalmente informado sobre a medicação e que, frequentando os locais de venda de MNSRM podem não ser aconselhados da melhor forma. Neste sentido, é importante que a automedicação seja realizada de forma ciente e responsável, o farmacêutico tem um papel de prestígio, sendo um membro essencial para a saúde pública.

#### 4.2- Falta de informação pública

Durante a realização do estágio pude verificar que a maioria dos utentes apresentava alguma falta de conhecimento no que diz respeito aos medicamentos genéricos, considerando-os muitas vezes de baixa qualidade e com efeito farmacológico diferente dos de marca. Esta ideia dos utentes deve-se a vários fatores, nomeadamente ao facto de os medicamentos genéricos possuírem, na maioria dos casos, um preço muito mais baixo do que os de marca ou não terem custo para o utente. Em diversas ocasiões os utentes afirmaram que “o genérico não faz nada” e mesmo queixando-se do preço optaram pelo de marca por não confiarem no medicamento genérico. É nestas situações que o papel do farmacêutico assume relevo: é necessário explicar aos utentes a razão pela qual os medicamentos genéricos e de marca têm preços diferentes de modo a que o utente possa, de forma informada, decidir por qual pretende optar.

Durante o meu tempo ao balcão foi-me solicitada mais que uma vez medicamentos sujeitos a receita médica sem a apresentação da receita médica. Entre estes medicamentos encontram-se os antibióticos e as benzodiazepinas. Estas situações são preocupantes, uma vez que comprovam que os utentes não conhecem os riscos dos medicamentos sujeitos a receita médica quando não é realizada a devida avaliação pelo médico. O farmacêutico assume uma vez mais um papel importante como profissional de saúde pública e tem como dever educar a população para os riscos diretos ou indiretos da utilização irracional de medicamentos sujeitos a receita médica.

Pelos motivos descritos anteriormente, considero a falta de informação pública uma ameaça. Esta ameaça pode, no entanto, tornar-se uma oportunidade para o farmacêutico exercer o seu papel e informar o utente sobre a medicação de modo a que este possa tomar melhores decisões.

## **Conclusão**

O estágio curricular é o momento em que todos os conhecimentos teóricos e práticos são aplicados no contexto profissional. Considero que o estágio curricular em farmácia comunitária é uma etapa essencial no MICF. Posso afirmar, com esta experiência, que o estágio curricular foi muito importante no meu percurso académico. Penso que, durante o estágio adquiri as capacidades e conhecimentos necessárias para me considerar uma farmacêutica completa. De entre as capacidades e conhecimentos adquiridos, destaco o conhecimento do modo de funcionamento da Farmácia Comunitária, a capacidade de comunicação e de satisfazer as necessidades dos utentes.

Após a conclusão do estágio, não posso deixar de referir o importante papel desempenhado pela equipa técnica da Farmácia Gama e o apoio que me proporcionou ao longo do mesmo. Sinto que este apoio e preocupação foram fundamentais para o desenvolvimento das minhas capacidades e aquisição de novos conhecimentos e que me ajudarão no futuro a tornar-me uma profissional de saúde competente.

Depois de ter estagiado na Farmácia Gama valorizo ainda mais o papel do farmacêutico comunitário, reconhecendo o valor da profissão na sociedade.

## Referências bibliográficas

1. INFARMED, I.P. – Resumo das Características do Medicamento (acedido dia 20 de julho de 2017). Disponível na internet:  
[http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=38286&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=38286&tipo_doc=fi)
2. Ducray Laboratoires dermatologiques (acedido dia 31 de julho de 2017). Disponível na internet:  
<https://www.ducray.com/pt-pt/cuidados-capilares/queda-de-cabelo/gel-rubefaciente>
3. SPMS – Receita sem papel (acedido dia 31 de julho de 2017). Disponível na internet:  
<http://spms.min-saude.pt/product/receita-sem-papel/>
4. Normas e circulares normativas da Hipertensão Arterial (acedido dia 10 de julho de 2017). Disponível na internet:  
<https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202011-de-28092011-atualizada-a-19032013.aspx>
5. Arkopharma (acedido dia 14 de agosto 2017). Disponível na internet:  
<http://www.arkopharma.pt/productos/ficha-olivo.html>
6. Fundação portuguesa de cardiologia (acedido dia 1 de Setembro 2017). Disponível na internet:  
<http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/hipertensao/>

