

Rita Catarina da Mota Alves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Sistema Circadiano” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Professora Doutora Ana Paula Martins, da Dr.^a Filipa Coroa e da Professora Doutora Cláudia Margarida Gonçalves Cavadas, 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

Rita Catarina da Mota Alves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Sistema Circadiano”
referentes à unidade curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da
Professora Doutora Ana Paula Martins, da Dr.^a Filipa Coroa e da Professora
Doutora Cláudia Margarida Gonçalves Cavadas, apresentados à Faculdade de
Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas
públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Rita Catarina da Mota Alves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012146676, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Sistema Circadiano” 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, 15 de setembro de 2017

(Rita Catarina da Mota Alves)

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à minha heroína e meu maior exemplo, pelo apoio incondicional, por me conceder a oportunidade de ingressar neste curso, pelo incentivo, pela amizade e amor, por me deixar voar sem limitações e ao mesmo tempo amparar as minhas quedas. Obrigada, Mãe, por estares sempre ao meu lado!

Aos meus avós, Manuel e Carolina, pela incansável ajuda, incessante preocupação e contínua motivação! Pela sopinha da 'vózinha, que sabe sempre melhor, ainda mais quando estamos um bocadinho mais longe!

Às minhas irmãs, Joana e Carolina, pelo apoio, força e por acreditarem em mim. À Joana, um agradecimento especial por ter tornado real a capa deste documento. ADOREI!

À minha segunda mãe, tia Rosa, ao meu tio Eduardo e ao meu primo, Tomás, pelo acompanhamento em Lisboa, mas sobretudo preocupação constante e pelo carinho!

Ao Mauro, pelo companheirismo, amizade, apoio e amor. Obrigada pela paciência e pela cumplicidade, por seres quem és e pelo papel que desempenhas na minha vida.

À minha família, em geral, pelo apoio.

Aos meus amigos de todas as horas, Ana Isabel, Cátia, Duarte, Joana, Lúcia e Rita, que estiveram sempre presentes, em cada momento. Obrigada pela presença e pela força, por serem um dos pilares da minha vida e um porto seguro. Obrigada FFUCFamily!

À Carol e à Joana Domingues por fazerem do roxo e do amarelo a mesma cor, pelo companheirismo e amizade! A ti, Joana, por teres aparecido na minha vida há 12 anos, sabes o quanto significas! A ti, Carol, pelas confidências, pela amizade e por me mostrares que tudo é possível, tu sabes o que representas!

Aos "lindos", por me receberem de braços abertos, pelo apoio, pelas maratonas de estudo! Obrigada Fátima, Helena, Patrícia e Zé.

Obrigada Patrícia, Sara, Inês e Carolina, por terem sido a melhor família de praxe que alguma vez poderia ter!

Agradeço, ainda, à Professora Doutora Cláudia Cavadas pela orientação, pelo apoio e pela prontidão e celeridade com que esclareceu as minhas dúvidas.

O meu mais sincero agradecimento à Professora Doutora Ana Paula Martins, à Dr.^a Paula Ferreira e à Dr.^a Ana Tereza pela espetacular organização do meu estágio, pela orientação fantástica. Obrigada por todo o apoio e toda a disponibilidade demonstrados!

Por fim, deixo o meu obrigada à Dr.^a Mafalda, à Dr.^a Filipa, à Dr.^a Cláudia, à Dr.^a Joana, ao Dr. Bento, à Dr.^a Marta Cosme, à Dr.^a Rita, à Dr.^a Sabrina, à Dr.^a Sandrina e à D. Leonor, por todo o conhecimento transmitido, pela disponibilidade e pela amizade!

A Coimbra!

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	1
PALAVRAS-CHAVE.....	1
ABSTRACT	2
KEYWORDS	2
PARTE I - MONOGRAFIA.....	3
PARTE II – RELATÓRIOS DE ESTÁGIOS CURRICULARES	40
Análise SWOT	41
II.A. Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.....	42
II.B. Relatório de Estágio em Farmacovigilância	58
ANEXOS	74

RESUMO

Numa primeira parte é apresentada a monografia subordinada ao tema “O Sistema Circadiano”. O sistema circadiano desempenha um papel fundamental na manutenção dos processos biológicos. Para tal, está equipado com um oscilador central que comunica com outros osciladores, os periféricos, que se distribuem por todo o organismo a fim de manter uma organização temporal adequada e em sintonia com o ambiente externo. Este sistema tem uma base celular e molecular que permite o seu perfeito funcionamento.

Contudo, a disfunção de alguns órgãos e tecidos que acompanha o envelhecimento, pode dessincronizar os relógios biológicos e, assim, prejudicar a saúde. Em particular, as alterações que se verificam a nível cerebral durante o envelhecimento podem contribuir para o aparecimento de doenças neurodegenerativas, que envolvem alterações no sistema circadiano, alterações estas que podem quer ser consequência do processo neurodegenerativo, quer estar na base do surgimento da doença.

Assim, o sistema circadiano poderá constituir um alvo terapêutico, podendo ser utilizada uma abordagem ambiental, comportamental ou farmacológica.

Por fim, o crescente conhecimento do sistema circadiano tem permitido o desenvolvimento da cronoterapia, que pretende a obtenção de melhores efeitos terapêuticos e menores efeitos adversos. Com esta, surgiram inovações tecnológicas que possibilitam a libertação da dose adequada de fármaco no tempo e local adequados.

Numa segunda parte são apresentadas as forças, as fraquezas, as oportunidades e as ameaças dos dois estágios realizados. O primeiro no ambiente da farmácia comunitária e o segundo no âmbito da farmacovigilância.

PALAVRAS-CHAVE

Sistema Circadiano; Envelhecimento; Cronodisrupção; Cronoterapia; SOWT.

ABSTRACT

In a first part is presented the monograph subordinated to the theme "The Circadian System". The circadian system plays a fundamental role maintaining biological processes. For this, it is equipped with a central oscillator that communicates with peripheral oscillators, which are distributed throughout the organism, in order to maintain an adequate timing reference and to entrain the organism with the environment. This system has a cellular and molecular base that allows it to function perfectly.

However, with time and the accompanying dysfunction of some organs and tissues, the synchronization of biological clocks can undergo changes that harm the health of individuals. In particular, changes to the brain during aging may contribute to the development of neurodegenerative diseases involving changes in the circadian system, which may be a consequence of the neurodegenerative process or be the basis for the onset of the disease. Thus, it is plausible to take the circadian system as a therapeutic target, and an environmental, behavioural or pharmacological approach may be used.

Finally, the growing knowledge of the circadian system allowed the implementation of chronotherapy, which aims at better therapeutic effects and lower adverse effects. With this, technological innovations have emerged and enabled the release of the appropriate drug dose at the appropriate time and place.

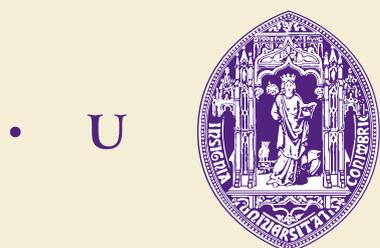
In the second part, the strenghts, weaknesses, opportunities and threats of the two internships are mentioned. The first one took place in the environment of the community pharmacy and the second in the field of pharmacovigilance.

KEYWORDS

Circadian System; Aging; Chronodisruption; Chronotherapy; SWOT.

Parte I – Monografia

O Sistema Circadiano



• U

• C

FFUC FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

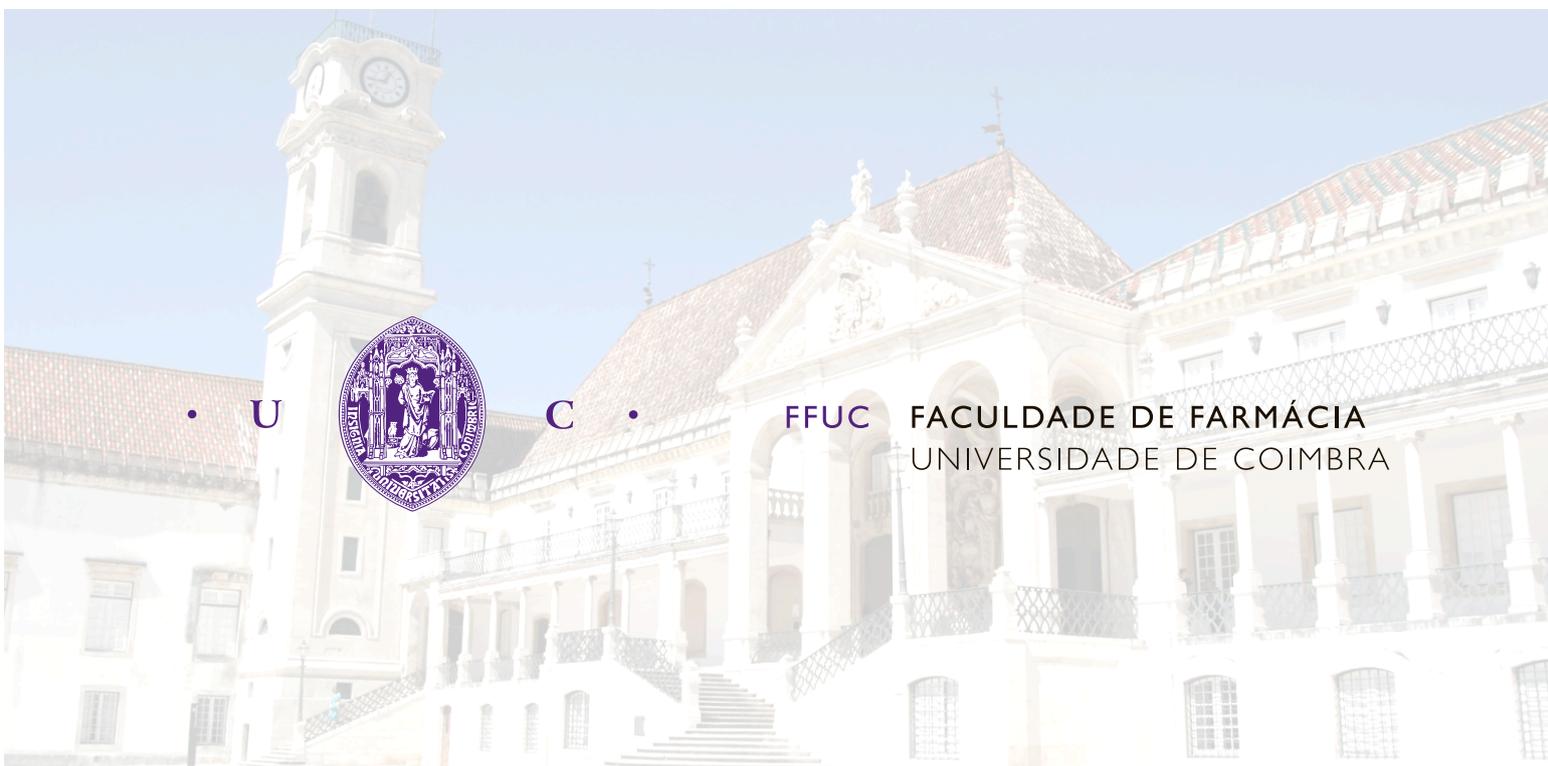
Parte I

O Sistema Circadiano

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Rita Catarina da Mota Alves

Setembro de 2017



Monografia realizada no âmbito da unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Cláudia Margarida Gonçalves Cavadas e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

*“De Coimbra, fica um tempo que não passa
Neste passar de tempo que não volta”*

Manuel Alegre

Lista de Abreviaturas	7
1. Ritmos Biológicos.....	9
2. Sistema Circadiano	9
2.1. Relógio Biológico Central.....	10
2.2. Relógios Biológicos Periféricos.....	11
2.3. Sincronização dos Relógios Biológicos	11
2.4. Mecanismos Moleculares do Ritmo Circadiano: Os Genes Relógio.....	15
3. Alterações do Sistema Circadiano com o Envelhecimento	19
4. Neurogênese e Envelhecimento Neuronal	21
4.1. Neurogênese no Adulto	21
4.1.1. Regulação Circadiana da Neurogênese	21
4.2. Neurogênese no Idoso.....	22
4.3. Doenças Neurodegenerativas	22
4.3.1. Alterações Circadianas	23
4.3.1.1. Impacto das Alterações do Sistema Circadiano no Desenvolvimento de Doenças Neurodegenerativas.....	23
4.3.1.2. Impacto das Doenças Neurodegenerativas no Sistema Circadiano	26
4.3.1.3. Alterações na Expressão de Genes Circadianos nas DA, DP e DH	28
4.3.2. Intervenções Circadianas	28
4.3.2.1. Abordagem Ambiental.....	29
4.3.2.2. Abordagem Comportamental.....	29
4.3.2.3. Abordagem Farmacológica	30
5. Cronoterapia.....	31
5.1. Tecnologia Farmacêutica Associada à Cronoterapia.....	33
6. Considerações Finais.....	34
Referências Bibliográficas.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	5-Hidroxitriptamina
ADME	Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
ARNm	ARN Mensageiro
AVP	Arginina Vasopressina
bHLH-PAS	“ <i>Helix-Loop-Helix – PER-ARNT-SIM</i> ”
Bmal1	Gene “ <i>Brain and Muscle Arnt Like-1</i> ”
BMALI	Proteína “ <i>Brain and Muscle Arnt Like-1</i> ”
Ccgs	Genes Controlados pelo Relógio (“ <i>Clock-controlled genes</i> ”)
CENP	Células Estaminais Neurais Progenitoras
CKI	Caseína Cinase I
Clock (Clk)	Gene “ <i>Circadian Locomotor Output Cycles Kaput</i> ”
CLOCK	Proteína “ <i>Circadian Locomotor Output Cycles Kaput</i> ”
(CLK)	
Cry	Gene “ <i>Cryptochrome</i> ”
CRY	Proteína “ <i>Cryptochrome</i> ”
DA	Doença de Alzheimer
DH	Doença de Huntington
DP	Doença de Parkinson
DM	Região Dorsomedial
DN	Doenças Neurodegenerativas
E-box	“ <i>Enhancer box</i> ”
Fbw1	“ <i>F-box/WD repeat containing protein 1</i> ”
Fbx13	“ <i>F-box LRR-repeat protein 3</i> ”
GABA	Ácido γ -Aminobutírico
GCS	Gânglio Cervical Superior
Glu	Glutamato
HAT	Acetiltransferase da Histona Intrínseca
IGL	Folheto Intergeniculado Talâmico (“ <i>Intergeniculate Leaflet</i> ”)
ipRGC	Células Ganglionares Retinianas Intrinsecamente Fotossensíveis
miARN	MicroARN
NA	Noradrenalina

NAD+	Nicotinamida Adenina Dinucleótido
NAMPT	Nicotinamida fosforibosil transferase
NeuroDI	<i>“Neuronal Differentiation 1”</i>
NPAS2	<i>“Neuronal Per Arnt Sim Protein 2”</i>
NPY	Neuropeptídeo Y
NSQ	Núcleo Supraquiasmático
PACAP	Peptídeo Ativador da Adenil Ciclase Pituitária
PAR-bZip factor DBP	<i>“Proline and Acidic amino acid –Rich basic leucine Zipper D-box Binding Protein”</i>
Pax6	<i>“Aniridia Type II Protein”</i>
Per	Gene <i>“Period”</i>
PER	Proteína <i>“Period”</i>
R1D	Recetor 1 da Dopamina
R1MT	Recetor 1 da Melatonina
R2D	Recetor 2 da Dopamina
R2MT	Recetor 1 da Melatonina
ROR	Recetores Órfãos Relacionados com o Recetor do Ácido Retinóico
RORE	Elementos de Ligação ao ROR
SC	Sistema Circadiano
SIRT1	Sirtuína I
SLPF	Sistema de Libertação Pulsátil de Fármacos
SP	Substância P
VGH	Via Geniculo-Hipotalâmica
VIP	Polipeptídeo Intestinal Vasoativo
VL	Região Ventrolateral
VP	Arginina Vasopressina
VRH	Via Retino-Hipotalâmica

I. RITMOS BIOLÓGICOS

Os ritmos biológicos são processos fisiológicos e comportamentais periódicos que resultam da resposta do organismo a variações ambientais cíclicas ¹.

Os ritmos biológicos que se verificam no organismo dos mamíferos são vários, dos quais são exemplo o ciclo sono-vigília, a variação da temperatura corporal, a secreção hormonal (por exemplo, de melatonina e de cortisol), os ciclos respiratórios e a frequência cardíaca. Os ritmos podem ser classificados de acordo com a frequência com que ocorrem (Figura 1)^{2; 3; 4}.

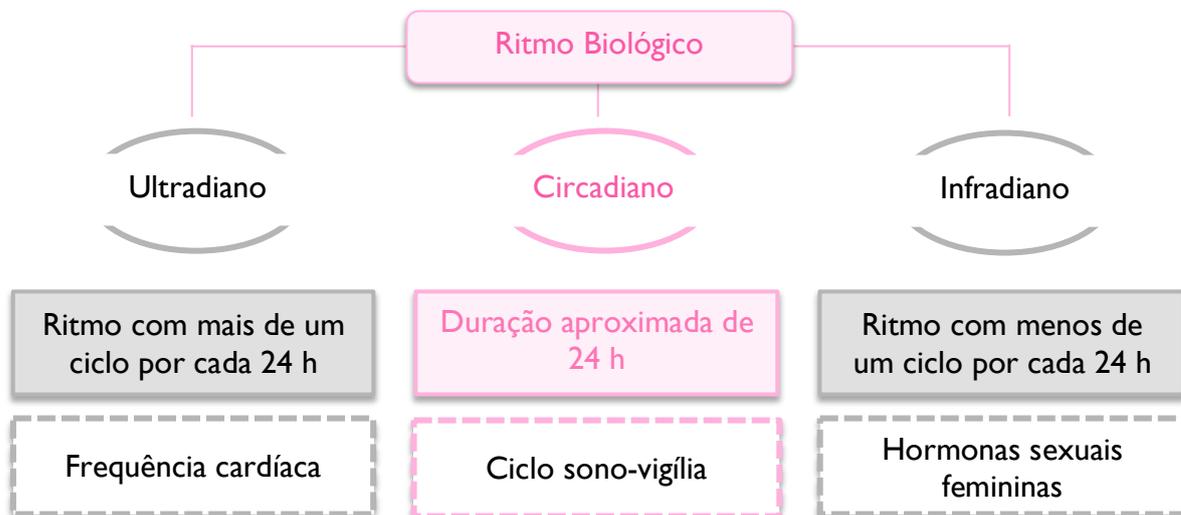


Figura 1 – Classificação dos ritmos biológicos quanto à frequência com que ocorrem.

Os ritmos circadianos correspondem, deste modo, ao conjunto de processos bioquímicos, fisiológicos e comportamentais endógenos que oscilam em ciclos de 24 h e que são passíveis de sincronização com sinais externos ^{5; 6}.

Estes ritmos regulam muitas das funções do organismo do ser humano, de entre as quais se destacam o metabolismo, os processos fisiológicos, o padrão do sono e a produção de hormonas ².

2. SISTEMA CIRCADIANO

O movimento do planeta Terra, em torno de si mesmo e em torno do sol, gera variações diárias e sazonais nas condições ambientais, como sejam a luminosidade e a temperatura, às quais os organismos sensíveis à luz que outrora nele habitaram se viram obrigados a adaptar ^{7; 8}.

A par com a sua evolução, os organismos desenvolveram um sistema de temporização interno, o sistema circadiano (SC), que permite não só a contagem do tempo e, assim, a antecipação das alterações ambientais previsíveis, como também o ajuste da fisiologia e do comportamento a essas mesmas variações ^{7; 8; 9}.

Este SC é constituído pelo relógio biológico central e por relógios periféricos, sendo a sua unidade funcional o mecanismo circadiano celular autónomo. Este é controlado por *loops* de retroalimentação positiva e negativa autorregulados, que geram ritmos de 24 h nos níveis dos componentes do relógio ^{6; 9}.

Em condições ambientais constantes, o SC permite a manutenção dos ritmos dos processos fisiológicos e comportamentais com um período de aproximada mas não precisamente 24 h, aos quais se atribuiu a designação de “ritmos em livre curso” ⁸.

O SC tem, então, como função gerar ritmos biológicos que se coadunem com o ambiente externo permitindo otimizar a energia e os recursos disponíveis, sendo responsável pela organização temporal interna dos processos fisiológicos ^{7; 9}.

2.1. RELÓGIO BIOLÓGICO CENTRAL

Nos mamíferos, o principal responsável pela génese dos ritmos circadianos é o relógio biológico central que se encontra numa estrutura pertencente ao diencéfalo, o hipotálamo, mais concretamente no hipotálamo anterior e acima do quiasma ótico, no núcleo supraquiasmático (NSQ), que contém aproximadamente 50 000 neurónios. O ácido γ -aminobutírico (GABA) é o neurotransmissor principal em quase todos os neurónios do NSQ, mas este núcleo contém ainda neurónios que libertam o polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) e outros a arginina vasopressina (AVP) (Figura 2) ¹⁰;

11; 12; 13; 14

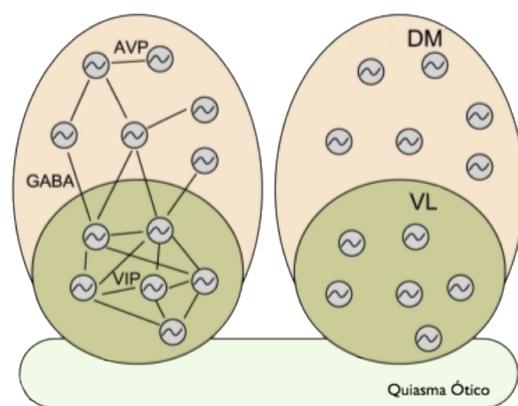


Figura 2 – Representação esquemática do NSQ. O NSQ divide-se em dois hemisférios (o direito e o esquerdo), cada um deles está neuroquimicamente dividido na região ventrolateral (VL) e na região dorsomedial (DM) (à direita), que se distinguem pelos neurotransmissores que libertam. À esquerda encontram-se os principais neurotransmissores libertados pelos neurónios do NSQ [Adaptado de ¹⁴].

