



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Beatriz Esquina Marques

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ritmo Circadiano em contexto de Eficácia e Segurança de Medicamentos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Doutora Marília João Rocha, Dr.^ª Maria Helena Amado e da Professora Doutora Cláudia Margarida Gonçalves Cavadas e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Ana Beatriz Esquina Marques

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Ritmo Circadiano em contexto de Eficácia e Segurança de Medicamentos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Doutora Marília João Rocha, Dr.^a Maria Helena Correia Amado 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 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eu, Ana Beatriz Esquina Marques, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014195670, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Ritmo Circadiano em contexto de Eficácia e Segurança de Medicamentos” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 6 de setembro de 2019,

(Ana Beatriz Esquina Marques)

Agradecimentos

Concluído o meu percurso académico, dedico este espaço a todos aqueles que contribuíram para que este projeto se concretizasse.

À Professora Doutora Cláudia Cavadas, orientadora desta monografia, por toda a dedicação, apoio e disponibilidade, sem os quais não teria sido possível realizar este projeto.

À Doutora Marília Rocha, coordenadora do estágio em farmácia hospitalar, por tornar esta experiência ainda mais enriquecedora, pela dedicação e disponibilidade.

A todos os farmacêuticos do CHUC, em especial à Dr.^a Rute Salvador, Dr. Nuno Marques, Dr. Ricardo Grajeia, Dr.^a Sandra Martins, Dr.^a Adelaide Lima, Dr.^a Rosa Baptista, Dr.^a Lourdes Caetano, Dr.^a Marta Nabais e Dr.^a Margarida Cruz, por todos os conhecimentos que me proporcionaram.

À Dr.^a Maria Helena Amado, coordenadora do estágio em farmácia comunitária, por me acolher desde do primeiro dia, pela sua disponibilidade e pela confiança que depositou em mim.

A toda a equipa da Farmácia Luciano & Matos, Dr.^a Andreia Rocha, Dr.^a Mélanie Duarte, Dr.^a Rosa Cunha, Dr.^a Carmen Monteiro, Dr.^a Mónica Casanova, Dr. Gonçalo Lourenço, Dr. Júlio Lopes, Sr. Manuel Rodrigues, Susana Ribeiro, D. Rosa Cortesão e Filipe, por todos os conhecimentos que me proporcionaram, pela disponibilidade em esclarecer qualquer dúvida que surgisse ao longo deste estágio e por me fazerem “sentir em casa” e às minhas colegas de estágio, Cláudia e Catarina, por todos os momentos de amizade, apoio e partilha.

A toda a minha família, em especial aos meus pais, tios e avô, pelo amor com que me educaram, por todos os valores e princípios que me transmitiram, por sempre acreditarem em mim e por me apoiarem ao longo destes cinco anos e aos meus irmãos, João, Inês e Maria, por todos os conselhos e momentos de descontração.

Ao avô Aires, avó Lena e avó Piedade, de quem guardo tanta saudade, um enorme obrigado por toda a força que ainda me dão, sei que estão orgulhosos.

À Margarida e Catarina, amigas e colegas de curso, que foram a minha família em Coimbra, por todos os momentos de amizade, pelos risos e lágrimas e por nunca me deixarem desistir.

Ao Pedro, por todo o amor, apoio e compreensão.

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Abreviaturas	7
Introdução	8
1. Farmácia Hospitalar	9
1.1. Atividade Farmacêutica	9
1.2. Serviços Farmacêuticos	9
2. Análise SWOT	11
2.1. Pontos Fortes	12
2.2. Pontos Fracos	15
2.3. Oportunidades	16
2.4. Ameaças	18
Conclusão	19
Referências Bibliográficas	20

Parte II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas	23
Introdução	24
1. Análise SWOT	25
1.1. Pontos Fortes	26
1.2. Pontos Fracos	30
1.3. Oportunidades	31
1.4. Ameaças	34
Conclusão	35
Referências Bibliográficas	36

Parte III - Ritmo Circadiano em contexto de Eficácia e Segurança de Medicamentos

Abreviaturas	39
Resumo	41
Abstract	42
Introdução	43
1. Ritmo Circadiano	44
1.1. Sincronização do Ritmo Circadiano pelo Relógio Central e Relógios Periféricos	45
1.2. Mecanismos moleculares dos relógios biológicos	49
2. Cronofarmacologia, cronofarmacocinética e cronofarmacodinâmica	51
3. Cronofarmacoterapia	54
3.1. Cronofarmacoterapia nas Doenças Cardiovasculares	55
3.1.1. Hipertensão Arterial	55
3.1.2. Prevenção de Eventos Cardiovasculares	58
3.2. Cronofarmacoterapia na Artrite Reumatoide	59
3.3. Cronofarmacoterapia na Asma	60
Conclusão	62
Referências Bibliográficas	63
Anexos	67

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

**CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de
Coimbra**

Ana Beatriz Esquina Marques

Relatório de Estágio no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
sob orientação da Doutora Marília João Rocha e apresentado à Faculdade de
Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2019

1 2  9 0

UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Abreviaturas

BPF: Boas Práticas de Farmácia

CHUC: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DIDDU: Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

FFUC: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FH: Farmácia Hospitalar

HG: Hospital Geral

HP: Hospital Pediátrico

HUC: Hospital Universitário de Coimbra

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

OF: Ordem dos Farmacêuticos

SF: Serviços Farmacêuticos

SGICM: Sistema de Gestão Integrada no Circuito do Medicamento

SNS: Sistema Nacional de Saúde

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threat*

UMIV: Unidade de Misturas Intravenosas

UPC: Unidade de Preparação de Citotóxicos

Introdução

No âmbito da Unidade Curricular “Estágio Curricular” do 2º semestre do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), com vista à obtenção do grau académico de Mestre em Ciências Farmacêuticas, realizei estágio na área de Farmácia Hospitalar (FH)¹. Este decorreu nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) durante os meses de janeiro e fevereiro de 2019, que correspondeu a um total de 280 horas.

A FH é uma área de especialidade reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos (OF) que abrange todas as atividades inerentes aos medicamentos e produtos de saúde, assim como o aconselhamento aos utentes e outros profissionais de saúde sobre o uso seguro e eficaz dos mesmos.

No decorrer deste estágio tive oportunidade de contactar, direta ou indiretamente, com as diversas unidades funcionais dos SF do Hospital Universitário de Coimbra (HUC), das quais destaco a Farmacotecnia e Controlo Analítico, Distribuição, Cuidados Farmacêuticos e Ensaio Clínicos, setores que integrei durante este período de tempo (**Anexo I**).