## **Anexos**

### **Anexo I - Classificação da tensão arterial (Fundação Portuguesa de Cardiologia)**

| <u>Máxima (mmHg)</u> | <u>Mínima (mmHg)</u> |                                |
|----------------------|----------------------|--------------------------------|
| Até 120              | Até 80               | Normal                         |
| 120-139              | 80-89                | Pré-hipertensão                |
| 140-159              | 90-99                | Hipertensão arterial estágio 1 |
| >160                 | >100                 | Hipertensão arterial estágio 2 |

Rita José Ramos Martins

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

Relatório de Estágio realizado no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado por Vicky DiMartino

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**List of abbreviations**

BNF - British National Formulary

*CD - Controlled Drug*

EDC - emergency drug cupboard

MMT - medicines management technician

NKDA - no known drug allergies

OTC - over the counter

TPN - Total parenteral nutrition

TTO - to take out

## **Introduction**

The Pharmacy Department is divided in three main places of work: the Stores, the Dispensary and the Wards. The Store works Monday to Friday and assures that there are enough medicines to supply the hospital during all week (including weekends).

The stores not only supply medicines but also receive and keep medicines in their facilities to be delivered to the wards or outpatients. These medicines include: IV solutions, creams, antibiotics, dressings, syringes, TTO (to take out) packs.

There are several tasks performed in Stores that allow patients to have their medicines supplied (inpatients and outpatients) including: ordering the medicines, receipt of deliveries, doing the top ups and picking boxes.

Other tasks are performed in Stores or by Stores workers for example doing returns or doing emergency boxes.

The dispensary is an essential department of the Pharmacy. In this department there are Pharmacists, Technicians and Assistants, working together to provide medication for all the patients that go to Salisbury Hospital; not only inpatients but also outpatient. Each professional worker has a different role in the dispensary.

The Pharmacists are mainly in the bunker (clinical area) and they also double check the dispensing procedure.

The Medicines Management Technicians (MMTs) can also double check the dispensing procedure, do some label work, dispense the medicine (if required) and take care of the administrative part of the dispensary.

The assistants work mainly in the labelling and dispensing part. Sometimes some volunteers join us to help around the dispensary.

The wards is the main place here Pharmacists work. Their job includes collecting drug histories and medicines reconciliation. Pharmacists are also responsible of checking drug interactions and evaluate clinical analysis (if the medicines patients are taking influence clinical values).

## **I. Stores**

### **I.1 Top up**

Top up is a procedure which has as main purpose replace and add new medicines to the stock kept in the wards. This task is not performed just by one person, there are more people involved and each person takes care of a different ward (a person can be responsible for more than one ward). Each ward is checked two or three times a week in order to guarantee that the medicine inventory is enough for all the inpatients staying in that ward.

Before the workers begin the top up, they will find a sheet in Stores related with the ward they will take care of. The sheet includes: the name of the most common medicines on that ward, a space to fill (if the ward needs more medication) and a bar code associated with each medicine.

In that same sheet it is written the maximum amount the ward needs (e.g. max. 3) for each medicine. If there is not enough amount of a medicine, the worker writes in the sheet how much more the ward needs; if there are more medicines that required, the worker should leave the medicines there. Usually all the medicines are in the treatment room. This room has restricted access. Inside the room the fridge is locked up as well as some medicines (e.g. controlled drugs) and only a few people have access to them.

The Stores member ensures that the medicines are available and maintain the treatment room organized, helping the health professionals spending less time looking for the medicines they need. The person in charge of the top up should also check the expiry date of the medicines, and the medicines should be kept inside the secondary box. If a medicine is not being used for a long time (and is in good condition of use), the item can be collected and returned into the system (booked in) to be used by another patient who needs the medicine (in that ward or in a different one).

Inside the treatment room there are some drawers reserved for to take out packs (TTO) and these boxes should always be full (NOT part-packs). When the patients are going home, the health professionals give them TTO packs (medicine the patient is going to need at home); these medicines don't have to be dispensed in the Pharmacy department, instead, they are dispensed in the ward. After doing the top up, the Top Up responsible returns to Stores and insert the data collected into the computer: using the barcode to select a specific medicine and introducing the amount of medicine the ward needs to replace the stock. The next step is cleaning and picking boxes.

## **1.2 Picking boxes**

After the boxes are cleaned the picking boxes process starts. As support of picking boxes, each staff member has a printed sheet with the medicines and amount the ward needs (data collected during the top ups). Each ward has one or more sheets depending on how much stock they need.