O relógio biológico central corresponde ao conjunto de mecanismos endógenos capazes de gerar ritmos biológicos independentemente do meio externo, permitindo prever as variações ambientais cíclicas, como a disponibilidade de alimento e a variação da temperatura ambiental. Tal é conseguido através da preparação da fisiologia e do comportamento, por parte do SC, antes da ocorrência destas variações externas. Porém, é sensível a determinadas variáveis ambientais que são capazes de o sincronizar ^{7; 9}.

Apesar da capacidade oscilatória dos neurónios do NSQ com um período autónomo, interações existentes na sua rede neuronal demonstraram fortalecer a sua oscilação e tornar mais robusta a sua função *pacemaker*, fornecendo uma periodicidade comum ^{7; 15}.

2.2. RELÓGIOS BIOLÓGICOS PERIFÉRICOS

Estudos demonstraram que mesmo quando o NSQ não se encontra funcionando os ritmos biológicos persistem. Tal permitiu concluir que outras regiões do organismo seriam capazes de manter os ritmos endógenos ⁶.

Os relógios biológicos periféricos têm como função dar suporte ao relógio central, mantendo a organização temporal do organismo e marcam presença em regiões do cérebro distintas do NSQ, tendo sido demonstrado, em estudos recentes, que este núcleo recebe projeções de, pelo menos, 35 áreas distintas do cérebro que revelaram ter potencial para modular o *pacemaker* circadiano por meio de uma ampla gama de estímulos extrínsecos e intrínsecos. Além disso, os relógios biológicos periféricos estão presentes em todas as células nucleadas do organismo e geram variações circadianas intracelulares sob o controlo do NSQ e de fatores tecidulares específicos ^{7; 9; 12; 15}.

Assim, estes relógios são influenciados pelos seus próprios sincronizadores e por mensageiros provenientes do NSQ ou por inervação direta também ela originária deste núcleo ^{9; 13}.

2.3. SINCRONIZAÇÃO DOS RELÓGIOS BIOLÓGICOS

O relógio biológico dos mamíferos é um sistema hierárquico, em que o NSQ é o maestro responsável pela sincronização dos osciladores periféricos, sendo evidente a existência de uma rede de relógios circadianos anatomicamente distribuídos. Em condições fisiológicas todos os osciladores apresentam relações de fase estáveis e bem definidas entre si ^{7; 8; 9; 15; 16}.

Para que consiga antecipar as variações ambientais é necessária a sincronização do organismo com informações provenientes do exterior. Para tal, o relógio central tem de se manter em consonância com o meio ambiente, para ser capaz de transmitir a informação temporal aos osciladores periféricos, o que, por sua vez, induz oscilações na expressão de genes envolvidos em processos intracelulares. Desta forma, o NSQ sincroniza os relógios biológicos uns em relação aos outros e de acordo com os estímulos do meio ambiente, como a temperatura e a luz (Figura 3) ^{6; 7; 9; 17; 18}.

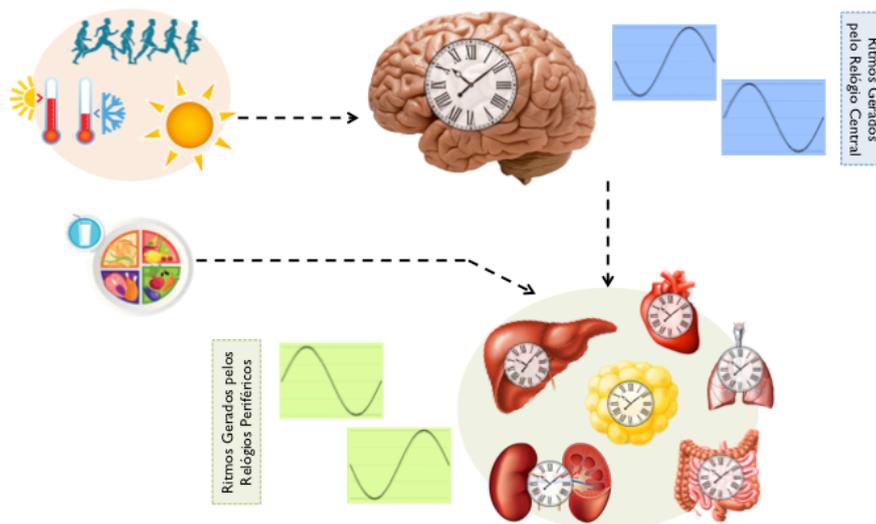


Figura 3 – Sincronização dos relógios biológicos com o ambiente externo. Estímulos como a luz solar, os ciclos de temperatura ambiental e a atividade fornecem informação temporal ao relógio central. Deste modo, este gera ritmos que, por meio de sinais neuronais e hormonais, atingem os relógios periféricos, permitindo que estes produzam os seus próprios sinais oscilatórios que permitem o correto funcionamento do organismo. Ademais, também a alimentação é capaz de sincronizar os osciladores periféricos [Adaptado de ^{17; 18}].

Às variáveis externas capazes de sincronizar o organismo, reiniciando as fases ou influenciando a amplitude dos osciladores, foi atribuída a designação de “zeitgebers” ou “sincronizadores” ^{5; 7; 9}.

De entre os *zeitgebers* destaca-se o ciclo claro-escuro ambiental de 24 h que é o principal sincronizador do relógio circadiano central, sendo necessária uma reiniciação diária conduzida pela informação luminosa, o principal sinal de entrada do SC ^{5; 7; 8; 9}.

Contudo, também estímulos não fóticos como a variação da temperatura e humidade ambientais e os padrões de atividade-reposo, que incluem o ritmos sono-vigília e o exercício físico, são capazes de sincronizar o organismo. Além disso, o horário das refeições influencia os relógios periféricos relacionados com o metabolismo, mediante sinais hormonais e substâncias que provêm da dieta ^{4; 5; 7; 8; 9; 19; 20}.

O ambiente social apesar de ser considerado, desde há muito tempo, um sincronizador, estudos recentes não foram capazes de confirmar a existência deste efeito, pelo que o seu papel na sincronização do SC é controverso ^{5; 7}.

O relógio central poderá ainda ser sincronizado por sinais internos, como os metabólicos, os hormonais e os neuronais, que resultam da atividade dos órgãos periféricos ou outras áreas cerebrais ^{4; 15; 21; 22; 23}. Por exemplo, a glucose é um regulador circadiano que afeta os relógios central e periféricos ²¹. A libertação de insulina na corrente sanguínea, após as refeições, é sentida por vários órgãos, incluindo o cérebro, constituindo um mediador

que reinicia os relógios periféricos, contudo continua por saber se regula o relógio central, já que a insulina e a glicose se regulam mutuamente e, alguns dos efeitos da glicose podem advir da ação da insulina e vice-versa ^{4; 15; 21; 22; 23}.

O SC dos mamíferos é constituído por quatro elementos essenciais: vias aferentes, que recebem, processam e transmitem os sinais de entrada, como a informação proveniente do meio ambiente, ao oscilador central; o oscilador central, responsável por manter a estrutura temporal do organismo ao ritmo dos sinais de entrada e pela sua integração em informação útil; os osciladores periféricos, que, como já referido, dão suporte ao relógio central; e as vias eferentes, mediante as quais o oscilador transmite a informação temporal a todas as células do organismo, sincronizando a expressão dos ritmos circadianos ^{7; 13}.



Figura 4 – Sincronização do organismo com o ambiente externo. As vias aferentes do NSQ transmitem-lhe a informação que recebem do exterior. Este através das suas vias eferentes envia-a ao restante organismo, permitindo a sua organização temporal.

O NSQ apresenta três vias aferentes principais (Figura 5): a via retino-hipotalâmica (VRH), a via genículo-hipotalâmica (VGH) e a via serotoninérgica de Rafe. A primeira e terceira vias apresentam, ainda, projeções para o folheto intergenículado talâmico (IGL) ¹⁵.

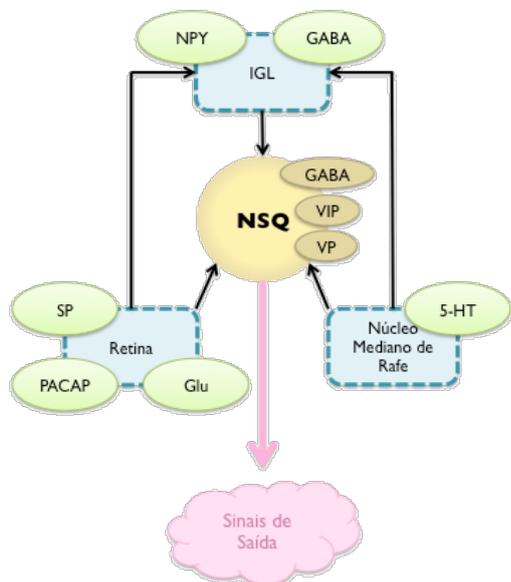


Figura 5 – Algumas vias neuroanatômicas funcionais do sistema circadiano. Projeções da retina e do núcleo de Rafe além do NSQ atingem também o IGL, que por si só se projeta para o NSQ. As projeções da retina e do IGL medeiam a entrada de sinais fóticos no sistema circadiano, enquanto as projeções do IGL e do núcleo de Rafe para o NSQ mediam entradas comportamentais. Ademais, o circuito Rafe-IGL-NSQ auxiliam a modulação e integração de sinais fóticos para o NSQ. Os sinais de saída do NSQ atingem sobretudo o hipotálamo e o restante do diencefalo, principalmente através de sinais neuronais e hormonais [Adaptado de ¹⁵].

Adicionalmente, foram identificadas outras vias aferentes do SC, que incluem projeções noradrenérgicas, colinérgicas e histaminérgicas. Considerando que as projeções

serotonérgicas, noradrenérgicas e colinérgicas também inervam o IGL, estas acabam por fornecer uma via alternativa através da qual estes sistemas alteraram a função do NSQ¹⁵.

A VRH é a principal via aferente do NSQ, parte das células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis (ipRGC) e, apesar de terminar maioritariamente no NSQ, os neurónios colaterais da VRH também se projetam para o IGL^{15; 24}.

Nos mamíferos a fotorrecepção circadiana é feita sobretudo pelas ipRGC devido à presença de um fotopigmento, a melanopsina. Além disso, recebem informação dos cones e bastonetes integrando diferentes fontes de informação, pelo que providenciam um sinal de entrada único ao *pacemaker* central^{7; 13}.

A VRH é responsável pelo transporte da informação luminosa do meio externo até ao NSQ, onde despoleta a transcrição de genes do relógio e sua tradução em proteínas. Estas são capazes de regular a sua própria transcrição, sendo proporcionada uma expressão rítmica autossustentada com um período de aproximadamente 24 h (Figura 6)^{7; 25}.

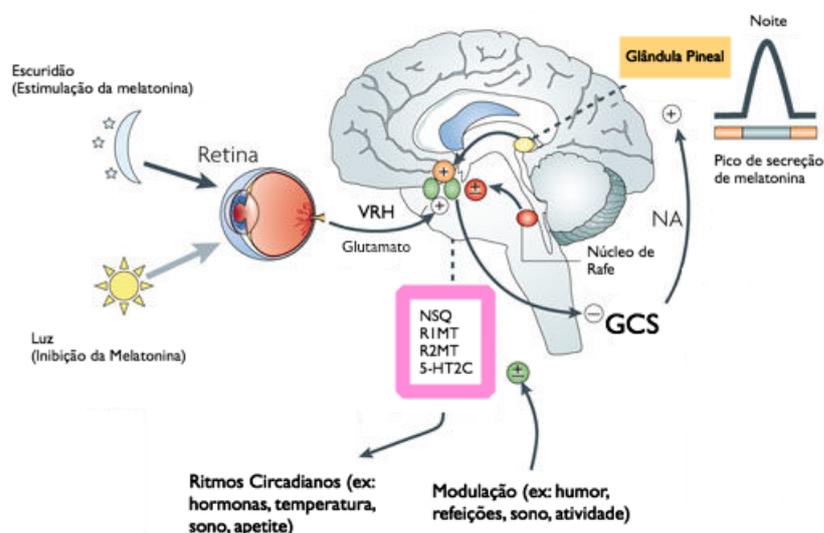


Figura 6 – Recepção de sinais luminosos nos mamíferos. A luz estimula a VRH que, através do glutamato, atinge o NSQ, o que leva à inibição da libertação de noradrenalina (NA) pelo gânglio cervical superior (GCS) e à consequente inibição da produção e libertação de melatonina pela glândula pineal. Pelo contrário, no período de escuridão a ausência do estímulo luminoso culmina com a produção desta hormona, que atua nos recetores 1 e 2 da melatonina (R1MT e R2MT, respetivamente) localizados no NSQ fortalecendo a sua função *pacemaker*. A entrada serotonérgica, proveniente do núcleo de Rafe, modula o NSQ atuando nalgumas classes de recetores 5-HT. Por fim, também os comportamentos diários influenciam a coordenação dos ritmos circadianos por parte do NSQ [Adaptado de²⁵].

A VGH tem o seu início no IGL e projeta-se para o NSQ e desempenha um papel importante na regulação do SC mediante sinais não fóticos¹⁵.

Além disso, as terminações da VRH existentes no IGL permitem-lhe o acesso aos sinais captados pela retina, pelo que o sistema IGL/VGH se mostra uma via indireta através da qual os estímulos luminosos podem alcançar o *pacemaker* circadiano. Este percurso secundário tem maior expressão na sincronização por sinais fóticos sob condições mais naturalistas, como as transições corpusculares¹⁵.

A via serotoninérgica de Rafe estende-se do núcleo mediano de Rafe até ao NSQ e os seus terminais libertam 5-hidroxitriptamina (5-HT)¹⁵.

Estas projeções têm também terminações no IGL, o que permite a existência de uma segunda via para a regulação serotoninérgica do *pacemaker* circadiano, tendo sido implicadas na modulação de efeitos fóticos e não-fóticos.

O ritmo gerado pelo oscilador central é transmitido ao restante organismo diretamente através das vias neuronais eferentes do NSQ e de vias endócrinas ou, indiretamente, mediante o controlo de *zeitnehmers*, como o ciclo repouso-atividade, a manutenção dos ciclos jejum-alimentação e metabólico e, ainda, as oscilações diárias da temperatura corporal^{7; 8; 15}.

A existência de um sistema constituído por vários osciladores distribuídos pelo organismo permite moldar a fase interna a certas condições ambientais singulares, como horários anormais do ciclo sono-vigília ou quando a alimentação é restrita a janelas temporais atípicas. Sob tais condições, um sistema de relógios, em grande parte autossustentado, pode manter o ritmo do organismo, quer a nível celular, quer tecidual. Contudo, se estas alterações permanecerem por períodos longos, esta capacidade pode não ser suficiente para ajustar adequadamente a organização temporal interna¹⁵.

2.4. MECANISMOS MOLECULARES DO RITMO CIRCADIANO: OS GENES RELÓGIO

Cada célula é dotada de um conjunto de genes relógio, que codificam para as proteínas necessárias à geração e regulação dos ritmos circadianos (Tabela I). A sua expressão é regulada por meio de *loops* de *feedback* de transcrição e tradução, geneticamente autorregulados de forma positiva e negativa, traduzindo ritmos de 24 h nos níveis de ARNm e proteínas que constituem os elementos chave do relógio, mesmo na ausência de sinais externos (Vide Anexo I)^{5; 7; 21}.

Do conjunto dos genes relógio fazem parte fatores de transcrição com domínio *Helix-Loop-Helix* – *PER-ARNT-SIM* (bHLH-PAS), nomeadamente *BMAL1* (*Brain and Muscle Arnt Like-1*) e *CLOCK* (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*), também designado CLK, ou no seu lugar o respetivo parálogo *NPAS2* (*Neuronal Per-Arnt Sim-Protein 2*), como acontece no NSQ e sistema cardiovascular, que constituem reguladores positivos da transcrição. Estes

formam um heterodímero (CLK:BMALI ou NPAS2:BMALI, adiante considerados CLK:BMALI) que estabelece ligação com a *Enhancer box* (E-box), localizada nos promotor de alguns genes, como é o caso dos genes *Per* (1,2 e 3) e *Cry* (1 e 2), ativando a sua transcrição, com consequente produção das respetivas proteínas, PER e CRY, que se vão acumulando no citoplasma. As E-box são curtas sequencias de ADN existentes nalguns promotores de células eucarióticas que funcionam como locais de ligação de fatores de transcrição com a finalidade de controlar a expressão génica ^{5; 7; 16; 21; 22}.

Tabela I – Principais componentes do relógio molecular ⁵.

Gene	Abreviatura Do Gene	Abreviatura Da Proteína
<i>Period</i>	<i>Per1</i>	PER 1
	<i>Per2</i>	PER 2
	<i>Per3</i>	PER 3
<i>Cryptochrome</i>	<i>Cry1</i>	CRY 1
	<i>Cry2</i>	CRY 2
<i>Brain And Muscle Arnt-Like 1</i>	<i>Bmal1</i>	BMALI
Clock – <i>Circadian Locomotor Output Cycles Kaput</i> (sendo o <i>Neuronal Per-Arnt-Sim Protein 2</i> , NPAS2, o seu parólogo)	<i>Clk</i>	CLK
Caseína Cinase I ϵ/δ	<i>Ck I ϵ/δ</i>	CK I ϵ/δ
<i>Rev-erb</i>	<i>Rev-erb α</i>	REV-ERB α
	<i>Rev-erb β</i>	REV-ERB β
<i>Retinoic acid receptor-related orphan receptors</i>	<i>Ror</i>	ROR

Com o tempo verifica-se o aumento das concentrações citoplasmáticas de PER e CRY o que permite a união destas proteínas dando origem ao heterodímero PER:CRY que é translocado para o núcleo, observando-se um progressivo aumento dos níveis do mesmo neste organito celular. Quando atingida a concentração crítica, PER:CRY atua como regulador negativo de CLK:BMALI, com um atraso de algumas horas, o que limita a sua disponibilidade para a ligação à E-box do promotor dos genes *Per* e *Cry*, inibindo a sua atividade ativadora da transcrição (Figura 7) ^{5; 16; 21}.

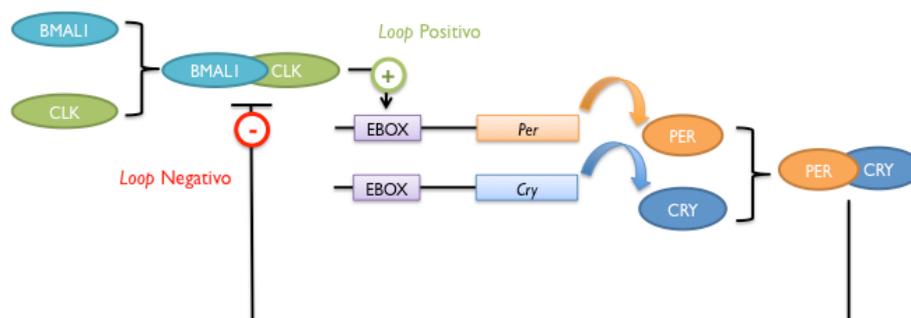


Figura 7 – Circuito principal do relógio biológico molecular [Adaptado de ²⁰].

Deste modo, a quantidade de ARNm *Per* e ARNm *Cry* torna-se cada vez mais diminuta e, portanto, a das proteínas correspondentes também, atingindo uma concentração tão baixa que se torna insuficiente para reprimir CLK:BMALI, voltando este a encontrar-se disponível para a ligação à E-box o que culminará com a nova produção de PER e de CRY. Além disso, também a degradação do repressor PER:CRY, abordada adiante, contribui para a libertação de CLK:BMALI e, assim, para o início do novo ciclo de transcrição que gera um sistema *time-keeping* de 24 h^{5; 9; 16}.

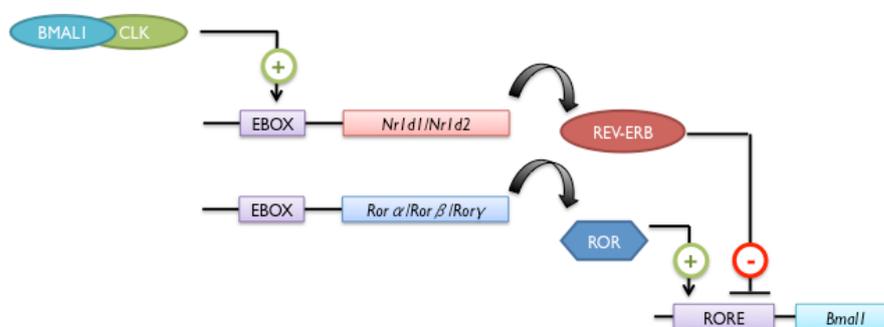


Figura 8 – Loop estabilizador [Adaptado de⁵].