Ao longo deste relatório será feita uma breve explicação do que é a atividade farmacêutica e quais as funções dos serviços farmacêuticos bem como uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threat*) que tem como finalidade avaliar os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e ameaças deste estágio.

1. Farmácia Hospitalar

1.1. Atividade Farmacêutica

O exercício da atividade farmacêutica encontra-se regulamentado pelo Decreto-lei nº 48 547, de 27 de agosto de 1968. Segundo o mesmo, “o farmacêutico encontra-se ao serviço da saúde pública” e tem como missão “a inteira dedicação aos doentes, qualquer que seja a categoria ou situação social a que estes pertençam”².

São funções do farmacêutico a preparação, conservação e distribuição de medicamentos ao público, “de acordo com o regime próprio das farmácias, dos laboratórios de produtos farmacêuticos, dos armazéns destinados aos mesmos produtos, dos serviços especializados do Estado e dos serviços farmacêuticos hospitalares.” e a “realização de determinações analíticas em medicamentos, com o fim da sua verificação, e de análises químico-biológicas”².

A sua missão é prestar serviços aos utentes e profissionais de saúde, integrar a gestão dos medicamentos e produtos de saúde nos hospitais, contribuir para otimização da terapêutica e garantir a segurança e qualidade de todos os processos relacionados com o medicamento, tendo sempre em conta a regra dos “7 certos”: “doente certo, medicamento certo, dose certa, via de administração certa, tempo de administração certo, com a informação certa e a documentação certa”³.

1.2. Serviços Farmacêuticos

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares, segundo o Decreto-lei nº44.204, de 22 de fevereiro de 1962, têm por objeto “o conjunto de atividades farmacêuticas, exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados”, que são designadas por “atividades de farmácia hospitalar”. De acordo com o mesmo Decreto-lei, “os serviços farmacêuticos constituem departamentos com autonomia técnica, sem prejuízo de estarem sujeitos à orientação geral dos órgãos da administração, perante os quais respondem pelos resultados do seu exercício.” e a direção dos mesmos é obrigatoriamente assegurada por um farmacêutico⁴.

São funções dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares a seleção e aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos; o aprovisionamento, armazenamento e distribuição dos medicamentos; a produção de medicamentos e nutrição parentérica; a análise de matérias primas e produtos acabados; a participação nos Ensaio Clínicos; a participação em Comissões Técnicas; a Farmácia

Clínica, Farmacocinética, Farmacovigilância e a prestação de Cuidados Farmacêuticos; a Informação de Medicamentos; a colaboração na elaboração de protocolos terapêuticos e o desenvolvimento de ações de formação, entre outras⁵.

No caso particular do CHUC, os SF encontram-se centralizados no piso -2 do edifício central do HUC (sendo que a Radiofarmácia encontra-se no piso -1 no serviço de Medicina Nuclear e a Unidade de Preparação de Citotóxicos no edifício S. Jerónimo) e são constituídos por vários setores: Gestão e Aprovisionamento, Informação de Medicamentos, Farmacotecnia e Controlo Analítico, Distribuição, Ensaios Clínicos, Cuidados Farmacêuticos e Auditoria Interna, estando ainda os farmacêuticos integrados em algumas Comissões Técnicas. No entanto, existem algumas unidades funcionais noutros polos do CHUC, particularmente no Hospital Pediátrico (HP) e Hospital Geral (HG)⁵. **(Figura 1)**

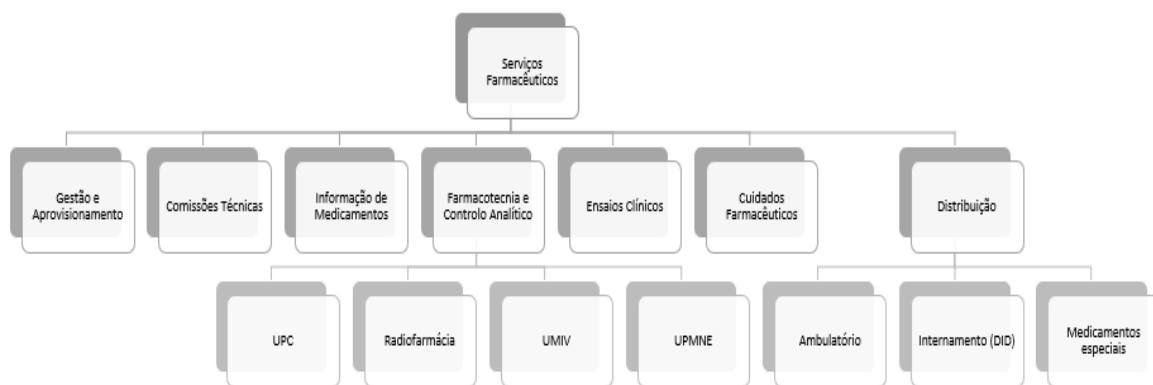


Figura 1: Esquema da organização das unidades funcionais dos serviços farmacêuticos.

2. Análise SWOT

A análise SWOT é um modelo de análise que identifica e avalia os fatores internos como as forças e fraquezas, bem como os fatores externos como oportunidades e ameaças, do objeto em estudo⁶.

Transpondo para o estágio em farmácia hospitalar no CHUC, realizarei uma análise SWOT onde irei enumerar e justificar, utilizando exemplos práticos sempre que possível, os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e as ameaças que surgiram no decorrer do mesmo.

Assim, no esquema seguinte, encontram-se resumidas as conclusões que considero mais relevantes em cada um dos pontos mencionados e que vou desenvolver e justificar ao longo deste relatório de estágio (**Figura 2**).