The staff member fills the green boxes with the medicines needed by the ward, according to the ward sheet. The medicines might be in the robot, store shelves, dispensary, shop, fridge or inflammable cupboard; the staff needs to find the product and put the right amount into the green box. The robot medicines go directly to the green boxes and just need to be checked.

Each green box only contains medicines for one ward. Sometimes the ward needs more than one green box. It is important to write in each box the name of the ward so the boxes don't be swapped. After filling the green boxes they are double checked in order to avoid errors. With the double check completed, the green boxes are locked and the responsible person carries the boxes to the ward. The refrigerated products are kept inside the fridge and stay there until being collected.

## **1.3 Receipt of deliveries**

Usually, every day, a supplier delivers the medicines in Stores in plastic or cardboard boxes. The first thing to do is confirm if the delivery received is the one expected. This step prevents you from receiving the wrong delivery. If you have checked the delivery and it is the right one, you can sign the delivery reception.

In order to guarantee that all medicines delivered by the supplier are the right ones and there are no missing items, you should check the medicines against the delivery document including: drug, quantity, pack size, strength, form and expiry date. If you find any discrepancy between the items and the delivery document the Stores Manager (Suzanne) must be informed. It is also important to check if the medicines are in good conditions of use (are not deteriorated). After these steps, the medicines can be finally scanned into the computer (via JAC system) and placed in the correct location.

## **1.4 Storing stock**

As soon as the medicine reception is completed the medicines need to be stored in the correct place. The robot is the best place to store medicines once it saves a lot of space, is well organized, has controlled temperature and humidity and only provides the medicines

needed. Although the robot is very useful it has some disadvantages: the robot only accepts regular geometric boxes, for example, it does not accept IV bags; the fragile primary containers cannot be introduced into the robot otherwise they might break; because it's a machine sometimes informatic problems occur. The medicines can be introduced inside the robot through the hopper or the belt. The medicines that cannot be stored inside the robot are placed in the store shelves, in the fridge (if required), in the dispensary shelves and in cupboards or aseptic Unit (e.g. cytotoxic drugs).

### **1.5 Labelling TTO medicines**

TTO or To take out are medicines given to the inpatients who are getting discharged. In stores TTO packs are labelled. It is important to label the medicine in the appropriate place, not covering the expiry date of the product and other useful information. The labels include at least the patient's name, the date of dispensing, the batch number of the medicine and the expiry date. The label stacked is blank and, in the ward, is filled according to the patient's name and date of dispensing. Since the TTO medicines don't have to be dispensed in the dispensary the patient can go home as soon as possible.

### **1.6 Emergency boxes**

There are several emergency boxes spread around the wards and inside the emergency drug cupboard; they are only used in case of a medical emergency. There are three types of emergency boxes: Cardiac, Paediatrics and Anaphylactic. The emergency boxes have different colours: cardiac boxes are red, the Paediatric emergency boxes are usually black or clear with a label on top and the anaphylactic boxes are black as well.

The emergency boxes return to the Stores for two reasons: if the emergency box is used or if the expiry date of the box ends. The staff in Stores 'reassembles' the emergency boxes that return from the wards or EDC (emergency drug cupboard). First of all, it is important to check if there are any missing items (and if the box was actually used) or if the expiry date of the box ended. The expiry date of the emergency box matches the item with the shortest expiry date; so, when an item is out of date the emergency box is out of date as well. If there are any items missing, it is required to add a new one; on the other hand, if the expiry date of the box ended the item out of date needs to be replaced for a new one.

Each emergency box has a unique number that the Stores keeps record of which includes: the quantity, the expiry date and the batch number of each item stored inside the emergency box. When a box is being 'reassembled' the batch number and expiry date of the

new item(s) need to be added to the record. It should be noted that the expiry date of the box might change according to the items added or swapped.

### **1.7 Returns**

Doing the returns is an important task once it saves a lot of money to the Hospital. Returns consist in collecting the patients' medicines in the wards (medicines that patients won't need any more) and separate them in order to reuse them (giving those to another patient). The medicines can only be reused if they have some specific features:

- The medicines CANNOT be out of date;
- The medicines used can only be used if they were dispensed by Salisbury NHS Pharmacy;
- The medicines can only be used if they have not left the Hospital (for safety and stability reasons);
- If the primary container was opened you cannot reuse the medicine;
- Opened inhalers cannot be reused and go to a special container;
- Creams and ointments opened cannot be used;
- If the primary container of pills or tablets is a bottle and is opened the medicine is not reused.