Porém, o papel de CLK:BMALI não fica por aqui, este complexo encontram-se, ainda, inserido num mecanismo de *feedback* negativo que confere robustez a este ciclo através do controlo da transcrição de *Bmal1* e, em menor grau, de *Clk*, denominado *loop* estabilizador. Assim, CLK:BMALI ativa a transcrição dos genes dos recetores nucleares REV-ERB (α e β , codificados por *Nrd1* e *Nrd2*, respetivamente) e a dos recetores órfãos relacionados com o recetor do ácido retinóico (ROR α , β e γ), por ligação às E-box existentes nos respetivos promotores. Os membros da família ROR apresentam padrões de expressão díspares quando se consideram os vários tecidos do organismo, revelando horários de pico variados consoante o tecido. Por sua vez, REV-ERB e ROR ligam-se aos elementos de ligação ao ROR (RORE) localizados na região promotora de *Bmal1* reprimindo ou ativando a sua expressão, respetivamente (Figura 8)^{5; 7; 9; 16; 22}.

Desta forma, a ligação de REV-ERB α ao RORE bloqueia a transcrição de *Bmal1*, o que leva à diminuição dos níveis de ARNm de *Bmal1*, enquanto os de *Per* e *Cry* atingem o seu pico (Figura 9). O período, a amplitude e a fase deste *loop* é determinada por modificações pós-tradução que influenciam o transporte para o

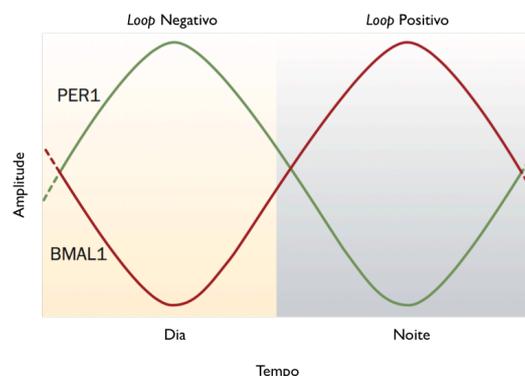


Figura 9 - Variação diária da concentração de pré-ARNm de componentes do relógio circadiano [Adaptado de²⁶].

núcleo ou a degradação pela caseína cinase I (CKI) e por E-3 ligases do complexo PER:CRY^{5; 9; 16; 26}.

Assim, com o avançar do dia PER acumula-se no citoplasma vai sofrendo fosforilação pela caseína cinase I ϵ e δ (CKI ϵ e δ) o que desencadeia a sua ligação à E-3 ligase *F-box/WD repeat containing protein 1* (Fbw1), sofrendo ubiquitinação e conseqüente degradação pelo sistema do proteossoma^{5; 16}.

A acumulação da proteína CRY que se verifica no final do dia conduz à sua ligação ao complexo PER:CKI, formando-se um complexo trimérico capaz de ser translocado para o núcleo. Neste organito, CRY dissocia o complexo CLK:BMAL1 o que resulta na inibição não só da transcrição de *Per*, *Cry* e *Nr1d1* e *Nr1d2*, como também na repressão da transcrição de *Bmal1*, regulando positivamente este gene. Quando fosforilado pelas CKI ϵ e δ , CRY fica apto para, também ele, se ligar a uma E-3 ligase, desta feita a F-box LRR-repeat protein 3 (Fbxl3), sendo igualmente conduzido à degradação proteossômica mediada pela ubiquitina⁵.

A par do controlo da transcrição dos próprios genes, a maquinaria do relógio biológico modula também a transcrição de outros genes alvo que possuem o elemento E-box na sua região promotora, a cujo conjunto se atribui a designação de *clock-controlled genes* (Ccg) e que representam aproximadamente 10 % da totalidade do genoma, sendo a coordenação da expressão rítmica destes genes nos mais variados tecidos da alçada do heterodímero CLK:BMAL1 (já que se liga à E-box). Além disso, a regulação epigenética da expressão dos genes relógio está coordenada com modificações que ocorrem diariamente nas histonas, nomeadamente fosforilação, acetilação e metilação^{5; 7; 16}.

A remodelação seletiva da cromatina dos Ccg é mantida pelo balanço entre a atividade da acetiltransferase da histona intrínseca (HAT) do CLK e a da histona deacetilase da SIRT1, uma enzima dependente de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) cuja atividade apresenta um ritmo circadiano robusto. BMAL1, CLK e SIRT1 regulam, ainda, a expressão da nicotinamida fosforibosil transferase (NAMPT), a enzima limitante da taxa de biossíntese de NAD⁺. Desta forma, estabelece-se um ciclo de *feedback* no qual o SIRT1 regula os níveis do seu próprio cofator^{5; 16}.

Após análise de vários tecidos, verificou-se que apenas uma pequena fração do transcrito oscila de forma consistente em todos eles, o que sugere a existência de padrões oscilatórios característicos em cada tecido⁵.

Os Ccg codificam uma miríade de intermediários de processos relacionados com o crescimento, divisão, morte e manutenção celular, a comunicação celular, o transporte de metabolitos, o estado redox, a resposta ao stresse, o metabolismo de hidratos de carbono, lípidos e aminoácidos, o *turnover* proteico, a síntese e secreção de hormonas, entre outros⁵.

Deste modo, é possível inferir que os Ccg são a via eferente através da qual o relógio biológico central desencadeia, no organismo, a expressão de diversos ritmos circadianos.

A regulação do ritmo circadiano ocorre em quase todas as etapas reguladoras da expressão génica, incluindo a transcrição, o processamento, a poliadenilação, a exportação nuclear, a tradução e a degradação de ARN. Além disso, a sincronização da fase e da amplitude da expressão de genes relógio e Ccg pode ser feita mediante a ação de microARN (miARN). Todas estas etapas de regulação não só impulsionam o mecanismo do relógio central, como também modificam muitos processos biológicos. De facto, pensa-se que 40 % do transcriptoma oscile com um período circadiano e uma porção semelhante do proteoma e metaboloma também demonstrem padrões circadianos^{9; 16}.

Assim, a regulação da expressão de genes circadianos, quer a nível da transcrição, quer após este processo, são pontos de controlo chave¹⁶.

3. ALTERAÇÕES DO SISTEMA CIRCADIANO COM O ENVELHECIMENTO

O envelhecimento é um processo progressivo e irreversível a que todos os indivíduos estão, inevitavelmente expostos e que afeta todas as estruturas do organismo e as suas funções fisiológicas^{7; 21}.

A progressão do envelhecimento está associada ao aumento da mortalidade, uma vez que é considerado um fator de alto risco para o desenvolvimento de doenças várias, nomeadamente as doenças neurodegenerativas (DN), a diabetes *mellitus* tipo 2, o cancro, a osteoporose, entre outras^{7; 21}.

Como parte integrante do organismo, o SC e suas estruturas, nomeadamente os sinais de entrada, os osciladores e os sinais de saída, são alvos do processo de envelhecimento, tanto a nível morfológico e fisiológico, como a nível bioquímico, verificando-se uma série de interrupções nos ritmos^{7; 12}.

Com o envelhecimento, o diâmetro da pupila torna-se mais reduzido (miose pupilar) e o cristalino mais amarelo. Estas alterações oculares afetam a receção de luz, prejudicando principalmente a transmissão de luz azul, a que tem maior influência na sincronização circadiana. Verifica-se, portanto, que nos idosos a entrada de luz no SC se encontra debilitada, devendo este grupo etário prolongar a sua exposição à luz, a fim de contrariar o comprometimento da transmissão de luminosa. Sendo a luz solar o principal *zeitgeber* do SC, a sincronização do seu organismo com o meio externo vê-se comprometida. Assim, a fraca receção de luz solar incita distúrbios do sono, depressão, alterações dos ritmos endógenos e outros estados de doença, estando os idosos mais expostos a estes quadros⁷.

Além disso, o avanço da idade é responsável por alterações dos neurónios do NSQ, nomeadamente a redução do seu número e da sua funcionalidade, a diminuição ou modificação das sinapses estabelecidas entre eles, a atenuação da sua taxa de disparo e a alteração da secreção de neurotransmissores ^{7; 27; 28; 29}. Estas alterações culminam num deficiente contraste entre o dia e a noite. Ademais, apesar de cada neurónio apresentar um ritmo normal, verifica-se uma acentuada dissociação do ritmo da rede neuronal, assim é produzido um ritmo atenuado que coexiste com a falta de sincronização prejudicando o sinal temporal. O *pacemaker* central experimenta, ainda, modificações bioquímicas e morfológicas que atenuam o ritmo de um dos principais sinais de saída do NSQ, a melatonina, devido ao comprometimento da sua secreção por parte da glândula pineal, já que, com o tempo, calcifica e vê o seu tamanho reduzido. Adicionalmente, também o relógio molecular sofre modificações, neste contexto a amplitude de *Clock*, *Bmall* e *Per2* diminui, ao passo que *Per1*, *Cry1* e *Cry2* permanecem inalterados ⁷.

No que respeita aos sinais de saída as alterações podem dever-se ao efeito direto do envelhecimento nos órgãos ou células efetores e/ou ao seu efeito indireto nos sinais de entrada e no relógio central, que se refletem, posteriormente, nos sinais de saída. O principal sinal de saída do NSQ é o que termina na zona subparaventricular, esta sofre alterações a nível do ritmo de atividade neural, semelhantes às que ocorrem no NSQ com o avanço no tempo, sendo, portanto, afetado pelo processo de envelhecimento. A progressão do tempo é, ainda, responsável por provocar avanços de fase e redução da amplitude nos ciclos sono-vigília e de atividade, que levam à diminuição do contraste dia-noite nas pessoas idosas, o que a longo prazo conduz à dessincronia entre o organismo e o meio externo ⁷.

Desta forma, o envelhecimento do SC pode prejudicar a organização existente entre os vários ritmos circadianos ou mesmo levar à desconexão com o meio ambiente, isto é, cronodisrupção ou disrupção circadiana ⁷.

O envelhecimento apresenta-se, portanto, como uma fonte de cronodisrupção, já que afeta todas as estruturas do SC, os sinais de entrada, os osciladores e os sinais de saída, como acima referido, tendo a sua quota parte no desalinhamento interno, suprimindo e alterando ritmos como a atividade e a temperatura corporal central ⁷.

Além do envelhecimento, a cronodisrupção deve-se a lesões no NSQ (não decorrentes do envelhecimento) ou a sinais de entrada anómalos, como: a exposição à luz durante a noite ou à escuridão durante o dia, sendo frequentemente encontrado em indivíduos que trabalham por turnos; ou a alteração dos horários de refeição/pequenos lanches constantes. Esta disrupção foi associada à predisposição para variadas doenças como

o síndrome metabólico, doenças cardiovasculares, cancros hormonodependentes, distúrbios cognitivos e afetivos, doenças do sono, envelhecimento precoce, depressão e DN ^{7; 12; 15; 30; 31}.

4. NEUROGÉNESE E ENVELHECIMENTO NEURONAL

4.1. NEUROGÉNESE NO ADULTO

A neurogénese consiste na formação de novos neurónios a partir de células estaminais e é um processo que persiste no cérebro adulto ⁷.

4.1.1. REGULAÇÃO CIRCADIANA DA NEUROGÉNESE

A neurogénese que ocorre no adulto pode ser regulada por mecanismos intrínsecos e extrínsecos e, nos últimos anos, tem vindo a ser demonstrado o papel crucial do relógio molecular na regulação da neurogénese do adulto em vertebrados, quer em condições fisiológicas, quer em condições alteradas, como envelhecimento e processos neurodegenerativos ⁷.

Estudos demonstraram que as células estaminais neuronais progenitoras (CENP) quiescentes da zona subgranular do hipocampo, que são capazes de voltar ao ciclo celular para produzir um novo neurónio durante a idade adulta, expressam componentes de relógio molecular, como PER2 e BMAL1, e mostram uma proliferação rítmica, com maior expressão durante a noite subjetiva dos animais ⁷.

Em particular, a ausência de PER2 evitou o bloqueio da entrada de CENP no ciclo celular, ao passo que a supressão genética de *Bmal1* conduziu a níveis de proliferação constitutivamente elevados e atrasou a saída destas células do ciclo celular ^{7; 12}.

Estes dados permitem relacionar o relógio circadiano com controlo do ciclo celular durante a neurogénese do hipocampo adulto. Por um lado, a ação PER2 limita, tanto em número como em tempo, a entrada de CENP quiescentes no ciclo celular. Por outro, BMAL1 revela-se essencial não só para manter rítmica a entrada no ciclo celular de CENP quiescentes, como também para limitar o número de células estaminais que abandonam a fase G0. Ademais, o papel dos genes do relógio na regulação das CENP adultas do hipocampo também foi demonstrado *in vitro*, utilizando culturas de neurosfera do giro dentado (DG) de murganhos *Bmal1*^{-/-} e *Cry*^{-/-}. Estes estudos verificaram que a ausência destes genes abrandou o crescimento das neurosféricas, aumentou a apoptose e suprimiu o comprometimento neuronal ⁷.

O relógio circadiano pode afetar diretamente a diferenciação atuando em elementos da E-box localizada no promotor de fatores de transcrição neurogénicos, como *neuronal differentiation 1* (NeuroD1) e *aniridia type II protein* (Pax6), ou regulando o comprometimento

neuronal por modulação de miARN, um tipo de ARN de interferência. Por exemplo, o heterodímero de CLK:BMAL1 regula o miARN 219, que está envolvido na diferenciação de oligodendrócitos, células da neuroglia responsáveis pela formação e manutenção das bainhas de mielina dos axónios do sistema nervoso central ⁷.

Os dados que existem respeitantes ao controlo da neurogénese por parte do relógio biológico são controversos, o que pode ser explicado, em parte, pela multiplicidade de mecanismos envolvidos nesta regulação e pelas diferenças decorrentes do uso de animais com antecedentes genéticos distintos, idade e/ou condições externas a que são sujeitos ⁷.

Assim, dado o controlo circadiano da atividade mitótica em precursores neuronais, é muito provável que as alterações dos ritmos circadianos que se verificam no envelhecimento afetem a neurogénese ⁷.

4.2. NEUROGÉNESE NO IDOSO

Apesar de persistir no cérebro adulto, a neurogénese diminui com a idade ⁷.

As alterações neurobiológicas que contribuem para a diminuição da neurogénese dependente da idade ainda não são completamente compreendidas. A diminuição do número de células nas regiões neurogénicas foi demonstrada, o que indica que a redução da atividade mitótica contribui para diminuição da neurogénese dependente da idade ^{7; 32}.

Contudo, vários estudos permitiram concluir que existe uma grande proporção de células estaminais quiescentes no cérebro envelhecido e que esta pode ser reativada, por estimulação fisiológica, como estimulação sensorial, exercício físico e aprendizagem, a fim de restaurar a neurogénese, tendo sido demonstrado que cérebros envelhecidos estimulados recuperam níveis atividade neurogénica comparáveis aos de cérebros jovens ^{7; 32; 33}.

Outros estudos referem que o declínio na neurogénese é principalmente atribuível a uma diminuição da proliferação celular e que, embora a sobrevivência das novas células geradas nas regiões neurogénicas pareça não ser afetada pela idade, a percentagem de neurónios diferenciados é muito menor em animais de meia idade e idosos, do que em adultos jovens, levando a crer que as etapas mais afetadas pelo envelhecimento são as fases de maturação e migração das células recém-formadas ^{7; 34}.

4.3. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Cruzando os conhecimentos relativos ao envelhecimento do SC e à neurogénese no idoso, é possível inferir que esta faixa etária apresenta fatores de risco conducentes ao desenvolvimento de doenças que implicam a degeneração neuronal, ou seja, às DN. As DN

mais frequentes são a doença de Alzheimer (DA), de Parkinson (DP) e de Huntington (DH)¹² (Vide Anexo 2).

4.3.1. ALTERAÇÕES CIRCADIANAS

Apesar da individualidade de cada uma destas doenças, há algo que lhes é transversal, a cronodisrupção. Grupos de investigação sugerem que os distúrbios no SC precedem, em anos, o surgimento dos sintomas cognitivos e motores característicos das DN e podem contribuir para o seu início¹².

Contudo, alguns dos distúrbios circadianos que se observam nas DN assemelham-se àqueles que decorrem do envelhecimento saudável, pelo que se torna crucial reconhecer o que os distingue. Assim, quando comparadas as duas realidades, verificam-se diferenças quer na gravidade, quer no momento em que estes distúrbios surgem¹³.

A distinção clara das alterações dos ritmos que refletem a neurodegeneração daquelas que decorrem de processos não patológicos, possibilita a deteção precoce da doença o que, potencialmente, melhora as perspetivas de intervenção¹³.

4.3.1.1. IMPACTO DAS ALTERAÇÕES DO SISTEMA CIRCADIANO NO DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Como já foi referido, o normal funcionamento do SC gera ritmos de 24 h em vários processos do organismo como o ciclo repouso-atividade, o comportamento, a alimentação, a temperatura corporal e os níveis hormonais. Deste modo, qualquer perturbação neste sistema pode ter um impacto negativo na qualidade do sono, no estado de alerta, no desempenho cognitivo, no controlo motor, na saúde mental e no metabolismo¹³.

Os distúrbios circadianos não só contribuem para a morbilidade e diminuição da qualidade de vida, como também têm sido cada vez mais associados à progressão da doença, dada a elevada prevalência de ritmos anormais em indivíduos com DN, havendo relatos de que o SC pode desempenhar um papel direto na etiologia das DN e de que a degeneração neuronal do NSQ pode ter um papel importante no seu desenvolvimento^{12; 13; 35}.

Evidências sugerem que o SC, ao estar envolvido na regulação das respostas celulares ao stresse oxidativo, uma vez alterado, pode contribuir para o desenvolvimento de DN, dado que pode danificar os neurónios, conduzir à morte celular e levar à disfunção mitocondrial que se observam nas DN¹².

Alguns genes relógio, como *Bmall*, foram diretamente implicados nas respostas antioxidantes da célula, por regularem os fatores de transcrição dos elementos de resposta antioxidante. Roedores que não expressam *Bmall* ou *Per* (*Per1* e *Per2*) exibem taxas de dano

oxidativo nos tecidos significativamente maiores que os controlos. Além disso, o relógio circadiano pode também regular o stresse oxidativo através da liberação rítmica da melatonina, que elimina radicais livres ¹². De notar que a melatonina tem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias apresentando efeitos benéficos na disfunção mitocondrial cerebral associada à idade e pode desempenhar um papel neuroprotetor na DP ³⁵.

DOENÇA DE ALZHEIMER

A disfunção do ritmo circadiano é comum em doentes com DA e tem um grande impacto na qualidade de vida, além de constituir uma das principais causas de institucionalização destes doentes ^{12; 13}.

Os distúrbios circadianos presentes em indivíduos com DA, apesar de semelhantes aos encontrados no envelhecimento saudável são mais pronunciados e mais severos ¹³.

Vários estudos reconheceram que a sonolência diurna excessiva, a diminuição da atividade diurna e os distúrbios do sono predizem quadros de DA ¹².

A privação do sono resulta num aumento notável da acumulação da proteína amiloide- β , devido ao seu papel depurador de metabolitos, como o é a proteína amiloide- β , o que conduz à hipótese de que a disrupção do sono pode contribuir para o desenvolvimento de DA. Estes dados são suportados por estudos epidemiológicos que revelaram que a privação do sono conduz ao comprometimento cognitivo ¹³.

Os genes relógio regulam a expressão de outros genes diretamente implicados na DA, como é o caso do gene da *Presenilina-2*. Este gene que regula os níveis do péptido amiloide- β e que está associado ao aparecimento de DA familiar, é ritmicamente expresso no NSQ. Nos tecidos periféricos, o heterodímero CLK:BMAL1 regula a expressão da PRESENILINA-2 através de mecanismos de transcrição e pós-transcrição. Assim, a disfunção do relógio mestre contribui para o agravamento dos sintomas desta doença mediante efeitos sobre os osciladores periféricos. Segundo *Hood et al*, apesar da inexistência de estudos experimentais que o demonstrem, a manipulação de genes relógio afeta a expressão de PRESENILINA-2 no cérebro. Assim, estes fatores moleculares que estão dependentes do relógio biológico poderão estar na origem da neurodegeneração que se observa na DA ¹².

Além disso, também foram descritas alterações no padrão de variação da temperatura corporal, que também se observam em condições não patológicas, contudo o atraso de fase observado na DA não o é no envelhecimento. Um estudo recente demonstrou o aumento da temperatura distal da pele em doentes com DA, o que, provavelmente, decorre de um controlo circadiano autonómico alterado ¹³.

Na DA verifica-se, ainda, uma diminuição mais profunda dos níveis totais de melatonina, daquela que existe em idosos saudáveis, além disso o ritmo de secreção de

melatonina torna-se muito irregular na fase inicial desta doença, ou possivelmente até na sua fase pré-clínica. Muitos estudos *in vitro* e em modelos animais avaliaram os potenciais efeitos antioxidante, neuroprotetor e anti-amiloidogénico da melatonina. Esta hormona inibe a formação de placas de amiloide- β , tendo sido revelado num estudo que analisou o extrato cerebral de murganhos que o tratamento com melatonina reduziu os níveis desta proteína. Por fim, outro estudo referiu que a administração de melatonina a murganhos numa idade precoce reduziu o aumento esperado na concentração de amiloide- β e aumentou a sobrevivência. Com efeito, será lógico que a disrupção da secreção de melatonina que ocorre na DA agrave a doença^{12; 13}. No ritmo do cortisol têm sido reportadas alterações mínimas em indivíduos com suspeita de DA¹².

DOENÇA DE PARKINSON

O sistema dopaminérgico e o ritmo circadiano interagem reciprocamente. Por um lado, os genes circadianos modulam a síntese de dopamina: em primeiro lugar, porque a enzima limitante da sua síntese, tirosina hidroxilase, é regulada por *Clk*, na medida em que este pode modular a transcrição do gene da referida enzima, a atividade do transportador da dopamina e o recetor I da dopamina (RID); em segundo, porque os genes circadianos podem afetar a atividade dopaminérgica na área tegmental ventral mediante mecanismos de pós-tradução. Por outro lado, a dopamina pode regular o SC (abordado posteriormente). Por isso, torna-se razoável associar os sintomas da DP à desregulação do SC^{13; 35}.