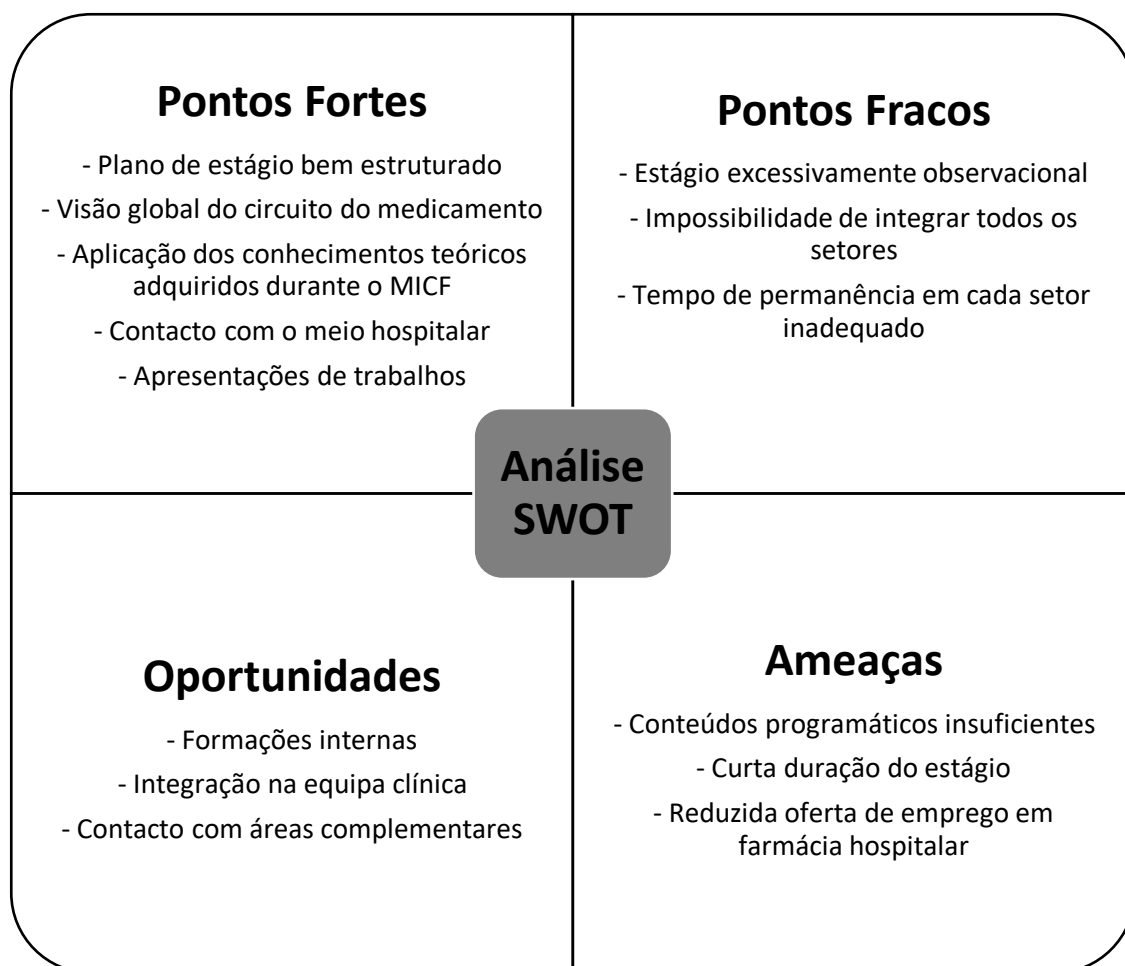


Figura 2: Análise SWOT do estágio realizado nos SF do CHUC, com os principais pontos de reflexão.

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Plano de estágio bem estruturado

No primeiro dia de estágio foi-nos apresentado e explicado no que consistia o nosso plano de estágio: quais eram os objetivos a atingir, a metodologia a seguir, os setores que iríamos integrar e as atividades que teríamos de realizar. Foi-nos fornecido o Caderno do Estagiário que serviria de base de orientação às tarefas a executar; este divide-se nas diversas unidades funcionais dos SF e para cada uma destas áreas encontram-se descritos os objetivos a cumprir, os conhecimentos a adquirir, uma “*check list*” das atividades a realizar e tabelas de registo a preencher durante a nossa permanência nesse setor. Desta forma, facilitou a integração dos estagiários no dia-a-dia dos SF, auxiliando na aquisição e consolidação de conhecimentos e permitindo uma participação mais ativa.

2.1.2. Visão global do circuito do medicamento

Durante o período de estágio tive oportunidade de integrar quatro setores diferentes: Farmacotecnia, Distribuição, Cuidados Farmacêuticos e Ensaaios Clínicos, o que me permitiu adquirir uma visão mais global do circuito que o medicamento percorre no hospital (**Figura 3**)⁵.

Nas duas primeiras semanas de estágio integrei o setor da Farmacotecnia, mais especificamente a Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC), onde pude acompanhar o farmacêutico na cedência em ambulatório dos medicamentos desta unidade, conhecer alguns protocolos de quimioterapia, conhecer a legislação referente a estes fármacos, observar a preparação dos medicamentos estéreis numa unidade que respeita as Boas Práticas de Farmácia (BPF) e a validação das prescrições, sendo esta essencial para que o doente receba o medicamento certo na dose certa⁷.

Na terceira semana estive na Unidade de Preparação de Misturas Intravenosas (UMIV) onde observei a preparação e validação de bolsas de nutrição parentérica, antibióticos e antifúngicos intravenosos e colírios⁷.

Na última semana neste setor participei nas atividades realizadas na Radiofarmácia, onde pude auxiliar o farmacêutico na preparação de radiofármacos e consultar diversos procedimentos de preparação e controlo de qualidade dos mesmos^{8,9}.

Durante o segundo mês de estágio integrei o setor da Distribuição, onde tive oportunidade de observar os diferentes tipos de distribuição. Na distribuição em ambulatório pude auxiliar o farmacêutico na cedência de medicação cedida exclusivamente em FH¹⁰. A distribuição tradicional baseia-se na reposição de stock nos vários serviços do hospital. A distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU) consiste no fornecimento em dose unitária para um doente específico prescrita para um período de 24h (para esta ser possível é necessário proceder-se à reembalagem unitária dos medicamentos *a priori*)¹¹. Por fim a distribuição especial para medicamentos sujeitos a uma legislação específica como é o caso dos hemoderivados e estupefacientes e psicotrópicos, que pelas suas características exigem um controlo mais rigoroso¹². Em todos os tipos de distribuição a validação da prescrição é de extrema importância, pois para que o doente receba o medicamento com a maior segurança é necessário verificar a prescrição individual quanto à posologia, via e frequência de administração, a duração do tratamento e possíveis interações. Durante este período de tempo tive oportunidade de contactar com o Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM), que é a base de todo o circuito do medicamento, pois permite a comunicação entre o médico, farmacêutico e enfermeiro e é através deste que o médico faz a prescrição e o farmacêutico valida a mesma, tendo acesso a todos os dados clínicos do doente. Pude ainda observar o funcionamento da urgência farmacêutica, onde são validadas as prescrições de medicamentos prescritos naquele momento e que têm de ser administrados com a maior brevidade.