The return begins when a patient, staying in the ward, does not need a medicine anymore. The Pharmacy staff (Pharmacists, MMTs, person doing the top ups) will collect those medicines and deliver them to the pharmacy department. Returns can be done by anyone in a wise way and it is essential that all pharmacy staff collaborate in this task.

In Salisbury Hospital returns are done in the hall where there are different containers matching different functions:

- Container with mixed medicines;
- Container to put the medicine full packs;
- Container to put the half part packs;
- Container to put the medicines that cannot be used - in the blue container (for further destruction);
- Container to put hormones and cytotoxic drugs;
- Container to put the inhalers;
- Container to put the cardboard boxes (to be recycled);

- Bag to put confidentiality information e.g. the labels (to protect the patients' identity).

When the product arrives to the returns, it goes to a container with mixed medicines to be properly sorted according to the type of medicine and the place of dispensing.

If the medicine was dispensed in the Salisbury NHS Hospital and it is a full pack, it goes to the full medicine pack container with the label on. If the medicine was dispensed in the Salisbury NHS Hospital but it is not full, goes to the half part pack container with the label on.

If the medicine wasn't dispensed in the Salisbury NHS dispensary it goes to the blue container. The secondary package goes to the recycling container (cardboard boxes) and the label goes to the confidentiality bag. The medicines that cannot be used should be kept in a locked blue container until being collected for further destruction. In this container you can discard medicines coming from other hospitals and pharmacies; these medicines cannot be reused because we don't know if they were kept in a safe environment to be administered to another patient. When the medicine is a hormone or a cytotoxic, and cannot be reused, it is important to take note in a sheet attached in the wall near the container: the name of the drug, the drug form, the amount you are putting into the container and the reason why you are discarding the medicine. The controlled drugs that cannot be used should be kept aside and delivered to the dispensary for a different destruction process. The label's container is very important, once it allows the patients identity to be protected. This container does not go to the normal recycling, instead is left aside and destroyed. Note: If a medicine doesn't have a label, the box is recycled and the medicine goes to the blue container.

## **1.8 Computer Returns**

After separating the medicines that can be used from the ones that cannot be used, the store staff needs to return the medicines that can be used into the system. In Stores, the JAC system is used to book the medicines in (part and full packs). The staff accesses the return section in the JAC system, searches for the medicine that needs to be returned and look for the code in the label, tracking the medicine and the patient who received it in the first place.

If the medicine is a full pack, the person books in the medicine as a container, the label needs to be removed (and putted in the confidentiality bag) and the medicine can go to the robot or shelves. If the medicine is a part pack, it is introduced into the system as dose units and cannot be introduced inside the robot (usually goes to dispensary).

## **2. Dispensary**

### **2.1 The Patient/relative arrives to the shop**

The shop is the place where pharmacy workers receive almost all the prescriptions including: outpatients, inpatient charts, prescription ordering direct charts (POD), TTO's, Total parenteral nutrition (TPN) charts, chemotherapy chart, private prescriptions, dressing charts and IV fluid charts. These prescriptions can be delivered directly to the person working in the shop or can be sent via whooshey (directly from the wards).

The people who deliver the prescriptions directly are mainly doctors, nurses or pharmacists. If it is an outpatient prescription it is more likely to be delivered by a patient or a patient's relative. The shop can also sell OTC (over the counter) medicines to the patients without a prescription. Although the OTC does not require a prescription it can be as dangerous as the prescribed medicines, so, you should always warn the patient about possible side effects and interactions.

### **2.2 Is the person an inpatient?**

If the person asking for the medicine is an inpatient, registered in the ward, ist is not allowed to dispense any medicine, including OTCs. OTCs can interact with other medication that the patient is taking. Such patients must be advice to discuss their medication with their Doctor or Nurse.

### **2.3 The Pharmacist in the bunker checks the prescription**

The Pharmacists have an important role in the dispensing process. They need to make sure that the prescription is valid and clinically accurate in order to be dispensed. If there is some problem related with the clinical part the Pharmacist has responsibility because he approved the prescription. The prescription needs to be:

- Signed in ink by the prescriber.
- Written or type in indelible ink.
- State the practitioner's title (e.g doctor, vet, dentist).
- State the appropriate date i.e. date signed/prescribed or date before which the drug should not be supplied.

- State the Patient's Name (except if is a HIV outpatient), address and birth date.
- State the Clinic or Ward.