Ademais, vários estudos relataram que os sintomas e sinais associados à DP, como a disrupção na atividade motora, na função autonómica, nos ciclos de sono-vigília e no desempenho visual e a capacidade de resposta aos tratamentos dopaminérgicos, demonstram uma variação diurna. Estas observações sugerem influências circadianas na expressão das características clínicas da DP³⁵.

Os distúrbios do sono são muito comuns em doentes com DP. A fragmentação e a reduzida eficiência do sono têm um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes e podem acelerar o desenvolvimento de demência na DP^{12; 35}.

Além disso, na DP também se verifica um ritmo alterado no ciclo de atividade, alguns estudos referiram que os doentes com DP apresentam níveis de atividade mais baixos e níveis de repouso mais elevados que idosos saudáveis, encontrando-se, esses níveis, relacionados com a gravidade da doença. O padrão diário de atividade parece ser independente do momento de administração dos medicamentos dopaminérgicos, podendo estar relacionado com uma alterada regulação circadiana dos sistemas dopaminérgicos^{13; 35}.

Por fim, polimorfismos de nucleótido único de *Bmal1* e *Per1* estão associados ao aumento do risco de DP¹².

4.3.1.2. IMPACTO DAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS NO SISTEMA CIRCADIANO

Não obstante o seu evidente impacto no aparecimento e/ou progressão das DN, a disfunção circadiana pode ser ela própria uma consequência destas doenças, o que indicia a existência de uma relação recíproca entre estas duas variáveis ¹³.

Muitos processos fisiológicos veem-se prejudicados nas DN, nas quais várias estruturas cerebrais se encontram afetadas, incluindo regiões responsáveis pela regulação circadiana e do sono. Assim sendo, é lógico que nestes doentes esteja presente uma quebra progressiva dos ciclos de repouso-atividade e de sono-vigília ¹³.

Dado que existem estruturas hipotalâmicas que degeneram nas DA e DP é possível que as mudanças estruturais no relógio central possam ser uma consequência da progressiva destruição do tecido em cada uma destas doenças, ao invés de a preceder ¹².

DOENÇA DE ALZHEIMER

Apesar da inconsistência das evidências atuais, várias são as linhas de investigação que indicam que o NSQ é diretamente afetado pelo processo fisiopatológico da DA, tendo sido demonstrada a perda de tecido hipotalâmico, que inclui quer a diminuição do seu volume e do número de células que dele fazem parte, quer a redução da expressão do RIMT nos últimos estágios da doença, agravando o problema da disrupção da secreção da melatonina. Dentro do NSQ os neurónios que expressam o polipeptídeo vasoativo intestinal e a arginina vasopressina demonstraram-se esgotados na DA, conseqüentemente, os níveis destes neurotransmissores estão diminuídos. Além disso, estudos concluíram que os seus níveis de ARNm já se encontravam reduzidos numa fase pré-clínica da doença, especulando-se que estas descobertas estão relacionadas com o desaparecimento do ritmo diurno normal ^{12; 13}.

Estes doentes apresentam um atraso no período do sono noturno e acordam frequentemente, não mantendo uma noite de sono contínua. Estas alterações aumentam com a duração e progressão da doença ¹³, pelo que a DA poderá estar na base das referidas modificações circadianas.

A monitorização dos padrões de atividade-repouso revelaram que em doentes com DA a amplitude da variação diurna do ciclo de atividade está mais diminuída e os níveis de atividade durante a noite estão mais elevados que os controlos saudáveis. As mudanças do padrão de atividade-repouso correlacionam-se com a severidade da demência, tanto que este padrão em doentes com demência leve se demonstrou comparável com o dos controlos saudáveis, porém doentes com demência moderada mostraram ter um ciclo atividade-repouso substancialmente interrompido. Conclui-se, deste modo, que a alteração deste ciclo poderá ser uma consequência da presença DA. Um estudo prospetivo demonstrou que estes padrões de atividade alterados podem ser indicativos da presença de

DA, sugerindo que o comprometimento do SC constitui um dado pré-clínico desta doença e que pode contribuir para o desenvolvimento de demência ¹³.

DOENÇA DE PARKINSON

Como supracitado, também o sistema dopaminérgico atua sobre o ritmo circadiano. Com efeito, a dopamina regula alguns genes relógio de forma dependente do recetor, pois os recetores, 1 e 2, da dopamina desempenham funções diferentes: os agonistas do recetor 2 da dopamina (R2D) inibem a expressão de CLK e PER1, já os agonistas do R1D promovem a expressão de CLK, NPAS2, PER1 e BMAL1. Conseqüentemente, as alterações que decorrem da DP podem ter influência no funcionamento do SC ³⁵.

A insónia é o principal distúrbio do sono que se verifica na DP e quer os sintomas motores, quer os não-motores podem estar na sua base, por exemplo o tremor e a rigidez durante a noite podem promover os despertares frequentes, podendo tornar-se difícil adormecer novamente e a severidade da depressão pode estar associada à dificuldade em adormecer. Além disso, a administração de fármacos dopaminérgicos à noite, sobretudo a L-dopa, pode ter influência no sono, dadas as concentrações de dopamina no sangue. Os distúrbios do sono podem, ainda, advir da neurodegeneração das áreas que regulam o sono ^{13; 35}.

Na DP verifica-se também disrupção a nível hormonal, verificando-se alterações no padrão de secreção de melatonina e de cortisol. A reduzida produção de melatonina na DP está significativamente relacionada com a degeneração da matéria cinzenta hipotalâmica. Portanto, alterações no ritmo da secreção de melatonina podem advir da progressão desta doença. O padrão de secreção de melatonina, apesar de não se encontrar alterado, apresenta um avanço de fase, que se pensa advir de um efeito dopaminérgico do nervo central devido ao tratamento com L-dopa. Assim, a concentração plasmática diurna de melatonina vê-se aumentada e a noturna diminuída. Ademais, doentes tratados com L-dopa apresentam uma diminuição do ritmo e do nível diário total de melatonina. No que respeita ao cortisol, o padrão diurno de libertação permanece rítmico, porém a quantidade total de cortisol libertada diariamente é elevada ^{12; 13; 35}.

Além disso, surgem alterações na regulação circadiana do sistema nervoso autónomo, que podem surgir dentro dos gânglios autonómicos periféricos e/ou envolver as redes centrais, incluindo o hipotálamo, que sofrem degeneração na DP. Com efeito, verifica-se a reversão do ritmo circadiano normal da pressão arterial, hipotensão pós-prandial e hipertensão noturna, adicionalmente à diminuição da atividade simpática durante o dia, combinada com a perda da variação da frequência cardíaca circadiana ^{13; 35}.

4.3.1.3. ALTERAÇÕES NA EXPRESSÃO DE GENES CIRCADIANOS NAS DA, DP E DH

Através de estudos em indivíduos com DA, DP e DH e em modelos animais das várias doença foi possível verificar que a par com estas patologias, surgem ritmos anormais na expressão de *Per2* e de *Bmall* ¹².

Na DA, o padrão de mudança observado na expressão de ARNm de *Bmall* é complexo: em diversas regiões cerebrais e tecidos periféricos, a expressão de ARNm de *Bmall* permanece rítmica, contudo as relações de fase temporal entre estes tecidos diferem das que são encontradas em controlos saudáveis. Na glândula pineal, os ritmos de ARNm de *Bmall*, de *Per1* e *Cry1* são perdidos, o que contribui para a disrupção da secreção de melatonina ^{12; 13}.

Na DP, o ritmo de transcrição de *Bmall* no sangue vê a sua amplitude diminuída durante a noite o que se correlaciona com a severidade dos distúrbios motores e com qualidade do sono. Em várias regiões do cérebro e nos tecidos periféricos é a amplitude do ritmo de *Per2* que se encontra reduzida, verificando-se que a perda de neurónios dopaminérgicos no corpo estriado eliminou a expressão rítmica de PER2 na referida região. A expressão diária de PER2, BMALI e CRY1 no NSQ está diminuída, tendo a administração de melatonina restabelecido a fase de PER1, mas não a de CRY1 e BMALI, o que demonstra a diferente sensibilidade dos genes relógio à melatonina ^{12; 13; 35}.

Igualmente, na DH os ritmos normais da expressão de ARNm de *Per2* nos tecidos central e periférico são interrompidos ¹².

4.3.2. INTERVENÇÕES CIRCADIANAS

Se o SC contribui para o desenvolvimento de DN, tornam-se lógicas intervenções terapêuticas que visem alcançar o SC para mitigar os sintomas ou mesmo retardar o curso destas doenças ¹².

Considerando que até agora não foram realizados estudos relativos à DH que objetivassem a melhoria dos ritmos circadianos e os distúrbios do sono nestes doentes, todas as potenciais terapêuticas baseiam-se nos mecanismos fisiopatológicos da DH e em terapêuticas já estudadas noutras DN, como a DA e DP, que a ela se assemelham ³⁶.

Deste modo surgem várias abordagens que visam a melhoria ou o tratamento destas DN, são elas: a ambiental, a comportamental e a farmacológica, que se sumarizam na Figura 10 ^{12; 13; 35; 36; 37}.



Figura 10 – Exemplos de intervenções circadianas nas DN ^{9; 12; 13; 35; 36; 37} [Adaptado de ⁹].

4.3.2.1. ABORDAGEM AMBIENTAL

- Terapia de luz brilhante

A terapia de luz brilhante consiste na exposição à luz em alturas específicas do dia a fim de restabelecer um SC alterado. Quando a melatonina está presente no soro, o resultado desta terapia é a supressão da secreção pineal de melatonina. Os requisitos normalizados para a terapia de luz brilhante são intensidade de luz de 5000 lux a 10000 lux, ao nível dos olhos com a fonte de luz de 60 cm a 80 cm ³⁶.

Estudos prévios evidenciaram que idosos institucionalizados têm uma reduzida exposição diária à luz brilhante, sobretudo os que apresentam sintomas severos de demência. Dada a extrema relevância da luz brilhante na regulação do SC, vários estudos avaliaram se a exposição à luz brilhante apresentava algum efeito benéfico no decurso da neurodegeneração ou nos seus sintomas, porém até à data, os resultados não foram homogêneos. No geral, a exposição cronometrada à luz parece aumentar a regulação do SC em indivíduos com DN. Em idosos com DA foram observados alguns benefícios na consolidação dos ritmos de atividade aquando da exposição cronometrada à luz brilhante. Por outro lado, na DP a exposição à luz brilhante melhorou o ritmo sono-vigília através da redução da sonolência diurna e do aumento da atividade neste período do dia. Ademais, observaram-se melhorias na bradicinesia e rigidez na maior parte dos doentes e foi possível reduzir a dose de fármacos que substituem a dopamina ^{12; 13; 35; 36}.

4.3.2.2. ABORDAGEM COMPORTAMENTAL

- Higiene do sono

A manutenção de horários fixos de deitar e acordar, evitando dormir durante o dia, a diminuição da ingestão de cafeína, sobretudo à noite, e a adoção de um horário diurno regular que inclua níveis moderados de exercício físico, poderá contribuir para a melhoria da insónia que se verifica nas DN. Dada a facilidade relativa em implementar a higiene do sono e a ausência de efeitos adversos, esta poderá ser vista como uma primeira abordagem para o tratamento das DN ³⁶.

- Entrega cronometrada de alimentos

Como as características circadianas das DN podem refletir uma dessincronização dos osciladores a jusante do relógio central, uma outra intervenção possível passa pelo aproveitamento do papel sincronizador da entrega cronometrada de alimentos, já que esta pode não exercer o seu efeito *zeitgeber* mediante o NSQ, atuando ao nível dos osciladores periféricos para resincronizar um sistema interrompido. De facto, algumas evidências sugerem que os padrões de ingestão de alimentos em indivíduos com suspeita de DA variam com a progressão da doença: idosos institucionalizados com sintomas de DA tendem a consumir menos alimentos à tarde e à noite, em comparação com aqueles que não apresentam estes sintomas, e o pequeno-almoço passa a ser a refeição que fornece a maior quantidade de energia. Estudos recentes sugerem que a imposição de horários alimentares restritos pode atenuar alguns dos sintomas circadianos da neurodegeneração. Em modelos de roedores de DH, a restrição alimentar numa janela de 6 h na fase diurna restaurou o ritmo da atividade locomotora e alterou os padrões de expressão dos genes relógio no fígado. Além disso, uma alimentação restrita programada na fase de escuridão também parece atrasar o início do desenvolvimento de DH em murganhos ¹².

4.3.2.3. ABORDAGEM FARMACOLÓGICA

- Melatonina e agonistas dos recetores da melatonina

Tendo em conta que os recetores da melatonina estão presentes no NSQ, a disfunção circadiana pode ser normalizada mediante administração de melatonina ou de fármacos que mimetizem o seu efeito, o que contribuirá para a diminuição dos sintomas da doença ou para a sua regressão ³⁶. Tal poderá requerer a administração destes fármacos imediatamente antes do deitar para que seja mimetizado o aumento da concentração natural da melatonina endógena. Exemplos de fármacos agonistas dos recetores da melatonina são a agomelatina e o tasimelteom, ambos autorizados no território português ^{36; 38}.

De acordo com as conclusões de estudos realizados *in vitro* e em modelos animais a melatonina tem propriedades antioxidantes e apoptóticas e parece prevenir a formação de agregados de proteínas de α -sinucleína, mostrando o seu particular interesse na DP ¹². No entanto, em ensaios clínicos, os efeitos da melatonina sobre a qualidade do sono e os ritmos

de atividade foram inconsistentes¹². Em indivíduos com DP, as doses diárias de melatonina não melhoraram a qualidade do sono, mas os indivíduos referiram melhorias no sono. Em ensaios que envolveram indivíduos com suspeita de DA, observaram-se algumas melhorias na qualidade do sono e aumento do tempo de sono total nalguns casos, principalmente quando os tratamentos com melatonina foram combinados com terapia de luz brilhante. No entanto, outros ensaios não conseguiram identificar quaisquer efeitos nos ritmos circadianos de atividade e do sono ou mesmo dos sintomas cognitivos^{12; 13; 36}.

A agomelatina tem elevada afinidade para os R1MT e R2MT (onde atua como agonista) e alguma afinidade para os recetores 5-HT_{2C} (onde tem um papel antagonista). Este fármaco inibe o disparo dos neurónios do NSQ, ressinchronizando o ritmo para o seu padrão circadiano normal^{25; 36}. Em murganhos, a administração periódica de agomelatina é capaz de induzir um ritmo circadiano de 24 h mesmo quando são mantidos em completa escuridão e demonstrou ter um efeito antidepressivo, que a melatonina não conseguiu igualar. Por fim, em doentes com DA e depressão major a agomelatina melhorou rapidamente os ciclos sono-vigília. Deste modo, sugere-se que a melatonina por si só não seja suficiente para melhorar os distúrbios do sono, mas os agonistas dos recetores desta hormona o sejam. Nos seres humanos, a agomelatina é segura e bem tolerada^{25; 36}.

O tasimelteom é agonista seletivo para os R1MT e R2MT, bem tolerado e em estudos de fase III mostrou por um lado diminuir o tempo para adormecer e a vigília após o início do sono e por outro aumentar a qualidade do sono³⁶.

- Descontinuação da medicação que interrompe o sono

A descontinuação da medicação com impacto negativo no sono, bem como a revisão da altura do dia em que é administrada poderá reduzir os distúrbios circadianos, pois alguns dos fármacos prescritos a indivíduos com DN podem aumentar o estado de vigília ou de sono em alturas do dia menos convenientes, como é o caso dos antidepressivos e antipsicóticos³⁶.

5. CRONOTERAPIA

Apesar de ser possível atuar no SC a fim de controlar ou retardar o progresso das doenças, como demonstrado com o exemplo das DN, também é possível tirar proveito do conhecimento do SC para que as terapêuticas farmacológicas se coadunem com os ritmos biológicos, fala-se, então, de cronoterapia, isto é, a administração da terapêutica, farmacológica e não farmacológica, considerando os ritmos circadianos do organismo, a fim de potenciar a eficácia da terapêutica e de minimizar os seus efeitos adversos^{3; 5; 7; 9}.

A cronoterapia é um conceito explorado em apenas 0,16 % dos ensaios clínicos que decorrem atualmente a nível mundial, embora estudos clínicos de fase III tenham demonstrado o dobro da eficácia e o quántuplo da tolerância das que se verificam nos tratamentos convencionais não programados no tempo ⁹. A cronoterapia constitui parte integrante da estratégia terapêutica maioritariamente em ensaios clínicos que decorrem na América do Norte e, de seguida, na Europa. Cerca de 45 % dos ensaios clínicos que envolvem cronoterapia incidem nas “doenças mentais e do comportamento” e nas “doenças do sistema nervoso”, estando presente também em ensaios clínicos que abordam as doenças proliferativas, metabólicas e nutricionais e cardiovasculares ^{5;39}.

Cada órgão apresenta o seu período ótimo de funcionamento, manifestando maior ou menor atividade consoante a informação que recebe do relógio biológico central. Consequentemente, perante situações de doença um tratamento, farmacológico ou não, poderá ter um momento do dia em que a sua eficácia se encontra ampliada ^{3; 5; 7; 9}.

Por exemplo, estudos demonstraram que os agentes anti-hipertensores apresentam diferentes efeitos dependendo do momento da administração, sendo que, no caso do ramipril 5 mg se obtêm melhores resultados quando este é administrado à noite ³⁹. Adicionalmente, para vários anti-histamínicos anti-H1 (utilizados em alergias) e anti-H2 (utilizados na presença de gastrites) foi também recomendado que a administração fosse feita à noite, já que se tornam mais eficazes e melhor tolerados ⁹.

Isto pode ser explicado pelo facto de o SC também influenciar a atividade dos fármacos (farmacodinâmica), na medida em que esta é modulada pelos ritmos circadianos do alvo (por exemplo, a expressão de recetores) e das vias desencadeadas ⁹.

Ademais, na presença de uma doença os sistemas do organismo podem encontrar-se alterados podendo modificar a cronoeficácia ou conduzir a toxicidade dependente da dose ⁹.

Além disso, o SC apresenta variabilidade interindividual resultante, por exemplo, do sexo, da idade, da genética, do estilo de vida e da doença em causa, verificando-se diferentes perfis de cronoeficácia e cronotoxicidade ⁹.

Finalmente, o SC controla os processos farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolização e excreção – ADME), uma vez que a ADME é influenciada por ritmos fisiológicos como a variação de pH e motilidade gastrointestinais, atividade de enzimas, existência de proteínas de transporte, fluxo sanguíneo hepático e renal, entre outros. Consequentemente, a exposição aos fármacos é influenciada pelo SC, incluindo os que se encontram em formas de libertação modificada (quer na sua fase estacionária, quer aquando da libertação da substância ativa) ^{5;9}.

A ingestão ou a composição dos alimentos ingeridos pode modificar os parâmetros farmacocinéticos, mas apenas conduzir a alterações ligeiras do perfil cronobiológico. Contudo, um padrão de alimentação programado pode sincronizar os osciladores periféricos, sobretudo os do sistema digestivo, deslocando o perfil cronofarmacológico dos medicamentos ⁹.

5.1. TECNOLOGIA FARMACÊUTICA ASSOCIADA À CRONOTERAPIA

Nos últimos tempos têm sido desenvolvidas formulações farmacêuticas capazes de ir ao encontro do fundamento da cronoterapia. Neste sentido, surgiram os sistemas de libertação pulsátil de fármacos (SLPF). Estes permitem a libertação de uma determinada quantidade de fármaco dentro de um curto período de tempo e após um tempo pré-determinado, o tempo de latência ^{2;9}.

Este sistema de entrega de fármacos revela-se sobretudo importante para administração em doenças cuja patologia mostra ritmos circadianos, para evitar a degradação pelo trato gastrointestinal superior, para melhorar o efeito de fármacos que sofrem um extenso metabolismo de primeira passagem hepática ou que estejam direcionados para um determinado local do trato gastrointestinal e para administração programada de hormonas ².

Os SLPF podem ser categorizados em três tipos de sistemas diferentes (Figura 11):

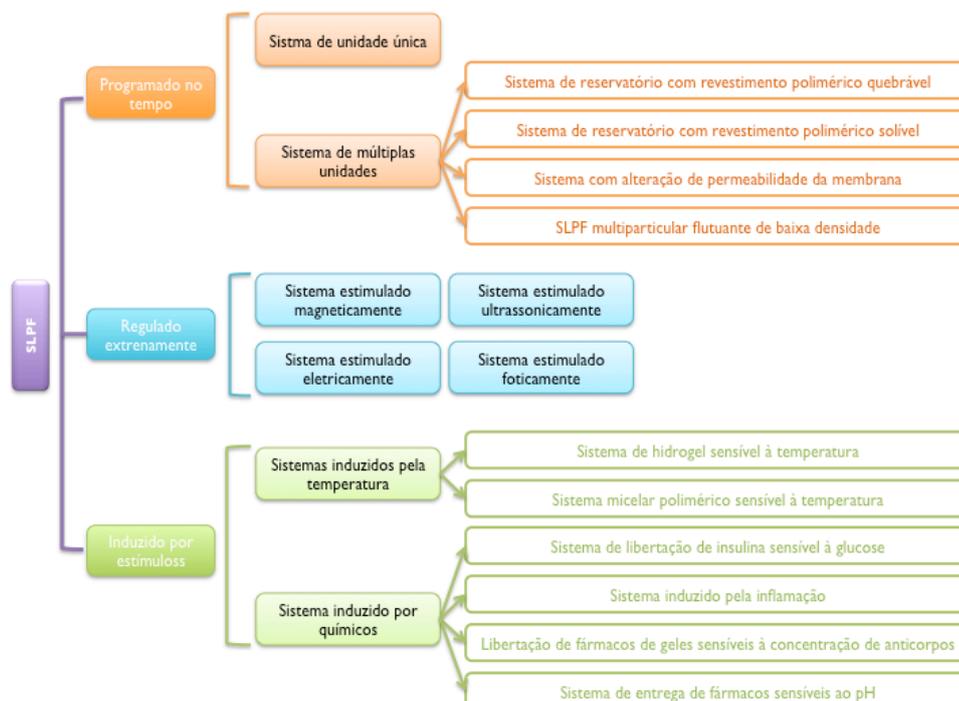


Figura 11 – Tipos de sistemas de libertação pulsátil de fármacos [Adaptado de ²].