Durante as últimas semanas de estágio pude ainda integrar o setor dos Cuidados Farmacêuticos, que envolve tarefas como a monitorização da terapêutica com base na farmacocinética, essencialmente na administração de antibióticos⁵. Por fim, tive também oportunidade de integrar o setor dos Ensaio Clínicos, setor este responsável por coordenar todos os ensaios clínicos realizados no CHUC, assegurando a gestão, controlo e cedência dos medicamentos experimentais. Pude conhecer a legislação a que o medicamento experimental está sujeito, observar o aprovisionamento dos mesmos e sua a cedência aos doentes^{13,14}.

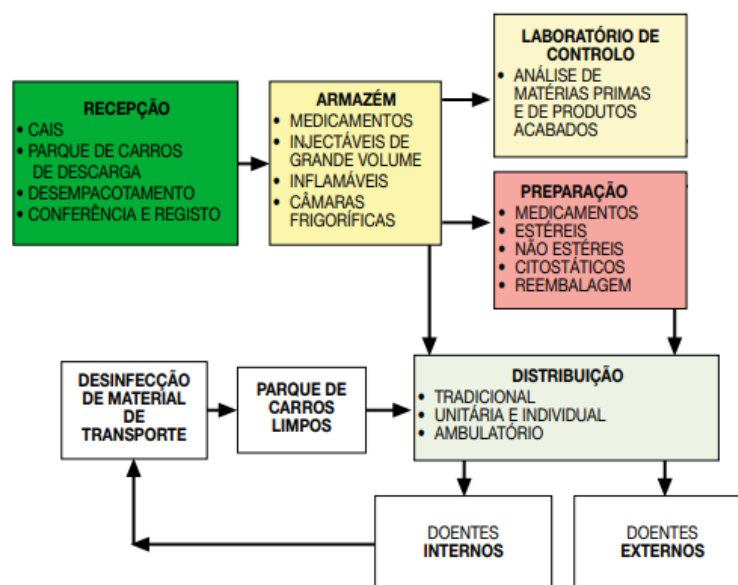


Figura 3: Esquema do circuito do medicamento. (Adaptado de ⁵).

2.1.3. Aplicação dos conhecimentos teóricos adquiridos durante o MICF

O plano curricular do MICF permite que os estudantes adquiram conhecimentos em diversas áreas¹⁵. Este estágio permitiu colocar em prática e consolidar conhecimentos obtidos em várias unidades curriculares, das quais destaco a Farmacologia, Farmácia Galénica, Farmácia Clínica, Farmácia Hospitalar, Bacteriologia e Virologia, bem como me proporcionaram bases para desenvolver novas competências.

2.1.4. Contacto com o meio hospitalar

O contacto com o meio hospitalar e com o Sistema Nacional de Saúde (SNS) foi uma mais valia pois, como futura profissional de saúde, o contacto com farmacêuticos e outros profissionais de saúde foi uma experiência enriquecedora que me proporcionou muitas aprendizagens, independentemente da área em que exercerei a minha profissão.

2.1.5. Apresentações de trabalhos realizados pelos estagiários

Ao longo dos dois meses de estágio realizámos vários trabalhos que apresentámos oralmente aos restantes colegas estagiários e à coordenadora de estágio.

No final do primeiro mês cada estagiário realizou uma breve apresentação sobre os setores que integrou durante esse período de tempo, de forma a que todos pudessemos perceber as atividades que foram realizadas e que iríamos realizar se integrássemos esse setor e adquirir um conhecimento geral sobre os setores que não tínhamos oportunidade de integrar.

Dado que um dos objetivos deste estágio era preencher o caderno do estagiário de modo a consolidar os conhecimentos adquiridos, cada estagiário apresentou as tabelas constantes no mesmo sobre cada um dos setores que integrou. Outro dos objetivos era a realização de um caso clínico (**Anexo II**) durante o período que tempo que estivemos na área da distribuição e apresentá-lo no final do estágio.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Estágio excessivamente observacional

Devido à grande responsabilidade que o farmacêutico hospitalar detém e à necessidade de possuir conhecimentos sobre diversas áreas que nós enquanto estagiários não possuímos, este estágio é na sua globalidade observacional, pois existem poucos procedimentos que possamos realizar autonomamente. No entanto, considero que existiam tarefas para as quais detínhamos competências para executar, sempre com a devida supervisão, o que devido à falta de tempo e/ou disponibilidade dos farmacêuticos não se verificou. Utilizando como exemplo o setor da distribuição, penso que com acompanhamento de um farmacêutico, possuíamos competências para efetuar a cedência de medicamentos em ambulatório e a validação de prescrições.

2.2.2. Impossibilidade de integrar todos os setores

Dada a curta duração do estágio torna-se irrealizável integrar todos os setores dos SF do CHUC. Para esta hipótese se tornar numa realidade o tempo de permanência em cada setor seria muito reduzido, permitindo apenas adquirir um conhecimento

geral. No entanto, de forma a contornar esta problemática, tal como referido anteriormente, findo o primeiro mês de estágio cada estagiário realizou uma breve apresentação sobre os setores que integrou durante esse período de tempo, de forma a que todos pudéssemos adquirir um conhecimento geral dos setores que não tivemos oportunidade de integrar.

2.2.3. Tempo de permanência em cada setor inadequado

Tal como dito anteriormente, os serviços farmacêuticos englobam uma diversidade de setores. Devido a esta diversidade, existem setores que exigem mais ou menos tempo de permanência dada as funções que podemos desempenhar enquanto estagiários. Utilizando como exemplo a semana que estive na UMIV, na minha opinião é um período de tempo excessivo dado que nesta unidade as atividades do farmacêutico passam essencialmente pela validação da prescrição de fármacos aí preparados. Pelo contrário, o período de tempo que estive nos cuidados farmacêuticos foi insuficiente dada a sua importância e complexidade.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Formações internas