In order to check the prescription clinically, the Pharmacist needs to look through the all prescription including:

- If the patient has any allergies.
- The medicine(s) the patient is taking.
- The strength of the medicines prescribed.
- The administration route.
- The Posology.
- The age of the patient, checking if the medicine, route and strength are appropriate to the patient (e.g. strength in a child - when the drug can be used for both or relative for further information).

The Pharmacist can also use the BNF/BNF children (British National Formulary) to look for more information.

The Pharmacist is a very important health professional in the dispensing process; by checking the prescription a lot of errors that could harm the patient are avoided.

#### **2.4 The prescription can go to the label section**

Labelling is a process that avoids a lot of errors. With the label it is possible to help the ward staff to give the right medication, to the right patient at the right time. All the information in the label is very helpful not only for the patients in the ward but also for the patients that are going home. Usual a label includes some advices and warnings as well as the directions of administration. The labeller should fill the label based on the prescription.

The label must contain: name of the person the medicine is to be administrated to / medicine is for, name and address of the person who sells or supplies the medicinal product, name of dispensing, name of the product, the pharmaceutical form of the product, directions of use, the words 'keep out of reach and sight of children' is good practice, or similar words, storage requirements e.g. fridge., appropriate use of cautionary and advisory labels for dispensed medicines and quantity dispensed. The labels should also be legible and indelible, comprehensive, in English language, mechanically produced.

#### **2.5 Double check the label**

The double check of the label is done by the dispenser. The dispenser must check if the label contains the information required and matches the prescription (see step 2.4).

## 2.6 Start the dispensing procedure

The prescriptions at Salisbury Hospital can be outpatients or not. The outpatient prescriptions have priority over the other prescriptions, so, these ones are dispensed first. There are some exceptions, for example, if one of the other prescriptions has a red peg attached these ones have priority. After the label is checked, in order to dispense the product, the dispenser has to follow some steps:

1) If the product is not on the trail provided by the labeller the dispenser have to get the product. Sometimes the products are in stores (e.g. Dressings, injections, inflammable products, IV fluids), sometimes the products are in fridge - if required - (e.g. insulin, eye ointments) and sometimes the product is locked because is a controlled drug.

2) Once you have the product you (the dispenser) have to check if is out of date or not. The medicine **MUST NOT** be out of date, otherwise you can put the patient in risk.

All medicines should carry an expiry date from their manufacture, which usually last for several years. If packing down a medicine/ product from a larger container you have to short the expiry date. The packages may vary depending which product/medicine you want to pack.

3) If you have to change the container make sure that the new one protects the product/medicine from the light, atmosphere, water, mechanical hazards and other conditions that can compromise the stability, quality and safety of the product/ medicine.

Note: Usually the child resistant closures are used unless it's requested the opposite.

4) Since it is a legal requirement to include a Patient Information leaflet you have to dispense one per item.

5) The next step is to label the product/medicine

- if there is a space in the box to put the label use it (if not opposite information),
- don't cover the expiry date, name of the drug or strength,
- flag the product if necessary,
- whenever possible, label the primary container i.e. inhalers (avoids confusion and avoids the label to be thrown away with the secondary container).

*What if the product is not available at the moment?*

Occasionally there are some meds that are out of stock, at the time of dispensing and need to be ordered. If the product is not available it is important to create a 'to follow'. The 'to follow' can be created either if is an inpatient or an outpatient who needs the medication.

If the patient is in the ward, it is important to inform the Pharmacist/MMT or Staff nurse that the product is not available at the moment. The person who create the 'to follow'

waits for the product to arrive. If is an outpatient it is necessary to inform the patient as soon as possible that the item is not available and arrange another day for the patient to collect the product.

*What if the product is a Controlled Drug (CD)?*

Some prescribed medicines are controlled under Misuse of Drugs Legislation, these medicines are called control drugs and the stricter legislation prevents them of being misused, obtained illegally or causing harm. Controlled medicines are classified (by law) on their benefit when used in medical treatment and their harm if misused and are divided in five schedules. Schedule I has the highest level of control (e.g methadone) and the schedule 5 has the lower level of control (e.g almost all benzodiazepines). Because these medicines are so dangerous only a couple of people have access to the CD cupboard. It is also required to keep record of the name and strength of the medication dispensed.

## **2.7 Self check the dispensing procedure**

It is good practise to check the dispensing process before it goes to the final check. The dispenser should check:

- If the drug dispensed matches the prescription and the label.
- If the strength of the medicine matches the prescription and the label.
- If the form of the medicine matches the prescription and the label.
- If the medication inside the container matches the prescription and the label.
- Ensure that the expiry date of the medication is in date and it will last the whole treatment.
- Ensure that the quantity of medication is enough to complete the course.
- Ensure the patient name and date of dispensing on the label is correct.
- Ensure that the directions are correct and that the dispenser signed.
- Make sure that you've sign and endorse the quantity of the medicine (e.g outpatient prescription).