SLPF programados no tempo: a ação de um determinado fármaco deve coincidir com o local e tempo adequados para que se obtenha o efeito óptimo. Portanto, o

desenvolvimento de um sistema de liberação programada no tempo é útil para fazer cumprir esta proposição. A sua constituição pode ser diferente (Figura 10), mas o propósito último é o mesmo ^{2; 3; 9}.

SLPF regulados externamente: os sistemas regulados externamente exigem alterações ambientais geradas externamente, como a exposição a um campo magnético, a ultrassons, a sinais elétricos ou à luz para que seja iniciada a libertação do fármaco. Assim, apesar de o fármaco se poder distribuir por várias partes do organismo, só exercerá efeito onde e quando estimulado, o que, mais uma vez, vai de encontro ao que a cronoterapia defende ².

SLPF induzidos por estímulos: os sistemas induzidos por estímulos (temperatura ou substâncias químicas) são os que mais relevância apresentam para a presente dissertação, já que o fármaco é libertado mediante a presença de alterações na temperatura ou do ambiente químico em que se encontra a forma farmacêutica. Nestes sistemas a libertação do fármaco resulta de mudanças, induzidas por diferentes estímulos, nos geles ou nas micelas que podem, por exemplo intumescer ou erodir como resposta aos estímulos. Estes estímulos podem ser térmicos ou químicos ².

Atualmente existem sistemas cronoterapêuticos para doenças que demonstram ritmos circadianos, por exemplo: os anti-inflamatórios não esteroides e os glucocorticoides administrados na artrite reumatoide, tendo em conta que o nível de dor aumenta neste período; a insulina, para controlar as elevadas concentrações plasmáticas de glucose que se observam após as refeições; inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio e nitroglicerina, a fim de controlar o incremento abrupto da pressão arterial que ocorre ao início da manhã em doentes cardiovasculares; e agonistas- β_2 e anti-histamínicos para regular as exacerbações da asma, que preferencialmente ocorrem durante a noite ou no início da manhã ⁴⁰.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O relógio circadiano está envolvido nos mais variados processos fisiológicos, comportamentais e até mesmo nos fisiopatológicos. Uma vez alterado, o SC pode estar na base do surgimento de várias doenças, porém também as doenças poderão contribuir para a disrupção do SC.

Este sistema constitui, portanto, um alvo potencial que, uma vez sincronizado e funcionante, poderá diminuir os sintomas, prevenir, tratar ou retardar patologias.

Como foi abordado, as DN podem exibir padrões circadianos diferentes dos que se

observam no envelhecimento saudável, contudo nem sempre há consenso quanto às alterações que se verificam nestas doenças. Assim, deve atentar-se na possibilidade de inconsistências metodológicas entre os ensaios poderem estar na base destes resultados inconclusivos. Por exemplo, estudos que avaliam a exposição à luz variaram na intensidade da luz utilizada, no momento da exposição à luz e nas características clínicas dos participantes. Igualmente, a variabilidade na dose e momento da administração de fármacos e nas características da amostra em estudo podem ter contribuído para a inconsistência dos resultados.

Ademais, o conhecimento claro do papel do SC no desenvolvimento de DN pode desenvolver ferramentas que permitam identificar indivíduos nos estágios iniciais da neurodegeneração e, talvez, abrir um novo campo de intervenções terapêuticas. Dado o aumento projetado para a prevalência de DN nos próximos anos, esses avanços seriam, de facto, oportunos.

A adequada exposição à luz solar, a higiene do sono e o estabelecimento de uma rotina diária que inclua exercício moderado e refeições realizadas em horários fixos, são medidas que podem ser tomadas no sentido de sincronizar o SC e, assim, contribuir para a melhoria do estado patológico. Aqui o farmacêutico assume um papel de destaque, uma vez que é um profissional de saúde que contacta diretamente com os doentes, podendo inculcá-lhes estas medidas não farmacológicas no sentido de promover a sua saúde, não obrigatoriamente como medidas terapêuticas. Ademais, a intervenção alimentar ou farmacológica abre novas direções para a terapia anti-envelhecimento.

O crescente conhecimento do SC possibilitou ainda a emergência de uma nova realidade terapêutica, a cronoterapia. Neste contexto, já existem formas farmacêuticas capazes de libertar o fármaco que transportam de forma controlada no tempo e no espaço, podendo esta libertação depender de estímulos como alterações temperatura (por exemplo, em indivíduos com uma infeção, é sabido que a temperatura corporal aumenta, pelo que o fármaco pode ser libertado apenas quando atingida uma temperatura acima da basal) ou alterações do ambiente químico (como a presença de agentes inflamatórios, mediadores químicos e hormonas).

Neste sentido, penso que será do maior interesse focar a investigação na possibilidade de estas formas farmacêuticas serem sensíveis a variações circadianas térmicas e químicas que se verifiquem em determinadas patologias, no sentido de a libertação do fármaco ocorrer na altura do dia em que tenha o maior efeito terapêutico e o menor efeito tóxico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Ritmo biológico** - [Em linha] [Consult. 23 jul. 2017]. Disponível em WWW:<URL:https://www.britannica.com/science/biological-rhythm>.
2. GANDHI, B. R.; MUNDADA, A. S.; GANDHI, P. P. - **Chronopharmaceutics: As a clinically relevant drug delivery system**. Drug Delivery. 18:1 (2011) 1–18.
3. KHIRWADKAR, Praveen; DASHORA, Kamlesh; SISODIYA, Dharmesh - **Chronotherapy: A Night Time Therapy**. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 9:2 (2011) 20–26.
4. MATSUI, Mary S.; PELLE E.; DONG K.; PERNODET N. - **Biological Rhythms in the skin**. International Journal of Molecular Sciences. 17:801 (2016) 1–15.
5. SELFRIDGE, Julia M.; GOTOH, T.; SCHIFFHAUER, S; Liu, J.; STAUFFER P. E.; LI, A.; CAPELLUTO, D. G.; FINKIELSTEIN C. V. - **Chronotherapy: intuitive, sound, founded... but not broadly applied**. Drugs. 76:16 (2016) 1507–1521.
6. DALLMANN, Robert; OKYAR, Alper; LÉVI, Francis - **Dosing-Time Makes the Poison: Circadian Regulation and Pharmacotherapy**. Trends in Molecular Medicine. 22:5 (2016) 430–45.
7. TERZIBASI-TOZZINI, Eva; MARTINEZ-NICOLAS, Antonio; LUCAS-Sánchez, Alejandro - **The Clock is Ticking. Ageing of the Circadian System: From Physiology to Cell Cycle**. Seminars in Cell and Developmental Biology. (2017).
8. SAINI, Camille; BROWN, Steven A.; DIBNER, Charna - **Human peripheral clocks: applications for studying circadian phenotypes in physiology and pathophysiology Introduction: The Web of Body Circadian Clocks**. Frontiers in Neurology. 6:95 (2015) 1–8.
9. BALLESTA, Annabelle; INNOMINATO, Pasquale F.; DALLMANN, Robert; RAND, David A.; LÉVI, Francis A. - **Systems Chronotherapeutics**. Pharmacological Reviews. 69:2 (2017) 161–199.
10. SEELEY, Rod R.; STEPHENS, Trent D.; TATE, Philip - **Anatomia e Fisiologia**. 8ª ed. [S.l.] : Lusociência - Edições Técnicas e Científicas, Lda, 2008
11. BUTTGEREIT, Frank; SMOLEN, Josef S.; COOGAN, Andrew N.; CAJOCHEN, Christian - **Clocking in: chronobiology in rheumatoid arthritis**. Nature Reviews, Rheumatology. 11:6 (2015) 349–56.
12. HOOD, Suzanne; AMIR, Shimon - **Neurodegeneration and the Circadian Clock**. Frontiers In Aging Neuroscience. 9:170 (2017) 1–9.
13. VIDENOVIC, Aleksandar; LAZAR, Alpar S.; BARKER, Roger A; OVEREEM, Sebastian -

«**The clocks that time us**»—circadian rhythms in neurodegenerative disorders. *Nature Reviews, Neurology*. 10:12 (2014) 683–93.

14. HAFNER, Marc; KOEPPL, Heinz; GONZE, Didier - **Effect of Network Architecture on Synchronization and Entrainment Properties of the Circadian Oscillations in the Suprachiasmatic Nucleus**. *PLoS Computational Biology*. 8:3 (2012).

15. ROSENWASSER, Alan M.; TUREK, Fred W. - **Neurobiology of circadian rhythm regulation**. *Clinics in Sleep Medicine*. 10:4 (2015) 403–412.

16. TAKAHASHI, Joseph S. - **Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock**. *Nature Publishing Group*. 18:3 (2016) 164–179.

17. FROY, Oren - **Circadian Rhythms, Aging, and Life Span in Mammals**. *Physiology (Bethesda, Md.)*. 26:4 (2014) 225–235.

18. CERMAKIAN, Nicolas; SASSONE-CORSI, Paolo - **Multilevel Regulation of the Circadian Clock**. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 1:1 (2000) 59–67.

19. DAKUP, Panshak; GADDAMEEDHI, Shobhan; - **Impact of the Circadian Clock on UV-Induced DNA Damage Response and Photocarcinogenesis**. *Photochemistry and Photobiology*. 93:1 (2016) 296–303.

20. TAHARA, Yu; SHIBATA, Shigenobu - **Circadian rhythms of liver physiology and disease: experimental and clinical evidence**. *Nature Reviews, Gastroenterology and Hepatology*. 13:4 (2016) 217–26.

21. CHAUDHARI, Amol; GUPTA, Richa; MAKWANA, Kuldeep; KONDRATOV, Roman - **Circadian clocks, diets and aging**. *Nutrition and Healthy Aging*. 4 (2017) 101–112.

22. DALLMANN, Robert; BROWN, Steven A.; GACHON, Frederic - **Chronopharmacology: New Insights and Therapeutic Implications**. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 54:1 (2013) 339–61.

23. RAY, Sandipan; REDDY, Akhilesh B. - **Cross-talk between circadian clocks, sleep-wake cycles, and metabolic networks: Dispelling the darkness**. *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*. 38:4 (2016) 394–405.

24. MORIN, Lawrence P. - **Neuroanatomy of the extended circadian rhythm system**. *Experimental Neurology*. 243:2013) 4–20.

25. DE BODINAT, Christian; GUARDIOLA-LEMAITRE Béatrice; MOCAER, Elisabeth; RENARD, Pierre; MUÑOZ, Carmen; MILLAN, Mark J. - **Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development**. *Nature Reviews, Drug Discovery*. 9:8 (2010) 628–42.

26. GIMBLE, Jeffrey M.; SUTTON, Gregory M.; BUNNELL, Bruce A.; PTISYN, Andrey A.; FLOYD, Z Elizabeth - **Prospective influences of circadian clocks in adipose tissue and metabolism.** *Nature Reviews, Endocrinology.* 7:2 (2010) 98–107.
27. NAKAMURA, Takahiro J.; NAKAMURA, Wataru; YAMAZAKI, Shin; KUDO, Takashi; CUTLER, Tamara; COLWELL, Christopher S.; BLOCK, Gene D - **Age-Related Decline in Circadian Output.** *The Journal of Neuroscience.* 31:28 (2011) 10201–10205.
28. TSUKAHARA, Shinji; TANAKA, Shin; ISHIDA, Kouzo; HOSHI, Nobuhiko; KITAGAWA, Hiroshi - **Age-related change and its sex differences in histoarchitecture of the hypothalamic suprachiasmatic nucleus of F344/N rats.** *Experimental Gerontology.* 40:3 (2005) 147–155.
29. NYG, Mikael; HILL, Russell H.; WIKSTR, Martin A.; KRISTENSSON, Krister - **Age-related changes in electrophysiological properties of the mouse suprachiasmatic nucleus in vitro.** *Brain Research Bulletin.* 65:2 (2005) 149–154.
30. SALGADO-DELGADO, Roberto; OSORIO, Araceli Tapia; SADERI, Nadia; ESCOBAR, Carolina; BLAKE, William - **Disruption of Circadian Rhythms: A Crucial Factor in the Etiology of Depression.** *Depression Research and Treatment.* 2011(2011).
31. TAKEDA, Norihiko; MAEMURA, Koji - **The role of clock genes and circadian rhythm in the development of cardiovascular diseases.** *Cellular and Molecular Life Sciences.* 72:17 (2015) 3225-34.
32. MCDONALD, Heather Y.; WOJTOWICZ, J.Martin - **Dynamics of neurogenesis in the dentate gyrus of adult rats.** *Neuroscience Letters.* 385 (2005) 70–75.
33. PRAAG, Henriette Van; SHUBERT, Tiffany; ZHAO, Chunmei; GAGE, Fred H. - **Exercise Enhances Learning and Hippocampal Neurogenesis in Aged Mice.** *J Neurosci.* 25:38 (2006) 8680–8685.
34. LICHTENWALNER, R. J.; FORBES, M. E.; BENNETT, S. A.; LYNCH, C. D.; SONNTAG, W. E. - **Intracerebroventricular Infusion of Insulin-Like Growth Factor-I Ameliorates the Age-Related Decline in Hippocampal Neurogenesis.** *Neuroscience.* 107:4 (2001) 603–613.
35. LI, Siyue; WANG, Yali; WANG, Fen; LIU, Li-fang Hu Chun-feng - **A New Perspective for Parkinson's Disease: Circadian Rhythm.** *Neuroscience Bulletin.* 33:1 (2016) 62-72.
36. WAMELEN, Daniel J. Van; ROOS, Raymund A. C.; AZIZ, Nasir A. - **Therapeutic strategies for circadian rhythm and sleep disturbances in Huntington disease.** *Neurodegenerative Disease Management.* 5:6 (2015) 549–59.

37. HUSUNG, Susanne; FURCZYK, Karolina; BAUNE, Bernhard T.; COOGAN, Andrew N.; SCHUTOVA, Barbora; KROPP, Peter - **The Circadian System in Alzheimer's Disease: Disturbances, Mechanisms, and Opportunities**. *Biological Psychiatry*. 74:5 (2013) 333–339.
38. **Medicamentos autorizados** - [Em linha] [Consult. 1 set. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://app7.infarmed.pt/infomed/lista.php>.
39. KAUR, Gagandeep; PHILLIPS, Craig L.; WONG, Keith; MCLACHLAN, Andrew J. - **Timing of administration: for commonly-prescribed medicines in Australia**. *Pharmaceutics*. 8:2 (2016) 1–18.
40. JAIN, Deepika; RATURI, Richa; JAIN, Vikas; BANSAL, Praveen; SINGH, Ranjit - **Recent technologies in pulsatile drug delivery systems**. *Biomatter*. 1:1 (2011) 57–65.
41. BENNETT, David A.; YU, L. E. I.; YANG, Jingyun; SRIVASTAVA, Gyan P.; AUBIN, Cristin; JAGER, Philip L. D. E. - **Epigenomics of Alzheimer's disease**. *Translational Research*. 165:1 (2014) 200-20.
42. BARTUS, Raymond T.; WEINBERG, Marc S.; SAMULSKI, R.Jude - **Parkinson's Disease Gene Therapy: Success by Design Meets Failure by Efficacy**. *Molecular Therapy*. 22:3 (2014) 487–497.
43. WAKEMAN, Dustin R.; DODIYA, Hemraj B.; KORDOWER, Jeffrey H. - **Cell Transplantation and Gene Therapy in Parkinson's Disease**. *Mt Sinai J Med*. 78:1 (2011) 126–158.
44. BJORKLUND, Tomas; KORDOWER, Jeffrey H. - **Gene Therapy for Parkinson's Disease**. *Movement Disorders*. 25:Suppl1 (2010) S161-S173.
45. LA-ROCHE, Hoffman - **Gene Therapy for Parkinson's Disease: Still a Hot Topic?**. *Neuropsychopharmacology*. 40:1 (2015) 255-6.
46. BIRBA, Agustina; GARCÍA-CORDERO Indira; KOZONO, Gisille; LEGAZ, Agustina; IBÁÑEZ, Agustín; SEDEÑO, Lucas; GARCÍA, Adolfo M. - **Losing ground: Frontostriatal atrophy disrupts language embodiment in Parkinson's and Huntington's disease**. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2:80 (2017) 673-687.
47. GALEANO, Pablo; ADAMI, Pamela V. Martino; CARMO, Sonia Do; BLANCO, Eduardo; ROTONDARO, Cecilia; CAPANI, Francisco; CASTAÑO, Eduardo M.; CUELLO, A. Claudio; MORELLI, Laura - **Longitudinal analysis of the behavioral phenotype in a novel transgenic rat model of early stages of Alzheimer's disease**. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 8:321 (2014) 1–15.

Parte II – Relatórios de Estágios Curriculares

II.A. Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

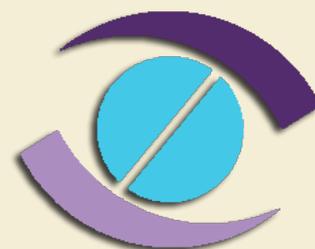
II.B. Relatório de Estágio Curricular em Farmacovigilância



• U



C •



ANÁLISE SWOT

Os relatórios respeitantes aos estágios curriculares em farmacovigilância e farmácia comunitária que a seguir se expõem são apresentados sob a forma de uma análise SOWT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats* – o que permite obter, de uma forma rápida e simples, uma visão geral e esquemática dos pontos fortes, dos pontos fracos, das oportunidades e das ameaças inerentes ¹.

Esta análise consiste na coleta de informação que caracteriza quer o ambiente interno (forças e fraquezas), quer o externo (oportunidades e ameaças) com sequente elaboração de um diagrama facilmente analisável, a fim de simplificar a obtenção de uma opinião crítica, neste caso relativa aos estágios realizados.

O seu objetivo último é a otimização dos pontos fortes e o aproveitamento das oportunidades e, simultaneamente, a minimização das fraquezas e o combate às ameaças, tentando, no fim da análise, tomar medidas que transformem as fraquezas em forças e as ameaças em oportunidades, no sentido da melhoria contínua.

¹ **SWOT** - [Em linha] [Consult. 9 jul. 2017]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.iapmei.pt/getattachment/PRODUTOS-E-SERVICOS/Empreendedorismo-Inovacao/Empreendedorismo/Guias-praticos/A-analise-SWOT.pdf.aspx>>.

Parte II.A.

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Godinho Tomaz

Rita Catarina da Mota Alves

Setembro de 2017



Relatório de Estágio realizado no âmbito da unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Dr.^a Filipa Coroa e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

“O papel do farmacêutico no mundo é tão nobre quão vital”

Monteiro Lobato

Lista de Abreviaturas	45
1. Introdução	46
2. Grupo Beatriz Godinho.....	47
2.1. Farmácia Godinho Tomaz	47
3. Análise SWOT	48
3.1. Pontos Fortes	48
3.1.1. Localização da Farmácia	48
3.1.2. Fácil Integração na Equipa.....	49
3.1.3. Estágios Extracurriculares Realizados	49
3.1.4. Sifarma 2000.....	49
3.1.5. Consolidação e Aplicação de Conhecimentos.....	49
3.1.6. Ausência de Robot	50
3.2. Pontos Fracos.....	50
3.2.1. Conferência de Receituário.....	50
3.2.2. Limitação de Recursos Humanos no Início do Estágio	50
3.2.3. Ausência de Preparação de Manipulados	50
3.3. Oportunidades	51
3.3.1. Formações e Delegados de Informação Médica.....	51
3.3.2. Integração de Novos Membros.....	51
3.3.3. Aconselhamento Farmacêutico	51
3.3.4. Contacto com a Realidade Atual	53
3.3.5. Contacto com Nomes Comerciais.....	53
3.3.6. Serviços Diferenciados	54
3.3.7. Farmácia Inserida num Grupo.....	54
3.4. Ameaças	55
3.4.1. Repetição de Tarefas	55
3.4.2. Desacreditação do Farmacêutico.....	55
3.4.3. Constante Alteração dos Preços	55
4. Considerações Finais.....	56
Referências Bibliográficas.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS

DCI	Denominação Comum Internacional
FGT	Farmácia Godinho Tomaz
LVMSNRM	Local de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
SWOT	“ <i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats</i> ”
RAM	Reação Adversa ao Medicamento

I. INTRODUÇÃO

O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária surge no sentido de fazer cumprir o disposto na Diretiva 2013/55/UE, do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de Novembro de 2013 (Artigo 44º, Nº 2), que exige a realização de “...seis meses de estágio em farmácia aberta ao público...”¹.

Mais que um dever, este estágio é uma mais valia, pois possibilita a aplicação e a consolidação de conhecimentos apreendidos ao longo dos quatro anos e meio que o antecedem. A aprendizagem técnico-científica é uma constante, contudo não é a única. O estágio em Farmácia Comunitária revela-se, ainda, uma excelente oportunidade de aprender aquilo que, na teoria, é difícil explicar: como lidar com doentes/utentes/consumidores com as mais variadas personalidades e com níveis de conhecimento tão díspares.