De forma a contornar a impossibilidade de integrar todos os setores, foi-nos dada a oportunidade de participar em formações, dadas pelos próprios farmacêuticos do CHUC, com o objetivo de complementar o nosso estágio. Algumas destas formações já faziam parte do nosso plano de estágio, mas outras foram sugeridas pelos próprios estagiários que demonstraram interesse em certas áreas. No primeiro mês de estágio assistimos a uma apresentação sobre o setor dos Ensaio Clínicos, uma vez que o tempo que permanecemos nesse setor foi reduzido. Na mesma semana tivemos também uma apresentação sobre o setor da Farmacotecnia, não só sobre a maneira como se organizava no polo HUC mas também sobre os polos HP e HG, dado que fomos divididos entre o HUC e o HP e portanto não tivemos oportunidade de visitar todos os polos. No dia seguinte atendemos a uma formação sobre o SGICM, de maneira a complementar os nossos conhecimentos sobre este programa uma vez que não tivemos muita autonomia para trabalhar nele. Durante o segundo mês de estágio assistimos a uma aula sobre farmacocinética, cujo objetivo era consolidar as competências adquiridas durante o MICF e facilitar a nossa passagem neste setor,

uma vez que não foi possível permanecer durante muito tempo neste setor. Por fim, comparecemos a uma apresentação sobre o setor de Gestão e Aprovisionamento.

2.3.2. Integração na equipa clínica

Durante a minha passagem no setor da distribuição tive oportunidade de integrar a equipa clínica e visitar o serviço de doenças infecciosas. Desta forma, percebi a importância do farmacêutico nesta equipa, uma vez que é o profissional de saúde especialista do medicamento e portanto é indispensável na mesma. Ao integrar estas visitas, o farmacêutico tem um contacto direto com o doente e está melhor informado sobre o estado de saúde do mesmo, podendo desta forma ter um papel mais ativo dentro desta equipa multidisciplinar, quer no processo de decisão do plano terapêutico quer na validação da prescrição ou na monitorização do doente. No entanto, verifiquei que esta realidade nem sempre se concretiza e que existem serviços do CHUC em que não existe nenhum farmacêutico nestas visitas.

Também durante o tempo que estive no setor da Radiofarmácia tive oportunidade de assistir a uma reunião técnico-científica, que se realiza todas as semanas e onde estão presentes todos os profissionais de saúde daquele serviço. Nestas reuniões é apresentado um tema científico atual relacionado com a área da medicina nuclear e posteriormente é apresentado e debatido um caso clínico.

2.3.3. Contacto com áreas complementares

Durante o período de tempo que estive no setor da Radiofarmácia tive oportunidade de conhecer um novo serviço (uma vez que a Radiofarmácia se encontra fisicamente inserida no serviço de medicina nuclear) e contactar com diferentes profissionais, desde médicos a enfermeiros e técnicos de imagem médica e radiologia. Pude integrar uma equipa multidisciplinar e observar todo o processo de um diagnóstico em medicina nuclear, desde a colheita do sangue do doente, preparação do radiofármaco “in vitro”, administração do radiofármaco, funcionamento de um tomógrafo e a análise de uma tomografia computadorizada até ao diagnóstico final.

2.4. Ameaças

2.4.1. Conteúdos programáticos insuficientes

O plano curricular do MICF da FFUC, apesar de bastante completo e multidisciplinar, encontra-se pouco dirigido para a área da farmácia hospitalar e não nos confere competências suficientes sobre preparação e distribuição de medicamentos em hospitais nem sobre medicamentos de uso exclusivo hospitalar, especialmente sobre ciclos de quimioterapia, fármacos antirretrovirais, anticorpos monoclonais e radiofármacos¹⁵.

2.4.2. Curta duração do estágio

O estágio curricular em farmácia hospitalar com a duração de 280 horas é insuficiente para consolidar os conhecimentos adquiridos. Os serviços farmacêuticos hospitalares são relativamente complexos e são diversas as funções desempenhadas pelos recursos humanos. Como tal, de forma a conseguirmos cimentar estes conhecimentos e desempenhar algumas funções autonomamente seria necessário o período de estágio mais alargado.

2.4.3. Reduzida oferta de emprego em farmácia hospitalar

Devido à reduzida oferta de emprego nesta área, os farmacêuticos hospitalares possuem uma elevada carga de trabalho e encontram-se muito ocupados, o que se reflete no tempo que podem despende para ensinar e acompanhar os estagiários, que muitas vezes é insuficiente. Esta problemática também se reflete no espírito dos recursos humanos, pois a não contratação de novos farmacêuticos leva a que haja pouca receptividade à mudança e a novas perspetivas.

Conclusão

O contacto com a realidade profissional permitiu-me conhecer as funções do farmacêutico hospitalar e a sua importância no meio hospitalar. O farmacêutico integra todo o circuito do medicamento, desde a sua aquisição à administração, e tem um papel essencial na prestação de cuidados ao doente.

Findo este estágio posso concluir que foi uma experiência enriquecedora, tanto a nível profissional e científico como a nível pessoal e que todos os conhecimentos que adquiri serão uma mais valia para o meu futuro enquanto profissional de saúde e farmacêutica.

Referências Bibliográficas

1. Diretiva 2013/55/UE de 20 de novembro do Parlamento Europeu e do Conselho. Jornal Oficial da União Europeia: Série L, nº55 (2013). [Acedido a 25 março de 2019]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&qid=1567730431415&from=PT/>.
2. Decreto-Lei nº 48547 de 27 de agosto do Ministério da Saúde e Assistência – Gabinete do Ministro. Diário do Governo: Série I, nº 202 (1968). [Acedido a 23 de março de 2019]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/265130>.
3. Ordem dos Farmacêuticos - **Manual das Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**. [Acedido a 13 de março de 2019]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpvh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf.
4. Decreto-Lei nº44204 de 2 de fevereiro do Ministério da Saúde e Assistência – Direção-Geral dos Hospitais. Diário da República: Série I, nº 40 (1962). [Acedido a 14 de março de 2019]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/517785>.
5. BROU, M. H. L., FEIO, J. A. L., MESQUITA, E., RIBEIRO, R. M., BRITO, M. C., CRAVO, C., PINHEIRO, E. - **Manual da Farmácia Hospitalar**. Gráfica Maiadouro, março de 2015. [Acedido a 17 de março de 2019]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c?fbclid=IwAR2GnsGdqTEZEUv4dcGdJ4WRzWrysPLPVIMeLn-7OzBbvFUECD2Ri7XCcOo>.
6. GÜREL, E. - **SWOT Analysis: a theoretical review**. The Journal of International Social Research. 10 (2017) 994-1006.
7. Portaria nº 594/2004 de 2 de junho do Ministério da Saúde. Diário da República: Série I-B, nº129 (2004). [Acedido a 15 de março de 2019]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/261875>.
8. Portaria nº 33/2014 de 12 de fevereiro do Ministério da Saúde. Diário da República: Série I, nº 30 (2004). [Acedido a 15 de março de 2019] Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/572586>.
9. OLIVEIRA, R., SANTOS, D. FERREIRA, D., COELHO, P., VEIGA, F. - **Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. 42 (2006) 151-165.
10. INFARMED - **Circular Normativa 01/CD/2012 - Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar**. [Acedido a 23 de fevereiro de 2019].