## **2.8 The product and prescription goes to double check**

After the dispensing procedure, a Pharmacist or Technician needs to make sure that everything is correctly dispensed to be delivered to the wards or patients. In this part of the process they check everything that was done by the dispenser and the labeller. After this part, the medicines are ready to go to the wards or to the shop to be delivered directly to the patient/relative (outpatient prescription).

## **2.9 Give some advice related with the product you are delivering**

After the double check – and if the medicine is going home- is important to follow some steps, in order to guarantee the safety of the medicine that you are delivering: it is important to check if the drug dispensed matches the prescription and the label, it is important to check the name and address of the patient and that the patient have understood the directions given.

## **2.10 Dispense the product to the person**

After counselling the patient/relative needs to pay 8.40£ per item. There are some people who don't have to pay for the prescription. The patient does't has to pay include, per example, people under 16 years, people under 16, 17 or 18 in full time education, people over 60 years old and people who has a valid maternity licence.

If the prescription was prescribed in a private hospital the procedure is different: each prescription has a different number in order to be tracked if necessary. To calculate the price the patient pays, the staff member accesses the book 'Costing of Private Prescriptions', if the price calculated is less than 8.40£, the person pays this value; if the price calculated is above 8.40£ the patient pays the real price.

## **3. Other activities related with the dispensary**

### **3.1 Emergency Drug Cupboard (EDC)**

The EDC is a room near the dispensary which contains a fridge and some shelves with medicines in alphabetic order. The EDC is used when the Pharmacy is not open and the ward staff needs a medicine that is not available in the ward. The EDC is regularly checked (Monday to Friday) and the stock is replaced when necessary. When a member of the ward staff needs a medicine, it is required to fill a form with the name of the medicine taken and the medicine needs to be booked out to the patient. The person is charge of the EDC should confirm the form and replace stock as soon as possible.

### **3.2 Leeches**

Leeches are used since medieval times for medical proposes. Today we know that the leeches saliva have an active anticoagulant (hirudin) that can be used to restore circulation of some body parts after a surgery and can also be used to treatment blood clots. Is exactly for this purpose that leeches are used at Salisbury Hospital. In the hospital leeches are kept in a sanitary environment in order to avoid infections. For safety reasons each leech is only used for one patient; after that they are disposed.

#### **4. Wards**

Salisbury Hospital is divided into several wards and there are a group of pharmacists and MMTs responsible for each ward.

Pharmacists and technicians are responsible of collecting the drug history and medicines reconciliation. An accurate drug history is important in order to minimise risk to patients from essential drugs being omitted and incorrect drugs or doses being prescribed. On the admission to the hospital, the doctor or nurse is responsible of collecting the drug history. This should be checked by a pharmacist or MMT within 24 hours.

Part one of the medicines reconciliation process is obtaining an accurate and current list of the medication that the patient was taking prior to admission. Where possible, a minimum of two sources should be used to take a drug history. Is it important to ascertain:

- the patients treatment, both“regular” and “as required”;
- for each treatment the drug name, the trade name if relevant, the strength, usual dosage and route;
- if possible it is important to check the indication for each treatment with the patient and if the patient seems to present drug-related side effects;
- the start date of certain drugs including antibiotics and corticosteroids;
- medication allergies and sensitivity status with details of the reaction;
- any herbal, homeopathic treatment;
- any recent changes in medication.

There are different sources that can be used to obtain an accurate drug history including: patient or patient’s carer/relative, GP surgery, GP records via SystemOne (TPP), medicines brought in from home, nursing home records, GP letter, GP repeat prescriptions, previous chart/TTOs, community pharmacy. The pharmacist or accredited MMT, after confirm the drug history, should then, complete the medicines reconciliation form: ensuring that the allergies and reaction section has been completed or no known drug allergies (NKDA) allergies box is ticked, ensure that all the medication that the patient was taking on admission is listed and the dose, frequency and route are completed. Pharmacists work every day at the ward and are responsible of checking the drug interactions. Pharmacists also need to check every day if there was a change in patient’s medicines and the reason why it changed. If required, pharmacists can access patient’s blood analysis, checking if medicines changed potassium levels, per example.