Ao aliar a teoria à prática, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) torna-se mais completo formando profissionais de saúde aptos a desempenhar o seu papel na sociedade, permitindo-lhes cumprir o objetivo essencial da atividade farmacêutica: “o cidadão em geral e o doente em particular”².

O estágio ao qual o presente relatório diz respeito teve lugar na Farmácia Godinho Tomaz, sita na Av. Dr. Francisco Sá Carneiro, 1446 R/C, Leiria, sob orientação da Dr.^a Filipa Coroa e decorreu entre os meses de abril e julho de 2017.

2. GRUPO BEATRIZ GODINHO

O Grupo Beatriz Godinho atua na área da saúde nas mais variadas vertentes, sendo, para tal, constituído por várias empresas, nomeadamente:

Empresa	Atividade
Laboratório Tomaz	Análises físico-químicas e microbiológicas numa panóplia de matrizes, estando atualmente acreditado para mais de cem parâmetros. O laboratório efetua o controlo de águas, do ambiente, de alimentos e, ainda, no setor veterinário. Aqui o controlo é feito no sentido da obtenção de alimentos seguros e do bem estar animal, para controlo da saúde pública ³ .
Beatriz Godinho – Análises Clínicas	É constituída pelo laboratório de análises e postos de colheita dispersos pela zona centro no sentido da prestação de serviços de diagnóstico laboratorial ⁴ .
Polidiagnóstico	Suprir as necessidades médicas e de diagnóstico dos seus utentes. Abarca uma grande variedade de especialidades médicas e meios de diagnóstico e terapêutica ⁵ .
Clínica Luís Lourenço	Apoio à realização de exames e tratamentos do Polidiagnóstico ⁶ .
Polidiagnóstico Empresas	Prestação de serviços de Segurança e Saúde no Trabalho e Segurança Alimentar ⁷ .
Farmácias Godinho Tomaz, Tomaz, Beatriz Godinho e Praia da Vieira e o LVMNSRM Pharma Praia da Vieira	Disponibilizar à população o aconselhamento e dispensa de um vasto conjunto de produtos e a prestação de uma gama de serviços, que contribuam para a melhoria da qualidade de vida dos seus utentes.

2.1. FARMÁCIA GODINHO TOMAZ

A Farmácia Godinho Tomaz (FGT) encontra-se em funcionamento todos os dias da semana das 9 h às 22 h, sem noites de serviço e sob direção técnica da Dr.^a Maria Mafalda Godinho Tomaz.

Durante o período do meu estágio, a equipa técnica era composta por sete farmacêuticas, um farmacêutico e uma escriturária.

3. ANÁLISE SOWT

Tal como anteriormente referido, o relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária será apresentado sob a forma de uma análise SWOT.



3.1. PONTOS FORTES

3.1.1. LOCALIZAÇÃO DA FARMÁCIA

A FGT quer pelo fácil acesso e estacionamento, quer por se localizar num meio citadino e próximo de zonas residenciais e de outros locais prestadores de cuidados de saúde, como um consultório de medicina dentária, ou mesmo por não ficar fora das rotas utilizadas para o acesso ao hospital, permitiu que no meu estágio lidasse com um público heterogéneo, utentes com diferentes personalidades, características socioeconómicas díspares e de diferentes faixas etárias. Possui utentes habituais o que favoreceu um atendimento mais individualizado, mas também utentes de passagem, o que me obrigou a aprender a lidar com público completamente diferente, conduzindo a um desenvolvimento

da capacidade de síntese e de comunicação, para adequar cada atendimento a cada doente *per si*.

Esta heterogeneidade enriquece o estágio, pois obriga a conhecer várias áreas da Farmácia Comunitária, desde os medicamentos de uso crónico, maioritariamente procurados por idosos, e agudo até à dermocosmética e puericultura.

3.1.2. FÁCIL INTEGRAÇÃO NA EQUIPA

A equipa da FGT é constituída por profissionais jovens, com grande experiência prática, altamente qualificados e preocupados com os estagiários, sempre prontos a prestar esclarecimentos e a partilhar a sua experiência, o que facilitou a minha integração e a melhoria do meu desempenho.

3.1.3. ESTÁGIOS EXTRACURRICULARES REALIZADOS

A realização de estágios extracurriculares em Farmácia Comunitária permitiu-me a aquisição de conhecimentos no contexto prático do funcionamento de uma farmácia, o que contribuiu para o meu melhor desempenho. Além disso, deu-me a possibilidade de contactar com o Sifarma 2000, programa também utilizado pela farmácia que me acolheu no estágio curricular o que facilitou toda a minha aprendizagem e integração na rotina da equipa e no funcionamento da própria farmácia.

3.1.4. SIFARMA 2000

A esmagadora maioria das farmácias atualmente existentes no território português servem-se do programa informático Sifarma 2000 e como referido anteriormente a FGT insere-se neste grupo. Assim, com o estágio, foi-me possível lidar com o programa mais utilizado e começar a dominar as suas valências, o que, no futuro, me poderá ser mais útil do que ter utilizado outros programas semelhantes.

3.1.5. CONSOLIDAÇÃO E APLICAÇÃO DE CONHECIMENTOS

Como seria de esperar, o plano de estudos do MICF abrange um vasto leque de unidades curriculares que respeitam ao medicamento na sua vertente terapêutica. Assim, disciplinas como a Farmacologia, a Farmacoterapia e Avaliação Farmacoterapêutica em Cuidados Primários de Saúde concederam-me uma forte componente teórica, que pude aplicar nos vários atendimentos que envolveram a dispensa segundo receita médica.

Com efeito, os meus atendimentos tornaram-se mais sólidos e conscientes, deixando-me bastante alerta para inúmeras situações, como, por exemplo, reações adversas a medicamentos (RAM) e contraindicações.

3.1.6. AUSÊNCIA DE ROBOT

A ausência de robot contribuiu de forma positiva para a minha prestação no estágio, já que me permitiu um maior contacto com as embalagens dos medicamentos durante as atividades de *backoffice*. Assim, pude, mais facilmente, começar a associar as substâncias ativas ao nome comercial e às embalagens, o que, inevitavelmente, melhorou os meus atendimentos, pois muitas vezes os utentes referem-se aos produtos/medicamentos que procuram pelo aspeto da cartonagem e pelo nome comercial.

Desta forma, qualquer que fosse o pedido, mais facilmente conseguia encontrar o produto/medicamento agilizando os meus atendimentos.

3.2. PONTOS FRACOS

3.2.1. CONFERÊNCIA DE RECEITUÁRIO

Quando nos deparamos com um utente que traz consigo uma receita médica manual, o farmacêutico tem de ter a sua atenção redobrada, pois a validação da receita é da sua responsabilidade. Não obstante, por vezes, são cometidos erros que não são detetados aquando do atendimento, sendo necessária uma conferência posterior da receita, a fim de corrigir erros que possam ter existido ou de completar informação em falta. Assim, efeitos indesejáveis que possam advir destes erros são minimizados, protegendo-se a saúde do utente, e erros que possam colocar em causa a receção do valor das participações por parte da farmácia são prevenidos.

A prescrição médica em receitas manuais é cada vez mais escassa, porém continua a fazer parte da atividade do farmacêutico comunitário, o que contribuiu para o reduzido contacto que tive com esta importante atividade de *backoffice*.

3.2.2. LIMITAÇÃO DE RECURSOS HUMANOS NO INÍCIO DO ESTÁGIO

A fase inicial do estágio é a que permite a integração na equipa e conhecer as instalações da farmácia. Além disso, é nesta fase que se aprendem os procedimentos de *backoffice* e que fazemos os nossos primeiros atendimentos.

Apesar de me ter sentido acompanhada durante o meu estágio, no início alguns membros da equipa encontravam-se ausentes e, em certos momentos, sobretudo nos primeiros atendimentos quando tinha dúvidas para esclarecer, as farmacêuticas não estavam disponíveis, o que me fez interromper alguns atendimentos.

3.2.3. AUSÊNCIA DE PREPARAÇÃO DE MANIPULADOS

No decorrer do meu estágio não surgiu a possibilidade de preparar um medicamento manipulado. Apesar de já não apresentarem uma expressão muito significativa na realidade atual, por vezes, ainda são solicitados, pelo que considero o facto de não ter contactado com esta atividade num contexto real um ponto fraco.

3.3. OPORTUNIDADES

3.3.1. FORMAÇÕES E DELEGADOS DE INFORMAÇÃO MÉDICA

As farmácias são, com alguma frequência, convocadas para participar em formações ministradas pelos laboratórios, no sentido de transmitir informações relativas aos produtos que comercializam. Deste modo, os profissionais de saúde que com eles contactam passam a conhecê-los melhor conseguindo, assim, cedê-los com mais confiança e certeza.

Durante o meu estágio tive a possibilidade de estar presente nalgumas delas, podendo familiarizar-me com este tipo de iniciativas e ter contacto com profissionais conhecedores das propriedades dos produtos/medicamentos e, assim, sentir-me mais segura nos atendimentos, estando mais apta para o esclarecimento das dúvidas e para transmitir as informações relativas à sua utilização. Além disso, estas formações permitiram-me abrir o meu leque de conhecimentos o que constitui uma mais valia.

Ademais, a visita frequente de delegados de informação médica, que se deslocam às farmácias a fim de apresentar novos produtos ou de promover produtos já existentes, contribuiu igualmente para a minha familiarização com os produtos/medicamentos.

3.3.2. INTEGRAÇÃO DE NOVOS MEMBROS

Na qualidade de estagiária da FGT pude presenciar a chegada de novas farmacêuticas à equipa. Deste modo, participei na apresentação da organização e do funcionamento da farmácia, bem como na integração de novos membros na equipa, o que me permitiu colocar à prova alguns dos conhecimentos que adquiri durante o estágio.

3.3.3. ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO

Como já foi referido, o estágio permite um contacto com casos reais e, como tal, inclui a dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Estas são situações que implicam a intervenção do farmacêutico, sendo espectável o melhor aconselhamento e os adequados esclarecimentos.

Estas situações deram-me a oportunidade de colocar os conhecimentos adquiridos em prática, bem como começar a conhecer melhor os produtos/MNSRM que estão à minha

disposição para suprir as necessidades dos utentes que procuram os cuidados de um farmacêutico.

Seguem-se três casos práticos que ilustram alguns dos atendimentos que efetuei em contexto real:

1) Desconforto ao urinar:

Uma mulher adulta deslocou-se à farmácia queixando-se de ardor ao urinar e de idas recorrentes à casa-de-banho, suspeitando de ter uma infeção urinária, já que estas eram recorrentes. Pediu-me que lhe cedesse fosfomicina, pois era o que costumava tomar. Após algumas perguntas percebi que os sintomas eram recentes e que, de facto, poderia ser uma infeção urinária. Depois de explicar que para poder dispensar o antibiótico era necessária uma prescrição médica, aconselhei um dispositivo médico constituído por arando vermelho e vitamina C, que impede a adesão das bactérias ao trato urinário e promove a acidificação da urina, criando um ambiente desfavorável à proliferação de bactérias. Assim, se ainda numa fase inicial, é possível controlar a infeção não a deixando progredir. Além disso, sugeri medidas não farmacológicas como a ingestão de grandes quantidades de água para facilitar a expulsão das bactérias e de frutas ácidas para conseguir uma ação sinérgica na diminuição do pH urinário. Por fim, sugeri a utilização de um gel de limpeza íntima com ação calmante e hidratante para melhorar o conforto local.

2) Indução do sono:

Uma mulher adulta solicitou a minha ajuda por ter dificuldade em dormir. No sentido de perceber o real problema efetuei algumas questões que me permitissem saber se a utente tinha problemas em adormecer ou em manter o sono (ou seja, se acordava muitas vezes). As respostas que obtive fizeram-me concluir que ambas as situações estavam presentes o que me levou a aconselhar um suplemento que contém passiflora, papoila da califórnia e melissa com ação calmante aliviando algum *stress* diário, o que a ajudaria a chegar mais relaxada à noite e melatonina, a hormona que é naturalmente produzida pelo organismo com a função de induzir o sono, atuando numa fase inicial, o que permite diminuir o tempo que a utente demora a adormecer, e, além disso, permite prolongar a duração do sono.

Ademais, acrescentei algumas medidas não farmacológicas que fossem de encontro à higiene do sono, como sejam não realizar exercício físico à noite nem executar tarefas que a despertassem, reduzir a ingestão de café evitando bebê-lo à noite, realizar uma atividade mais relaxante antes de ir dormir, como ver televisão, ir para a cama apenas quando sentisse sono eliminando qualquer foco de luz, não acordar tarde e realizar exercício físico durante o dia.

3) Tosse:

Um homem adulto dirigiu-se à farmácia por, há já dois dias, apresentar tosse e dor de garganta. Como sempre, perguntei se a tosse era seca ou se sentia expetoração, a resposta não foi muito clara, contudo antes que pudesse perguntar mais alguma coisa o utente tossiu, o que esclareceu as dúvidas, já que a existência de expetoração era óbvia. Com mais dois dedos de conversa consegui verificar que o senhor era diabético, pelo que a presença de açúcar na formulação não seria aconselhada, contudo não era asmático pelo que os xaropes expetorantes não estavam fora de questão. Optei, portanto, por um xarope com características mucolíticas e expetorantes sem açúcar na composição, carbocisteína, para fluidificar a expetoração e favorecer o movimento do epitélio ciliar, facilitando a sua expulsão.

Para apaziguar a irritação da garganta, cedi umas pastilhas com anti-inflamatório, já que o utente sentia dor ao deglutir, o que provavelmente indica a existência de inflamação nesta zona. Por fim, aconselhei a ingestão de uma considerável quantidade de água ao longo do dia, não só para uma melhor hidratação do organismo, como também para aliviar o desconforto que sentia na garganta.

3.3.4. CONTACTO COM A REALIDADE ATUAL

O estágio é o meio que permite o contacto com o mundo real e com todas as atividades de um farmacêutico comunitário.

Assim, é possível apercebermo-nos da importância não só do atendimento, mas também da organização da farmácia e de todas as atividades de *backoffice* e de gestão. Para tal, contactei com várias tarefas como sejam a receção de encomendas e respetiva arrumação, execução de devoluções, gestão de produtos sem consumo (produtos sem movimentos de entrada e saída há mais de um ano), controlo de prazos de validade, controlo de temperaturas, gestão de psicotrópicos e benzodiazepinas e acerto de *stocks*, além do já referido atendimento ao público.

Além disso, foi-me sugerido integrar a rotação de horários para melhor compreender a vida de um farmacêutico, o que me permitiu contactar com essa realidade.

3.3.5. CONTACTO COM NOMES COMERCIAIS

Ao longo do MICF foi possível conhecer fármacos que são utilizados na profilaxia ou no tratamento de algumas doenças. Contudo, é difícil que nos sejam transmitidos os nomes comerciais, não só porque uma molécula, frequentemente, é representada por mais que uma

marca, como também pelo facto de, no momento em que esses conhecimentos nos são transmitidos, essa não ser a principal informação a reter.

Ao proporcionar o contacto com medicamentos comercializados, o estágio permitiu-me associar as substâncias ativas aos nomes comerciais, principalmente nas tarefas de *backoffice* aquando da receção das encomendas e da sua arrumação nos locais adequados. O facto de, na FGT, os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) sob a forma de comprimidos, que constituem as principais formas farmacêuticas que contêm medicamentos genéricos, estarem organizados pela denominação comum internacional (DCI) foi vantajoso para criar esta associação.

Desta forma, os atendimentos tornaram-se mais fáceis e organizados, pois os utentes muitas vezes pedem os medicamentos de marca, quando na verdade querem levar os genéricos, ou pedem esclarecimentos pelo nome comercial.

3.3.6. SERVIÇOS DIFERENCIADOS

A FGT oferece um conjunto de serviços diferenciados aos seus utentes, desde a medição de parâmetros fisiológicos (como o peso, a altura e a pressão arterial) e bioquímicos (nomeadamente a glicemia, o colesterol total e os triglicéridos), até à disponibilização de consultas de nutrição, psicologia e audição.

No meu estágio pude realizar estas medições e, sobretudo, quando os valores se encontravam fora dos parâmetros normais, ajudar os utentes. Assim, foi necessário perceber se o utente tomava medicação para as patologias a que os indicadores se referem, se a estava a administrar corretamente e se, tendo em conta o doente individualmente, os valores obtidos, mesmo fora dos recomendados, seriam de facto preocupantes.

Após a avaliação dos valores obtidos e da discussão com o utente, tive, ainda, a oportunidade de colocar alguns conhecimentos em prática contribuindo, com medidas farmacológicas e não farmacológicas, para a melhoria das condições de vida do utente.

Assim, considero o contacto com estas atividades uma oportunidade de aprender mais e de exercitar técnicas que, futuramente, poderão vir a ser necessárias.

3.3.7. FARMÁCIA INSERIDA NUM GRUPO

A FGT, como anteriormente referido, insere-se num grupo constituído por várias empresas, o que se apresentou como uma oportunidade no meu estágio, na medida em que pude contactar com uma gestão alargada, não se restringindo apenas à de uma farmácia.

Além disso, pude contactar com mais farmácias para troca de produtos, por exemplo, e com as análises clínicas e os exames de diagnóstico, pois alguns utentes deslocavam-se à farmácia para os obter e, por vezes, pediam esclarecimentos.

3.4. AMEAÇAS

3.4.1. REPETIÇÃO DE TAREFAS

Apesar de considerar importante repetir as tarefas para que sejam mais facilmente apreendidas, a limitação de recursos humanos verificada levou a que algumas tarefas fossem executadas muitas vezes e algumas delas demoradas, após já deter todo o conhecimento a elas referente. A meu ver, tal constitui uma ameaça ao meu estágio, pois sinto que poderia ter investido o meu tempo na aprendizagem de novas atividades ou na apreensão de novos conhecimentos, ou mesmo na execução de tarefas com as quais tive pouco contacto.

3.4.2. DESACREDITAÇÃO DO FARMACÊUTICO

A crescente disponibilização de informação, nem sempre fidedigna, relativa a medicamentos e à saúde em geral acrescida à possibilidade de adquirir MNSRM em locais onde estes não são dispensados por profissionais qualificados e aptos a esclarecer todas as dúvidas a eles referentes, desvaloriza a função do farmacêutico na sociedade e transmite a ideia de que este profissional é dispensável. O doente quando se desloca à farmácia esquece-se que não vai apenas adquirir um produto, mas antes usufruir de um serviço altamente especializado, profissional e de extrema qualidade.

Isto tornou-se uma ameaça ao meu estágio na medida em que os meus atendimentos se viram, muitas vezes, dificultados por utentes que não mostravam confiança no que lhes estava a ser transmitido, ou porque “sabiam perfeitamente o que tinham”, mas na verdade não era bem aquela a situação, ou pelo facto de “com a vizinha ter resultado”, mas a situação ou não era a mesma ou o utente em causa apresentava patologias que não permitiam a administração do produto que pedia, ou até porque o medicamento que queriam “era o único e o mais indicado para a sua situação”, mas existiam outras opções mais viáveis. Além disso, quando se tratava de um atendimento que incluía receita médica, na qual os medicamentos vêm prescritos pela DCI, era conveniente questionar se a preferência era o medicamento de marca ou o genérico. A ideia que, muitas vezes, existe é que os genéricos “não fazem nada” ou que são “farinha” e mesmo depois de explicações detalhadas a fim de desmistificar os genéricos, por vezes, senti que o utente não estava a crer no que lhe dizia.

3.4.3. CONSTANTE ALTERAÇÃO DE PREÇOS

Na mesma linha de pensamento, também as constantes alterações de preços dificultaram os meus atendimentos, constituindo igualmente uma ameaça ao estágio. A constante alteração dos preços dos medicamentos e, principalmente, o surgimento de

genéricos de medicamentos que até à data não os tinham, fez com que o valor do medicamento de marca suportado pelo doente aumentasse. Isto acontece porque o preço de referência utilizado para o cálculo da comparticipação, que é percentual, passa a ser o do quinto genérico mais barato, pelo que o valor absoluto assumido pelo estado decresce. Se tudo isto já é difícil de explicar, não é de estranhar que seja difícil para o doente perceber e que, portanto, faça perguntas, o que levou muitas vezes a atrasos nos atendimentos, por vezes em horas com muito movimento.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Estágio em Farmácia Comunitária mostrou-se uma importante fonte de conhecimentos, não só referentes à componente técnica da atividade farmacêutica, mas também à sua vertente social, nomeadamente ao correto contacto com os utentes e à adequação da linguagem e informações a transmitir a cada um deles individualmente, consoante o seu nível de conhecimento, de forma a prestar o melhor serviço.

Assim, vi cumprida a função curricular do estágio, pois considero que este não deve ser encarado apenas como uma atividade onde podemos colocar à prova os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, mas principalmente como uma unidade curricular, pois, na verdade, é parte integrante do plano de estudos do MICF.

Além de tudo isto, o estágio permite um contacto com o mercado de trabalho atual, o que, por sua vez, traduz a realidade da atividade farmacêutica. Foi-me possível perceber que, infelizmente, apesar da privilegiada posição que o farmacêutico ocupa em relação ao doente, constituindo com frequência o único ponto de contacto com um profissional de saúde, e embora a grande diversidade e quantidade de conhecimentos e a extrema importância dos serviços que presta, é muito desvalorizado na nossa sociedade.

A concretização deste estágio contribui, ainda, para que os futuros farmacêuticos tomem consciência da relevância e da responsabilidade da sua atividade. Algo que, mesmo que nos seja dito vezes sem conta ao longo do curso, só é verdadeira e inteiramente compreendido quando encaramos o doente e o que o preocupa e nos deparamos com uma panóplia de medicamentos ou outros produtos que podem suprir as suas necessidades tendo de optar pelo mais adequado para a situação em causa.