Disponível na Internet:
<http://www.infarmed.pt/documents/15786/1154797/Procedimentos+de+ced%C3%AAncia+de+medicamentos+no+ambulat%C3%B3rio+hospitalar/f82c9f45-6f63-47c2-900d-1f5dbff74765?version=1.1>.

11. Decreto-Lei nº 15/93 de 22 de janeiro do Ministério da Justiça. Diário da República: Série I-A, nº 18 (1993). [Acedido a 18 de março de 2019]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/585178>.

12. Ordem dos Farmacêuticos - **Norma de Orientação Farmacêutica para a preparação e para a dispensa de medicamentos em quantidade individualizada**. 1ª ed.. 2009 [Acedido a 22 de março de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_de_orientacao_farmacuetica_dispensa_de_medicamentos_em_quantidade_individualizada_na_farmacia_9757410585ab147ae183a3.pdf.

13. Decreto-Lei nº 46/2004 de 19 de agosto da Assembleia da República. Diário da República: Série I-A, nº 195 (2004). [Acedido a 15 de março de 2019]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/480518>.

14. Decreto-lei nº 21/2014 de 16 de abril da Assembleia da República. Diário da República: Série I, nº 75 (2014). [Acedido a 17 de Março de 2019]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/25344024>.

15. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra - **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**. [Acedido a 17 de março de 2019]. Disponível em: <https://apps.uc.pt/courses/PT/course/1172>.

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Luciano & Matos

Ana Beatriz Esquina Marques

Relatório de Estágio no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
sob orientação da Dr.^a Maria Helena Correia Amado e apresentado à Faculdade de
Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2019

1 2  9 0

UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Abreviaturas

DCI: Denominação Comum Internacional

FFUC: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

IMC: Índice de Massa Corporal

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM: Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

PIM: Preparação Individualizada da Medicação

PTS: Programa de Troca de Seringas

PUDI: Pessoas que Utilizam Drogas Injetáveis

SNS: Sistema Nacional de Saúde

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threat*

Introdução

No âmbito da unidade curricular “Estágio Curricular” do 2º semestre do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), e com vista à obtenção do grau académico de Mestre em Ciências Farmacêuticas, realizei estágio na área de Farmácia Comunitária¹. Este decorreu na Farmácia Luciano & Matos, situada em Coimbra, durante os meses de março a junho de 2019, correspondendo a um total de 677 horas.

Dentro do setor farmacêutico, a área da Farmácia Comunitária é a que possui maior visibilidade, não apenas porque concentra a maioria dos farmacêuticos a exercer², mas também pela ampla cobertura das farmácias a nível nacional e consequente proximidade à comunidade, pois em diversos locais tratam-se da única estrutura de saúde presente³. Portanto, o farmacêutico comunitário trata-se de um profissional de saúde altamente qualificado que detém um papel fundamental na saúde pública, tanto na cedência de medicamentos e prestação de serviços farmacêuticos como na promoção da literacia em saúde³.

A Farmácia Luciano & Matos encontra-se em funcionamento desde 1929. A Direção Técnica encontra-se a cargo da Dr.^a Maria Helena Costa Neves Correia Amado. A equipa é constituída por 12 colaboradores, destes 8 farmacêuticos e 2 técnicos auxiliares de farmácia, tratando-se de uma equipa dinâmica e coordenada. Na Farmácia Luciano & Matos é possível encontrar uma variedade de serviços para além da cedência de medicamentos, tais como dispensa de dispositivos médicos, suplementos alimentares, produtos veterinários, produtos de dermocosmética, artigos de puericultura, produtos de saúde e bem-estar, preparação e dispensa de medicamentos manipulados, serviços farmacêuticos como medição de parâmetros bioquímicos, administração de medicamentos e vacinas, serviço de primeira dispensa de dispositivos inalatórios, acompanhamento farmacoterapêutico, revisão da medicação, preparação individualizada da medicação (PIM) e consulta de cessão tabágica e serviços de saúde nomeadamente consultas de nutrição, podologia, pé diabético e dermocosmética⁴.

No presente relatório será redigida uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threat*) que tem como finalidade avaliar os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e ameaças deste estágio.

1. Análise SWOT

A análise SWOT é um modelo de análise que identifica e avalia os fatores internos como as forças e fraquezas, bem como os fatores externos como oportunidades e ameaças do objeto em estudo⁵.

Transpondo para o estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia Luciano & Matos, realizarei uma análise SWOT onde irei enumerar e desenvolver, utilizando exemplos práticos sempre que possível, os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e as ameaças que surgiram no decorrer do mesmo.

Assim, na figura seguinte, encontram-se resumidos os pontos que considero mais relevantes e que vou justificar ao longo deste relatório de estágio (**Figura 1**).