Numa visão retrospectiva, concluo que concretizei adequadamente todas as tarefas que me foram propostas, dentro dos prazos que me foram disponibilizados. O facto de inicialmente a equipa não estar completa deu-me mais autonomia e fez com que me sentisse útil, contribuindo para a execução de atividades necessárias, pelo que me sinto satisfeita com a minha prestação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Diretiva2013/55/UE** - [Em linha] [Consult. 19 ago. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2017/05/Diretiva_2013_55_EU.pdf>.
2. **Estatuto do Medicamento** - [Em linha] [Consult. 19 ago. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/doc9992_29465282759230d567eeeb.pdf?fref=gc>.
3. **Laboratório Tomaz** - [Em linha] [Consult. 19 ago. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://laboratoriotomaz.pt>.
4. **Beatriz Godinho - Análises Clínicas** - [Em linha] [Consult. 19 ago. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.beatrizgodinho.pt/visao-e-missao-25/>.
5. **Polidiagnóstico** - [Em linha] [Consult. 19 ago. 2017]. Disponível em WWW:<URL:www.polidiagnostico.pt/>.
6. **Clínica Luís Loureço** - [Em linha] [Consult. 19 ago. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.polidiagnostico.pt/clinicas/-/clinica-luis-lourenco-4/ >.
7. **Polidiagnóstico Empresas** - [Em linha] [Consult. 19 ago. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.polidiagnosticoempresas.pt>.

Parte II.B.

Relatório de Estágio em Farmacovigilância

Unidade de Farmacovigilância de Setúbal e Santarém

Rita Catarina da Mota Alves

Setembro de 2017



Relatório de Estágio realizado no âmbito da unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Professora Doutora Ana Paula Martins e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

*“Not all hazards can be known
before a drug is marketed”*

Mann RD

Lista de Abreviaturas	61
1. Introdução	62
2. Farmacovigilância.....	62
2.1. Sistema Nacional de Farmacovigilância.....	63
2.2. Unidade de Farmacovigilância de Setúbal e Santarém.....	63
3. Análise SWOT	64
3.1. Pontos Fortes	64
3.1.1. Equipa Multifacetada e Dinâmica.....	64
3.1.2. Fácil Integração.....	65
3.1.3. Plano de Estágio Organizado e Diversidade de Tarefas	65
3.1.4. Domínio de Programas Informáticos	65
3.1.5. Autonomia e Responsabilidade.....	66
3.1.6. Prestação de Contribuições Úteis	66
3.1.7. Plano de Estudos do MICE	67
3.1.8. Capacidade de Pesquisa.....	67
3.2. Pontos Fracos.....	67
3.2.1. Contacto Pontual com o Perito Clínico.....	67
3.2.2. Perspetivas da Farmacovigilância Não Abordadas	68
3.2.3. Ausência de Contacto com o Curso de Farmacovigilância	69
3.2.4. Ausência nas Formações em Hospitais.....	69
3.2.5. Ausência em Atividades de Relevo da UFS.....	69
3.3. Oportunidades	70
3.3.1. Mudança de Região.....	70
3.3.2. Participação em Formações.....	70
3.3.3. Formação na DGRM	70
3.3.4. Participação na Auditoria Interna.....	71
3.3.5. Desenvolvimento de <i>Softskills</i> e Aumento de Conhecimentos	71
3.3.6. Escrita Científica.....	71
3.4. Ameaças	71
3.4.1. Baixa Taxa de Notificação	71
3.4.2. Computador “Lento”.....	72
4. Considerações Finais.....	72
Referências Bibliográficas.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
DGRM	Direção de Gestão do Risco do Medicamento
EMA	“ <i>European Medicines Agency</i> ”
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FFUL	Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa
FV	Farmacovigilância
IF	Indústria Farmacêutica
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
NE	Notificação Espontânea
OMS	Organização Mundial de Saúde
RAM	Reação Adversa ao Medicamento
SGQ	Sistema de Gestão da Qualidade
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SWOT	“ <i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats</i> ”
TAIM	Titulares de Autorização de Introdução no Mercado
TN	Taxa de Notificação
UF	Unidade de Farmacovigilância
UFAA	Unidade de Farmacovigilância do Alentejo e Algarve
UFBI	Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior
UFC	Unidade de Farmacovigilância de Coimbra
UFG	Unidade de Farmacovigilância de Guimarães
UFL	Unidade de Farmacovigilância de Lisboa
UFP	Unidade de Farmacovigilância do Porto
UFS	Unidade de Farmacovigilância de Setúbal e Santarém

I. INTRODUÇÃO

No que ao mercado de trabalho concerne, uma miríade de possibilidades é colocada à disposição de um recém-graduado do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Daqui surge a importância de, ao longo do seu percurso académico, o estudante lutar por conhecer as áreas pelas quais poderá enveredar e desempenhar o seu papel enquanto farmacêutico e, em simultâneo, colocar à prova as suas capacidades. Para tal, é, na minha opinião, fulcral a realização de estágios curriculares e extracurriculares nestes diferentes setores, proporcionando uma oportunidade para averiguar com qual das áreas mais se identifica e para a qual tem maior vocação, o que lhe permitirá orientar o seu futuro de uma forma mais consciente, contribuindo, com certeza, para que se torne um melhor profissional de saúde.

Deste modo, no sentido de alargar o meu portefólio, o meu conhecimento e a minha experiência e porque áreas como a Farmacovigilância e a Farmacoepidemiologia me suscitaram grande interesse durante a minha formação académica, optei pela realização de um estágio na Unidade de Farmacovigilância de Setúbal e Santarém (UFS).

O estágio ao qual o presente relatório se refere foi realizado na UFS, sita na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, que se localiza na Avenida Professor Gama Pinto S/N, 1649-003, Lisboa, e decorreu durante um período de aproximadamente 3 meses, tendo sido iniciado no mês de janeiro de 2017 e finalizado no mês de março do mesmo ano.

Quando optei pela realização deste estágio, pretendi, por um lado, o enriquecimento pessoal e académico, o contacto com novas realidades e, por outro, dar o meu contributo à entidade que me acolheu, prestando auxílio nas tarefas necessárias.

2. FARMACOVIGILÂNCIA

A farmacovigilância (FV) é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como “a ciência e as atividades relacionadas com a deteção, a avaliação, a compreensão e a prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado com medicamentos”¹.

Por um lado, objetiva a prevenção da ocorrência e diminuição da frequência ou da gravidade de reações adversas ao medicamento (RAM) em seres humanos, decorrentes quer da exposição profissional, quer da utilização de medicamentos autorizados, dentro ou fora dos termos da autorização de introdução no mercado (AIM). Por outro lado, procura a promoção da utilização segura e eficaz dos medicamentos, transmitindo atempadamente

informação confiável relativa à segurança dos medicamentos aos doentes, aos profissionais de saúde e ao público em geral ^{1:2}.

2.1. SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA

O risco inerente à utilização do medicamento constitui uma realidade concreta, ilustrada ao longo dos tempos por episódios marcantes como “A Tragédia da Talidomida” nas décadas de 50/60. Com ela cresce a certeza de que é necessária a minimização do risco para que a segurança dos utilizadores de medicamentos seja garantida. A crescente consciência da necessidade da FV, devido às claras limitações apresentadas pelos ensaios clínicos realizados na fase pré-AIM, difundiu-se pela maioria dos países do mundo e culminou com a implementação de Sistemas Nacionais de Farmacovigilância no espaço europeu, responsáveis pela monitorização da segurança dos medicamentos comercializados neste território, tendo Portugal criado as suas próprias estruturas em 1992 ^{3:4}.

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) Português é atualmente coordenado pela Direção de Gestão do Risco do Medicamento (DGRM) do INFARMED, I.P. e tem como objetivos a monitorização da segurança dos medicamentos de uso humano comercializados, a identificação e avaliação dos riscos decorrentes da utilização de medicamentos, a implementação de medidas de minimização de riscos e a comunicação com profissionais de saúde, doentes e cidadãos em geral. Para o exercício da sua atividade o SNF recorre essencialmente à metodologia da notificação espontânea (NE) ⁵.

O SNF integra oito Unidades de Farmacovigilância (UF) desde janeiro de 2017, altura em que viu duplicado este número, para ser atingida uma cobertura mais eficaz de todo o território nacional e assim, reforçar a FV em Portugal (Vide Anexo 3) ^{5:6}.

2.2. UNIDADE DE FARMACOVIGILÂNCIA DE SETÚBAL E SANTARÉM

A Unidade de Farmacovigilância de Setúbal e Santarém, anterior Unidade de Farmacovigilância do Sul, foi criada em janeiro de 2017 e está, desde então, integrada no SNF. Sobre a sua alçada tem os distritos de Setúbal e Santarém, dos quais recebe, processa e avalia as notificações relativas a suspeitas de RAM de uso humano ⁶.

A sua atividade resulta de um contrato de prestação de serviços de FV celebrado entre o INFARMED, I.P. e a Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL), sendo, no entanto, dotada de total autonomia técnica e administrativa ⁶.

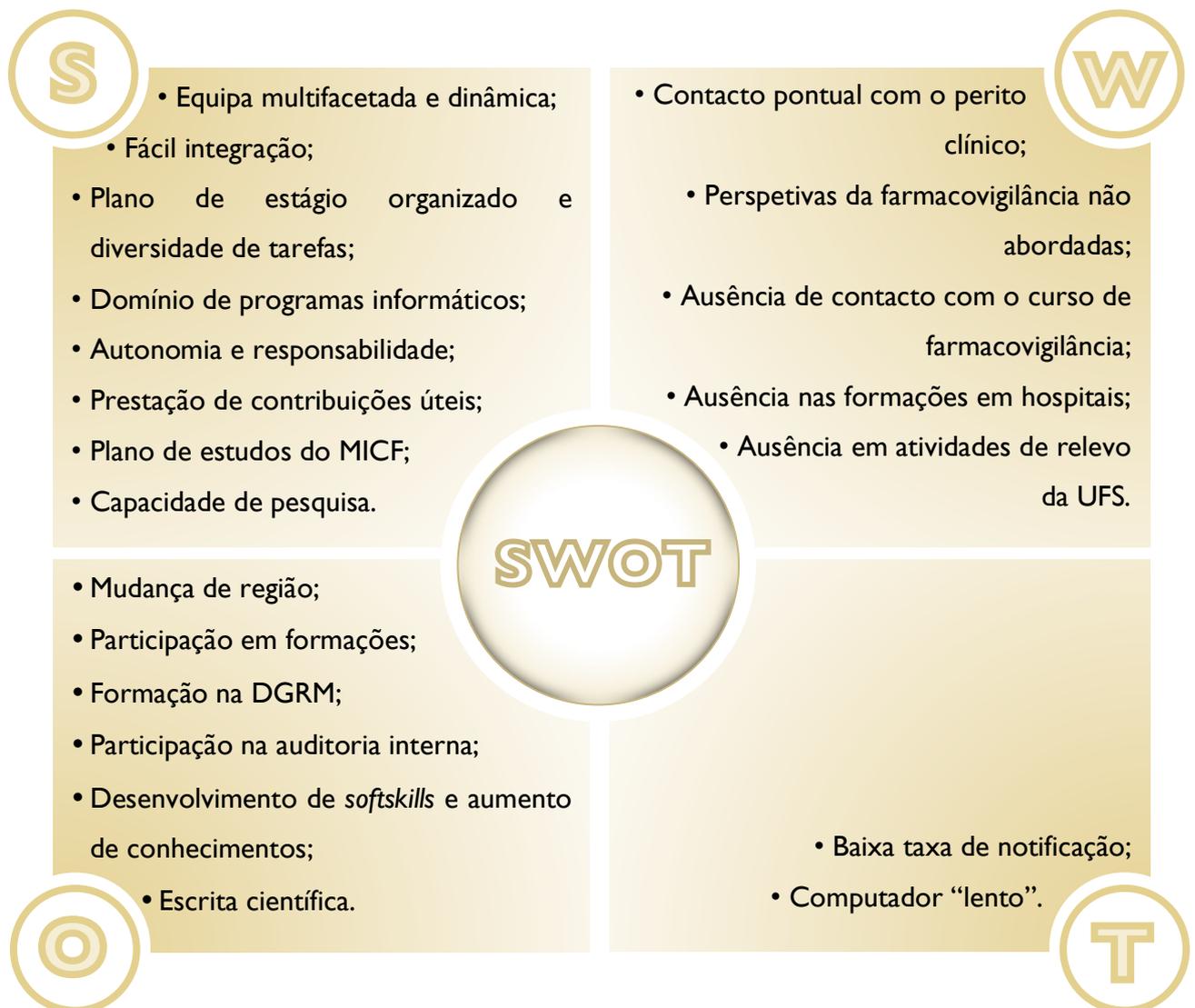
A equipa que constitui a UFS é composta pelo conselho coordenador, pela direção executiva, pelos técnicos de FV, pelo gestor da qualidade, pelos delegados de FV, pelos peritos clínicos, pelo perito de farmacoterapia/farmacologia, pelos peritos de

farmacoepidemiologia, pelo perito da qualidade, pelo técnico de informática e pelos estagiários ⁷.

As suas principais áreas de atividade são a NE, a formação, a divulgação e a investigação (Vide Anexo 4) ⁸.

3. ANÁLISE SWOT

De acordo com o supracitado, o relatório de Estágio Curricular em Farmacovigilância será apresentado sob a forma de uma análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*).



3.1. PONTOS FORTES

3.1.1. EQUIPA MULTIFACETADA E DINÂMICA

A equipa que constitui a UFS é multidisciplinar e conta com a colaboração de diversos profissionais conhecedores de diferentes matérias. O contacto estabelecido com cada elemento permitiu que me fossem transmitidas informações essenciais sobre todo o

funcionamento da UFS, não me limitando apenas à aprendizagem da FV em si, mas sim obtendo uma visão global da unidade e das áreas que envolve. Durante a minha passagem pela UFS usufruí do contacto com médicos e farmacêuticos, peritos nas áreas que se articulam com a atividade na unidade, o que fortaleceu o meu estágio.

Além disso, é uma equipa extraordinariamente dinâmica, sempre com novos projetos em mãos e em idealização, com uma paixão contagiante pela segurança dos medicamentos. Extremamente prestável e preocupada com a minha aprendizagem e sempre disponível para qualquer esclarecimento, mas ao mesmo tempo desafiadora e exigente colocando a fasquia a um nível cada vez mais elevado, testando as minhas capacidades e promovendo o meu crescimento não só a nível profissional, como também pessoal.

A equipa da unidade tornou o meu estágio mais forte, mais proveitoso e mais enriquecedor do que alguma vez pudesse ter idealizado.

3.1.2. FÁCIL INTEGRAÇÃO

Os primeiros dias de estágio foram fundamentais para a minha integração, não só na rotina da equipa e num mundo que, até ali, era apenas teórico, como também na dinâmica de uma entidade prestadora de serviços, com regras e prazos para cumprir.

Para facilitar o meu estágio e para me contextualizar neste novo mundo pude contar com a ajuda das técnicas de FV, que, ao longo das primeiras semanas, me transmitiram, por meio de formações individualizadas, respeitantes à área da FV e ao funcionamento e constituição da UFS, tudo o que precisava de saber e de lembrar para concluir esta fase com sucesso.

Tudo isto contribuiu para a minha fácil integração e para o meu melhor desempenho no estágio.

3.1.3. PLANO DE ESTÁGIO ORGANIZADO E DIVERSIDADE DE TAREFAS

Quando cheguei à UFS tinha à minha espera um plano de estágio dividido em seis fases sequencialmente organizadas e coerentemente estruturadas, com conteúdos/tarefas definidos acompanhados de uma lista de materiais de suporte. Tal permitiu não só que atingisse os objetivos que tinha para cumprir, como também uma mais fácil e rápida compreensão do sistema, contribuindo para a minha melhor performance no estágio e, com isso, para melhores resultados (Vide Anexo 5).

3.1.4. DOMÍNIO DE PROGRAMAS INFORMÁTICOS

Durante o meu estágio foi-me imposta a utilização de programas informáticos dos quais detinha o domínio necessário para a concretização das tarefas que me foram

solicitadas. Isto contribuiu para um melhor desempenho da minha parte e para uma agilização da execução do que me foi pedido.

Além disso, contactei com programas novos que dizem respeito à atividade da FV, nomeadamente o EPI Info para tratamento estatístico e o MedDRA para codificação das RAM reportadas.

À medida que me foram apresentados, percebi que facilmente conseguia utilizá-los e tirar deles o melhor partido para a execução das minhas tarefas. Assim, o domínio de alguns programas não só facilitou a minha adaptação a esta nova realidade, como também permitiu que superasse mais fácil e rapidamente o que me foi proposto.

3.1.5. AUTONOMIA E RESPONSABILIDADE

Não esperava que tanta liberdade me fosse dada logo desde o início do meu estágio, porém esta total autonomia permitiu que realizasse as minhas tarefas de forma mais independente, apesar do apoio prestado sempre que se considerou necessário. Com a autonomia veio também a responsabilidade, o que permitiu não só a rápida aprendizagem dos processos utilizados durante a realização das atividades, como também o crescimento da vontade de concluir cada uma delas com sucesso. Isto, inevitavelmente, repercutiu-se num melhor desempenho e num ganho de confiança da minha parte e, conseqüentemente, em melhores resultados.

3.1.6. PRESTAÇÃO DE CONTRIBUIÇÕES ÚTEIS

No decorrer do estágio tive uma participação ativa no planeamento das atividades da UFS, contribuindo com ideias que conduziram à melhoria do cumprimento dos indicadores contratuais da UFS. Neste contexto, emiti opinião sobre o que poderia ser exposto nas formações ministradas a instituições dos distritos de Setúbal e Santarém e sugeri algumas outras instituições que poderiam ser contactadas no sentido de incrementar a taxa de notificação (TN, nº de notificações/milhão de habitantes/ano). Adicionalmente, sugeri novas atividades que poderiam contribuir positivamente para a potencialização da “nova” UF.

Esta minha participação ativa fez-me sentir útil na reorganização da “nova” unidade, o que por um lado me motivou na realização das minhas tarefas e, por outro, me deu o entusiasmo necessário para querer fazer tudo com a maior celeridade possível, sem contudo desprezar a qualidade. Com isto em mente e para que pudesse fazer o máximo possível, construí bases de dados das quais constam os contactos das novas instituições adstritas à UFS, nomeadamente de universidades sénior e farmácias comunitárias dos distritos de Setúbal e Santarém e procedi à revisão de documentos internos da UFS.

3.1.7. PLANO DE ESTUDOS DO MICF

A unidade curricular de Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia, que integra o plano de estudos do quinto ano do MICF da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) forneceu-me bases essenciais no que respeita ao SNF, às RAM, à NE e à FV no geral, o que facilitou a minha integração na equipa e nas atividades que foram desenvolvidas, contribuindo para o meu melhor desempenho no estágio.

Além disso, a unidade curricular de Gestão e Garantia da Qualidade, que agilizou a execução de todas as tarefas referentes ao SGQ, como a revisão dos documentos da qualidade e auditoria interna referente ao SGQ e aos procedimentos utilizados na UFS.

Finalmente, também as unidades curriculares da área da Farmacologia foram essenciais, por me terem permitido a aquisição de conhecimentos referentes a fármacos, contraindicações, precauções de utilização e RAM.

Em suma, todas as unidades curriculares mencionadas se mostraram fundamentais quer para a minha integração, quer para a conclusão bem-sucedida do meu estágio na UFS, já que a aplicação de conhecimentos desempenhou um papel positivo durante a execução das tarefas propostas.

3.1.8. CAPACIDADE DE PESQUISA

A capacidade de pesquisa adquirida ao longo do curso permitiu que concluísse com mais facilidade e confiança as tarefas propostas, nomeadamente o Guia de RAM Hepáticas, deteção e análise de suspeita de sinal de segurança e a execução de relatórios de imputação de causalidade de NE, com implícita avaliação farmacêutica.

3.2. PONTOS FRACOS

3.2.1. CONTACTO PONTUAL COM O PERITO CLÍNICO

Após a receção das NE dos distritos que se encontram sob sua responsabilidade, a UFS procede ao seu tratamento e avaliação. Numa primeira fase a avaliação tem em conta uma pesquisa bibliográfica refinada e o grau de causalidade é atribuído com base num questionário validado, o algoritmo de Naranjo, e nos critérios de causalidade da introspeção global. Porém, é necessária a posterior avaliação por parte de um médico, o perito clínico que, através do método da introspeção global, emite o seu parecer relativamente à avaliação final do caso, podendo, ou não, estar de acordo com a que é efetuada pelas técnicas de FV da UFS.

Durante o meu estágio, o contacto que estabeleci com o perito clínico foi reduzido, quer pela difícil compatibilidade de horários entre a UFS e o médico, quer pela reduzida TN verificada durante o período do estágio, tendo este sido limitado a duas reuniões.

3.2.2. PERSPETIVAS DA FARMACOVIGILÂNCIA NÃO ABORDADAS

A FV é uma ciência muito abrangente encontrando-se presente quer na autoridade reguladora do medicamento, INFARMED, I.P., na qual se insere a UFS, quer na Indústria Farmacêutica (IF). As tarefas executadas em cada uma são diferentes, bem como o é a perspetiva com que encaram a FV, apesar dos pontos que as unem.

Por um lado, a IF, isto é, os titulares de autorização de introdução no mercado (TAIM), olha para a FV como um meio para obter informações pós-comercialização dos medicamentos dos quais detém AIM, a fim de identificar problemas que da sua utilização advêm, já que os ensaios clínicos não fornecem toda a informação relativa ao medicamento. Ao passo que a autoridade regulamentar tem uma visão mais direcionada para a regulação do que é feito pelos TAIM, preocupando-se sobretudo com a segurança dos utilizadores do medicamento.

Os TAIM têm por obrigação, por exemplo, a elaboração de Relatórios Periódicos de Segurança (RPS), com períodos variáveis, consoante a situação em que se encontram os seus medicamentos, nos quais têm de fazer referência a toda a informação de segurança de que têm conhecimento relativa ao medicamento em questão, inclusivamente a presente na literatura científica. Tal faz com que lidem não só com a NE, como também com a notificação de literatura, realidade com a qual não se contacta nas UF.

Por outro, a DGRM (INFARMED, I.P.), ao dividir-se em diferentes áreas, além do que é realizado nas restantes UF, estabelece contacto com os TAIM e tem sob a sua responsabilidade a gestão de sinais e a gestão de risco (onde se inclui a minimização de risco). Neste contexto, a DGRM está, ainda, em contacto constante com as autoridades nacionais do medicamento dos restantes países europeus e, mesmo, com a agência europeia do medicamento (EMA).

Desta forma, dada a natureza da UFS e apesar do vasto conhecimento que me foi transmitido, nomeadamente relativo à consciencialização da importância da FV, à NE e ao estabelecimento de um raciocínio lógico e coerente no que à associação de eventos adversos a medicamentos diz respeito, não me foi possível contactar com algumas tarefas que são apenas desempenhadas na IF, ou apenas na DGRM, ficando um outro mundo por descobrir.

3.2.3. AUSÊNCIA DE CONTACTO COM O CURSO DE FARMACOVIGILÂNCIA

O curso de FV é um conjunto de sessões de formação ministradas por profissionais competentes e detentores de um enorme conhecimento na área da FV. Esta atividade organizada pela UFS é, normalmente, realizada nos meses de Verão. Desta forma, como o meu estágio teve o seu início em janeiro e o seu término em março, não tive a oportunidade de participar nesta atividade tão enriquecedora.

3.2.4. AUSÊNCIA NAS FORMAÇÕES EM HOSPITAIS

No início do presente ano, as regiões que estão sob responsabilidade da UFS sofreram alterações, assim, esta unidade deixou as regiões do Algarve e do Alentejo e abraçou dois novos distritos, os de Setúbal e Santarém. Isto fez com que a UFS se confrontasse com uma realidade diferente da que detinha anteriormente, nomeadamente no que se refere ao escasso conhecimento e/ou preocupação com a FV, quer por parte dos profissionais de saúde, quer por parte dos cidadãos do novo território. Deste modo, a unidade viu-se obrigada a formá-los e a alertá-los para a extrema importância da FV e, com ela, da NE. Para tal procedeu à realização de formações em universidades sénior, farmácias comunitárias, centros de saúde e hospitais.

Como o meu estágio terminou antes que as formações marcadas para os hospitais tivessem lugar, não pude estar presente, nem contribuir para a realização das mesmas. Apesar da minha participação nas restantes formações, todas elas acabam por ter a sua individualidade, pois cada uma é apresentada num contexto diferente, com realidades diferentes e, por isso, também o que lhes é exposto deve ser adaptado em conformidade.

3.2.5. AUSÊNCIA EM ATIVIDADES DE RELEVO DA UFS

Como parte integrante do SNF, as UF são auditadas pelo INFARMED, I.P autoridade regulamentar do medicamento, no sentido de verificar se cumprem os parâmetros de qualidade e contratuais exigidos, concluindo sobre o correto funcionamento das unidades.

Esta auditoria na UFS decorreu após o término do meu estágio, pelo que não me foi possível estar presente numa atividade importante da UFS, na qual poderia verificar se o trabalho desenvolvido, por mim e pela unidade no geral, estava dentro do perfil desejado.

Ademais, a elaboração do Relatório de Avaliação do Quadrimestre também constitui uma atividade que os três primeiros meses do ano não foram suficientes para abarcar. Este relatório tem de ser enviado ao INFARMED, I.P.. e permite uma avaliação retrospectiva das atividades desenvolvidas na UFS e, assim, a perceção do cumprimento, ou não, com o disposto nas condições contratuais, que devem ser vistas como objetivos a alcançar. Como é

efetuado em maio, o meu estágio não me permitiu participar na sua elaboração, perdendo o contacto com atividades que são, por norma, realizadas na UFS.

3.3. OPORTUNIDADES

3.3.1. MUDANÇA DE REGIÃO

A mudança de região pode, à primeira vista, ser encarada como uma ameaça ao meu estágio, devido à elevada TN verificada nas regiões que pertenciam à anterior UF do Sul e, por isso, ao elevado volume de trabalho. Porém, revelou-se uma oportunidade, já que permitiu a realização de tarefas mais variadas e conferiu uma maior hipótese de contribuir com ideias de atividades que poderiam ser desenvolvidas para aumentar a TN de uma região pouco desperta para a FV, como são os distritos de Setúbal e Santarém.

3.3.2. PARTICIPAÇÃO EM FORMAÇÕES

No sentido de aumentar da TN, durante o meu estágio, a UFS realizou formações direcionadas a profissionais de saúde e cidadãos dos distritos de Setúbal e Santarém, no âmbito da FV, que tiveram lugar em farmácias, centros de saúde e universidades sénior, nas quais tive oportunidade de participar, tanto na realização de uma parte da apresentação, como na sua exposição. Nas instituições de saúde visitadas foi possível o contacto com médicos, enfermeiros e farmacêuticos, com os quais pude debater assuntos que constituem a sua realidade quotidiana, verificando com que facilidade/dificuldade conseguem eles instituir a FV na sua atividade e esclarecendo dúvidas concretas que apresentaram com base em casos reais, o que se revelou uma experiência muito enriquecedora.

Uma outra medida tomada pela UFS para ver crescer a TN e na qual pude participar foi o recrutamento e a formação de delegados de FV, profissionais de saúde que exercem a sua atividade principal em locais de prestação de cuidados de saúde, como sejam as farmácias, os centros de saúde e os hospitais, e que colaboram com as UF no sentido de promover, junto das suas instituições, a divulgação/difusão e a formação/educação sobre a importância da FV e da NE, designadamente através da informação sobre os mecanismos de deteção de RAM e os procedimentos de reporte desta informação.

3.3.3. FORMAÇÃO NA DGRM

Antes de terminar o meu estágio tive a oportunidade de passar um dia na DGRM, passando por áreas da FV com as quais tive pouco, ou mesmo nenhum, contacto durante estágio, nomeadamente a gestão de sinal, a gestão de risco e a receção e processamento das NE provenientes dos TAIM. Tal, proporcionou-me uma oportunidade de conhecer uma

outra vertente da FV, após deter conhecimento suficiente sobre a atividade da UFS. Assim, e apesar de ter tido apenas a duração de um dia, consegui entender melhor o mundo da FV na vertente regulamentar e interligar todas as atividades respeitantes à FV neste ambiente (UFS e DGRM).

3.3.4. PARTICIPAÇÃO NA AUDITORIA INTERNA

A fim de manter o funcionamento da UFS dentro dos padrões de qualidade pretendidos e de preparar a auditoria externa executada anualmente pelo INFARMED, I.P., a UFS realizou auditorias internas. Uma destas objetivou analisar o funcionamento do SGQ e os procedimentos utilizados pela UFS, não só na vertente do tratamento da NE, mas também em todas as restantes atividades que desenvolve. Desta forma, pude participar, enquanto auditora, avaliando os referidos parâmetros, quer devido ao conhecimento que detinha dos mesmos, quer devido ao facto de me apresentar como um elemento externo a esta entidade, já que a auditoria foi realizada em julho, após o término do meu estágio.

3.3.5. DESENVOLVIMENTO DE *SOFTSKILLS* E AUMENTO DE CONHECIMENTOS

A autonomia e responsabilidade que me foram concedidas na realização de uma grande diversidade de tarefas deram-me a oportunidade de aperfeiçoar aptidões como a organização, o espírito crítico e a gestão de tempo. Ademais, as atividades em que participei permitiram o aumento do meu conhecimento nas áreas da FV, da farmacologia e da qualidade.

3.3.6. ESCRITA CIENTÍFICA

O ambiente académico em que a UFS se insere promove a produção científica. Durante o meu estágio surgiu a oportunidade de colaborar com a UFS no desenvolvimento de um trabalho com o objetivo da produção e publicação de um artigo científico.

3.4. AMEAÇAS

3.4.1. BAIXA TAXA DE NOTIFICAÇÃO

Como inicialmente referido, a região de atuação da UFS sofreu alterações no início do ano corrente. Esta mudança não é apenas física, já que a população atual é em tudo diferente da anterior. Menos trabalhada no que se refere à FV e menos desperta para a deteção de RAM, e, talvez por isto, menos notificadora. Assim, a UFS depara-se com uma transição brusca no perfil de notificação, pois foi obrigada a abandonar a região com maior TN a nível nacional, para lhe ser atribuída uma outra com uma das menores taxas.

A diminuição das NE recebidas fez com que o meu contacto com elas fosse menor que o esperado e, por este motivo, não tive oportunidade de contactar com casos que envolvessem problemas de qualidade do medicamento, nem casos provenientes da plataforma ReumaPT (de onde são enviadas NE respeitantes a casos que decorrem em unidades de reumatologia). Além disso, não tive oportunidade de tratar casos duplicados, que até à data ainda tinham alguma expressão, e lidei muito pouco com a geração de suspeitas de sinais de segurança.

Como se pode depreender, este facto constitui uma ameaça ao estágio, já que poderia ter lidado com uma maior variedade de casos e ter tido mais contacto com o processamento e avaliação da NE, o que potenciaría a minha aprendizagem.

3.4.2. COMPUTADOR “LENTO”

O facto de o computador disponibilizado para a execução das tarefas que me foram propostas demorar muito tempo a processar a informação, fez com que o tempo dispensado para cada uma delas fosse maior do que o esperado, apesar de terem sempre sido concluídas dentro do prazo. Desta forma, perdi a oportunidade de levar a cabo outras tarefas que poderiam ter enriquecido o meu estágio.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Numa análise retrospectiva da minha passagem pela UFS, concluo que este estágio não só contribuiu para o meu crescimento pessoal e profissional, como também me permitiu tomar consciência do atual panorama farmacêutico e conhecer o importantíssimo papel deste profissional na proteção dos utilizadores de medicamentos. Este estágio permitiu-me colocar em prática, no mundo farmacêutico real, muitos dos conhecimentos adquiridos ao longo do meu percurso pela FFUC.

Este estágio superou em muito as minhas expectativas, adorei poder estar na UFS e conhecer farmacêuticas tão apaixonadas pela sua profissão e com pensamentos tão certos sobre um dos objetivos últimos do farmacêutico: a proteção do doente. De facto, a FV é um mundo fascinante e de extrema importância.

Os objetivos a que me propus foram cumpridos, superei com sucesso cada desafio que me foi colocado e dei o meu contributo à UFS o que me deixa satisfeita com a minha prestação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Farmacovigilância OMS** - [Em linha] [Consult. 16 jul. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/>.
2. **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)** - [Em linha], atual. 2014. [Consult. 16 jul. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143294.pdf>.
3. CABRITA, José; SOARES, Maria Augusta; MARTINS, Sofia De Oliveira - **Reações Adversas a Medicamentos Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância**. SVIG. (2012).
4. HERDEIRO, Maria Teresa *et al.* - O Sistema Português de Farmacovigilância. 25:4 (2012) 241–249.
5. **Boletim de FV** - [Em linha] [Consult. 16 jul. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.infarmed.pt/documents/15786/1983294/Boletim+de+Farmacovigilância%2C+Volume+21%2C+nº2%2C+fevereiro+de+2017/230b0a35-f78c-4aec-aba4-081b4a5a97a9?version=1.0>.
6. **Apresentação UFS** - [Em linha] [Consult. 16 jul. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.ff.ul.pt/ufs/ufs/apresentacao/>.
7. **Constituição UFS** - [Em linha] [Consult. 16 jul. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.ff.ul.pt/ufs/ufs/apresentacao/>.
8. **Atividades UFS** - [Em linha] [Consult. 16 jul. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.ff.ul.pt/ufs/ufs/funcoes/ >.

Anexos

ANEXO I

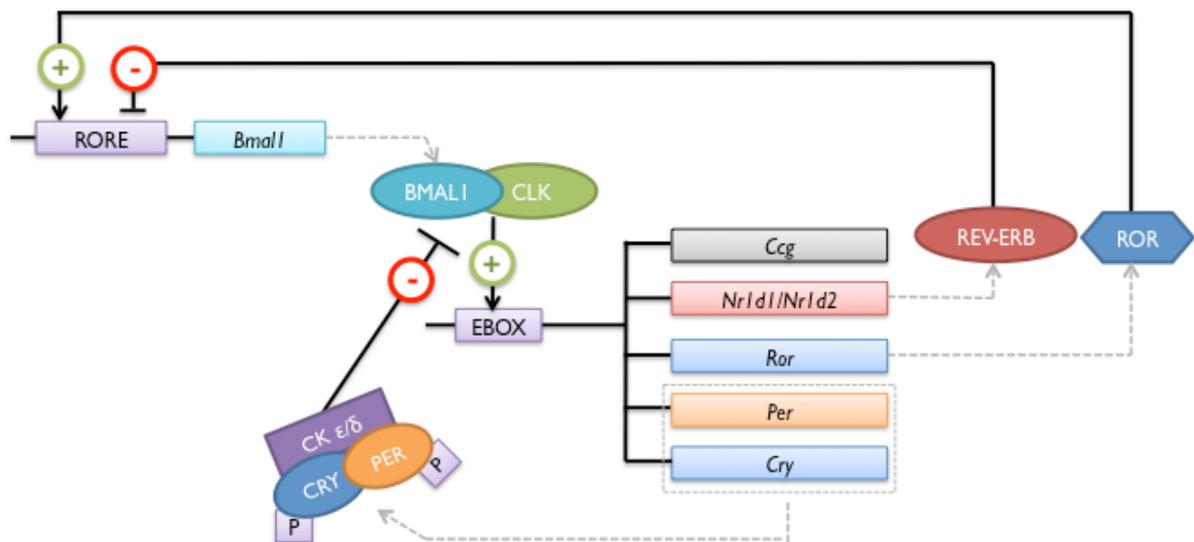


Figura 12 – Representação esquemática do relógios circadiano molecular [Adaptado de ¹²].

ANEXO 2

Caracterização das doenças neurodegenerativas mais prevalentes.

Tabela 2 – Caracterização das doenças neurodegenerativas mais prevalentes ^{31; 32; 42; 43; 44; 45; 46; 47; 48}

	DA	DP	DH
Área Afetada	Inicialmente, no hipocampo, estendendo-se para outras áreas cerebrais	<i>Substantia nigra pars compacta</i>	Corpo estriado (nos gânglios da base)
Mecanismo Fisiopatológico	Esta doença caracteriza-se pela presença de depósitos insolúveis de peptídeo β -amiloide (placas amiloides) em estruturas cerebrais e também de agregados neurofibrilares, como consequência da hiperfosforilação da proteína Tau, que deixa de estabilizar as microfibrilas, culminando na degeneração neuronal.	Acumulação e agregação intracitoplasmática de diversas proteínas nos neurónios dopaminérgicos, principalmente α -sinucleína. Estes agregados, corpos de Lewy, são nocivos às células, resultando na disfunção e morte de neurónios dopaminérgicos, na <i>substantia nigra</i> . Como esta se projeta para o corpo estriado, também aqui diminui a quantidade de dopamina. Estas áreas do cérebro estão envolvidas na coordenação e controlo dos movimentos, o que justifica a sintomatologia. Outros sistemas neurotransmissores podem também estar afetados e são responsáveis pelas manifestações não motoras da DP.	Esta patologia hereditária autossómica dominante resulta de uma mutação no exão I do gene que codifica a huntingtina. Contrariamente ao que se verifica numa situação normal, este gene possui mais que 35 repetições do códon CAG (citosina-adenina-guanina), que codifica a glutamina, o que conduz à produção de uma proteína muito longa. Consequente, formam-se de agregados, tóxicos, que levam às disfunções neuronais.
Sintomatologia	<ul style="list-style-type: none"> • Inicialmente subclínica; • Declínio cognitivo; • Perda de memória; • Degradação de capacidades motoras; • O estágio final é caracterizado por um quadro de demência com falta de autonomia. 	<p>Disfunções motoras, que só se tornam evidentes quando 60 a 80% dos neurónios dopaminérgicos estão disfuncionais:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tremor de repouso; • Bradicinesia; • Rigidez muscular; • Instabilidade postural. <p>Manifestações não-motoras:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Distúrbios do sono; • Dor; • Défice cognitivo; • Depressão. 	<ul style="list-style-type: none"> • Perda progressiva do controlo dos movimentos (disartria e dificuldade em mastigar e deglutir); • Bradicinesia; • Rigidez muscular; • Declínio cognitivo (perda de memória); • Distúrbios psiquiátricos.

ANEXO 3

Área de abrangência de cada UF.



Figura I – Distribuição do território português pelas 8 UF. À UF de Guimarães (UFG) pertencem os distritos de Braga, Bragança, Viana do Castelo e Vila Real. O Porto está sobre a alçada na UF do Porto (UFP). À DGRM estão adstritos os arquipélagos da Madeira e dos Açores e os concelhos de Alenquer, Arruda dos Vinhos, Azambuja, Bombarral, Cadaval, Caldas da Rainha, Lourinhã, Mafra, Óbidos, Peniche, Sobral de Monte Agraço Torres Vedras e Vila Franca de Xira, pertencentes aos distritos de Leiria e Lisboa. Aveiro, Coimbra e os restantes concelhos de Leiria são da responsabilidade UF de Coimbra (UFC), estando a UF de Lisboa (UFL) responsável pelos restantes concelhos de Lisboa. As NE de suspeitas de RAM de Castelo Branco, Guarda e Viseu são processadas pela UF da Beira Interior (UFBI) e as provenientes dos distritos de Setúbal e Santarém pela UF de Setúbal e Santarém (UFS). Por fim, a atenção da UF do Alentejo e Algarve (UFAA) recai sobre os distritos de Portalegre, Évora, Alentejo e Algarve. A UFS tem uma cobertura de 1 304 298 habitantes, ocupando a quinta posição relativamente a este parâmetro ^{5;6}.

ANEXO 4

Principais atividades da UFS.

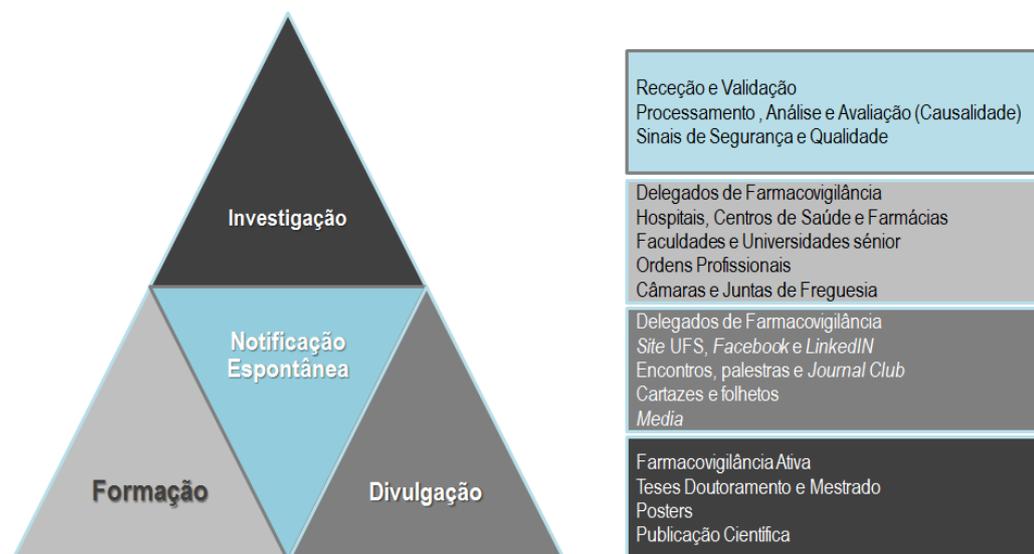


Figura 2 – Principais atividades da UFS. A UFS foca a sua atenção, sobretudo, na receção, tratamento e avaliação de NE, na formação da população pertencente aos distritos que se encontram sob a sua responsabilidade, na investigação na vertente da FV e, ainda, na divulgação da FV e sua importância ⁸.

ANEXO 5

Principais tarefas delineadas no Plano de Estágio.

O plano de estágio contemplou tarefas diversas, das quais se destacam:

- A elaboração do Guia de RAM Hepáticas (um documento realizado em colaboração com a UF do Porto, disponível na *webpage* de cada UF, que pretende fornecer informação fiável, de rápido e simples acesso por parte dos profissionais de saúde, relativa a RAM que envolvem o sistema hepático);
- A preparação de documentos em *Microsoft Powerpoint* para apresentar no âmbito de formações ministradas pela UFS em farmácias, centros de saúde, hospitais, faculdades/escolas de saúde e universidades sénior;
- A revisão do Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ);
- Criação do Procedimento de Farmacovigilância destinado aos hospitais e farmácias comunitárias (um documento simples que refere como detetar facilmente uma RAM e como proceder quando existe suspeita de que esta tenha ocorrido, destacando os efeitos adversos mais relevantes dos fármacos de maior interesse nestes contextos);
- Detecção e elaboração de informação sobre sinais de segurança e qualidade;
- Análise estatística sobre os dados das NE relativas ao período 2007-2016;
- Estudo no âmbito da imputação de causalidade com recurso a dados da UFS (em curso).