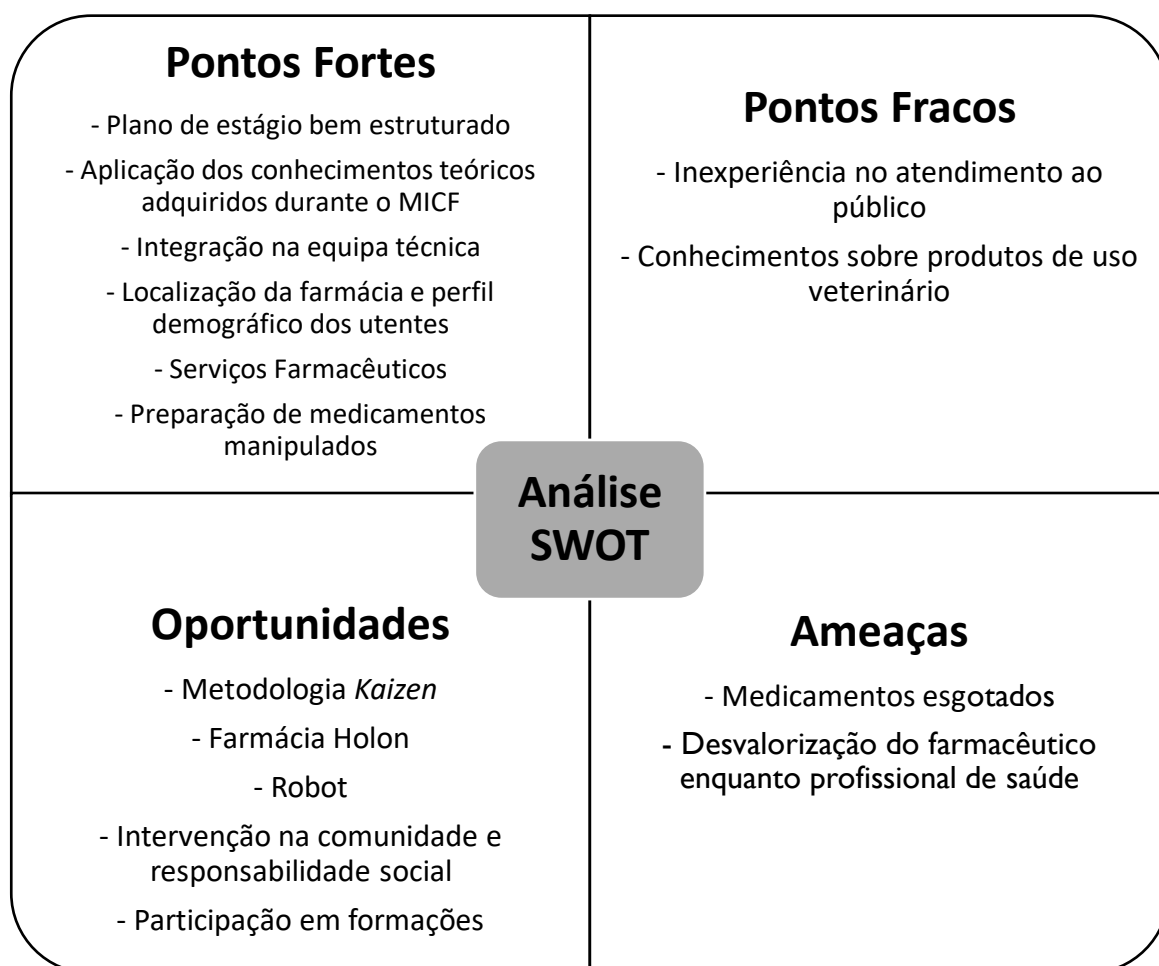


Figura 1: Análise SWOT do estágio realizado na Farmácia Luciano & Matos, com os principais pontos de reflexão.

1.1. Pontos Fortes

1.1.1. Plano de estágio bem estruturado

No primeiro dia de estágio foi-me apresentado o plano de estágio e no que este consistia, quais eram os objetivos a atingir, a metodologia a seguir, os conhecimentos a adquirir e as tarefas que iria executar.

Inicialmente fiquei responsável pela receção de encomendas e armazenamento dos produtos, onde foi realçada a importância da verificação de prazos de validade e cálculo de preços⁶ e onde aprendi a operar com o robot responsável pelo armazenamento de embalagens de medicamentos. Esta tarefa permitiu o primeiro contacto com o programa informático Sifarma 2000[®] e com as embalagens de medicamentos e a organização das mesmas dentro da farmácia, o que posteriormente facilitou o seu reconhecimento durante o atendimento ao público (embalagens armazenadas fora do robot).

Na segunda semana de estágio foram-me transmitidos os conhecimentos necessários à realização da medição de parâmetros bioquímicos, nomeadamente pressão arterial, glicémia, colesterol total e triglicérides, que consistiu na revisão dos fundamentos teóricos relativos a esta temática e das regras de execução prática^{6, 7}. Para além disso, foi-me dada a oportunidade de simular situações reais entre estagiários e elementos da equipa, antes de iniciar o contacto com o público.

Ao longo da terceira semana de estágio pude realizar outras atividades relacionadas com a gestão da farmácia: acompanhei o processo de faturação, que consiste na conferência, correção e envio do receituário às entidades responsáveis, o que me permitiu estabelecer o primeiro contacto com receitas manuais e eletrónicas materializadas e perceber como funciona a prescrição por Denominação Comum Internacional (DCI) e por nome do medicamento, bem como conhecer os regimes de comparticipação e respetivos sistemas e subsistemas de saúde⁸. Também tive oportunidade de auxiliar o farmacêutico no controlo da entrada e saída de medicamentos psicotrópicos, que segundo a norma da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) relativa à dispensa destes medicamentos, é necessário registar os dados do utente, adquirente, médico prescriptor e data da dispensa, sendo que é necessário enviar ao INFARMED, mensalmente e até ao dia 8 do mês seguinte, a listagem do registo de saída dos medicamentos psicotrópicos e cópias das receitas manuais e eletrónicas materializadas⁸.

Durante a quarta semana de estágio, como preparação para iniciar o atendimento ao público, adquiri diversas competências que fui desenvolvendo ao longo de todo o estágio. Primeiramente, aprendi a trabalhar com o módulo de atendimento do Sifarma 2000®, sendo um ponto forte dado que é o software utilizado na maioria das farmácias portuguesas. Para além disto, foram-me transmitidas as normas sobre cedência de medicamentos bem como algumas técnicas de comunicação de forma a realizar um aconselhamento o mais eficaz e eficiente possível⁶. Inicialmente acompanhei os atendimentos realizados pelos elementos da equipa e após alguns dias iniciei o atendimento ao público, sob supervisão de um farmacêutico até possuir competências para realizar esta tarefa autonomamente.

Ao longo do estágio tive oportunidade de observar e auxiliar o farmacêutico na preparação de vários medicamentos manipulados e fui responsável por todo o processo de produção de uma fórmula magistral, com a supervisão do farmacêutico, respeitando as boas práticas de farmácia^{6, 9}.

Na Farmácia Luciano & Matos, os estagiários são gradualmente introduzidos nas diferentes tarefas. Antes de iniciar uma nova tarefa, o responsável pela mesma efetuava uma breve explicação teórica e de seguida supervisionava a sua realização até que possuísse competências para a realizar autonomamente. Adicionalmente, fui recebendo documentação por forma a complementar a aquisição de conhecimentos. Esta organização permitiu que consolidasse a aprendizagem da realização de cada tarefa antes de iniciar a seguinte, facilitando a minha integração como estagiária e possibilitando, posteriormente, a realização das mesmas de forma autónoma.

1.1.2. Aplicação dos conhecimentos teóricos adquiridos durante o MICF

O plano curricular do MICF permite que os estudantes adquiram conhecimentos sobre as mais diversas áreas do medicamento e proporcionam bases para o desenvolvimento de novas competências¹⁰. As qualificações adquiridas ao longo do curso são essenciais no dia-a-dia do farmacêutico comunitário, para que o medicamento certo seja utilizado de forma correta pela pessoa certa. Este estágio permitiu-me consolidar e colocar em prática conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso (**Anexo III**) e os casos práticos realizados em várias unidades curriculares auxiliaram-me na tomada de decisões em vários aconselhamentos prestados.

1.1.3. Integração na equipa técnica

A Farmácia Luciano & Matos possui uma equipa competente, profissional e bem coordenada onde cada colaborador tem diversas tarefas delegadas, de forma a assegurar o bom funcionamento da farmácia. Durante todo o estágio tive oportunidade de observar uma equipa dinâmica e simpática, focada no cliente e disposta a servir a comunidade onde esta se insere.

A simpatia e disponibilidade desta equipa em ensinar-me os procedimentos executados na farmácia, auxiliar-me sempre que necessário e alertar-me para eventuais erros foram determinantes no decorrer do estágio. A facilidade com que me integraram nesta equipa e a confiança que depositaram em mim refletiu-se no meu desempenho, permitindo adquirir uma maior autonomia.

1.1.4. Localização da farmácia e perfil demográfico dos utentes

A Farmácia Luciano & Matos localiza-se na baixa de Coimbra, uma zona histórica de cidade que para além de possuir uma grande densidade populacional, é frequentada por centenas de turistas. Nas suas proximidades existe não só uma grande variedade de serviços, tais como instituições públicas e privadas de saúde, escolas, espaços comerciais e instituições bancárias, o que proporciona ao aumento da afluência de utentes, mas também paragens de autocarros e uma praça de táxis, permitindo que as pessoas que vivem noutras zonas da cidade se dirijam facilmente à farmácia.

Posto isto, a população que frequenta a farmácia é bastante diversificada, o que me permitiu contactar com diversas necessidades. A faixa etária mais assídua corresponde à população mais idosa, mas também são muitas as famílias com crianças e jovens que recorrem aos serviços da farmácia, não só para a dispensa da medicação habitual e/ou pontual, mas também para a aquisição de outros produtos como suplementos alimentares, produtos cosméticos e produtos veterinários. Por outro lado, a farmácia Luciano & Matos é frequentemente procurada por turistas, com necessidades bastante distintas dos utentes habituais, frequentemente com a finalidade de tratamento de situações agudas, através da dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), e aquisição de produtos de dermocosmética. Desta forma, foi possível contactar com variadas situações de aconselhamento.

1.1.5. Serviços Farmacêuticos

Tal como referido anteriormente, a farmácia Luciano & Matos dispõe de diversos serviços farmacêuticos. Ao longo deste estágio tive possibilidade de realizar a medição de parâmetros bioquímicos tais como pressão arterial, glicémia, colesterol total, triglicéridos, peso, altura e índice de massa corporal (IMC). Os resultados destas medições eram registados num cartão que é entregue ao utente, o que permite sua monitorização e conseqüentemente cria oportunidade para realçar a importância da adesão à terapêutica e adoção de um estilo de vida saudável^{6,7}. Durante o estágio pude também observar o farmacêutico na realização da PIM e administração de injetáveis^{11,12}.

O facto de poder observar e realizar estes serviços permitiu-me não só colocar em prática conhecimentos teóricos e adquirir novas competências, mas também compreender a importância dos mesmos para a comunidade onde a farmácia se insere e o papel do farmacêutico na promoção da saúde e prevenção da doença.

1.1.6. Preparação de medicamentos manipulados

De acordo com o Decreto-Lei nº95/2004, de 22 de abril, um medicamento manipulado corresponde a “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”⁹. Atualmente, devido à evolução da indústria farmacêutica existe uma elevada diversidade de formulações no mercado, o que se traduz num decréscimo na preparação de medicamentos manipulados nas farmácias comunitárias. Porém, a farmácia Luciano & Matos dispõe de um laboratório devidamente equipado¹³ e prepara e dispensa uma quantidade considerável de medicamentos manipulados, dispondo de pelo menos um farmacêutico dedicado a essa tarefa.

Tal como referido anteriormente, tive oportunidade de preparar uma fórmula magistral, uma pomada de ácido salicílico a 10% em glicerina e vaselina (**Anexo IV**), com indicação na remoção de calosidades e verrugas, e realizar todos os procedimentos inerentes a este como o preenchimento da ficha de preparação, controlo de qualidade, cálculo do preço e preenchimento do rótulo, tendo por base as boas práticas de farmácia^{13,14}. Esta execução permitiu-me consolidar e colocar em prática em contexto real conhecimentos adquiridos no MICEF, nomeadamente em unidades curriculares como Farmácia Galénica, bem como adquirir novas competências.

1.2. Pontos Fracos

1.2.1. Inexperiência no atendimento ao público

Para a realização de um atendimento eficiente e eficaz, é necessário que o farmacêutico possuía, para além dos conhecimentos científicos, várias competências de comunicação que lhe permitam criar uma relação de empatia e confiança com o utente e assim realizar um aconselhamento esclarecedor, personalizado e que satisfaça as suas necessidades.

Inicialmente senti algumas dificuldades, sobretudo em situações que exigiam um maior número de procedimentos, e a inexperiência no atendimento e o receio de errar foram fatores que em determinadas circunstâncias me levaram a ficar no *back office*. No entanto, no decorrer do estágio, a consolidação e sistematização dos procedimentos inerentes ao processamento de vendas permitiu a realização dos mesmos com maior rapidez, confiança e autonomia. Concomitantemente, a interação com o público permitiu-me melhorar as minhas capacidades de comunicação, sendo clara a minha evolução ao longo do estágio.

1.2.2. Conhecimentos sobre produtos de uso veterinário

O plano curricular do MICF permite aos estudantes a aquisição de competências em diversas áreas, no entanto, considero que os meus conhecimentos no domínio dos produtos de uso veterinários insuficientes. Apesar de na unidade curricular “Preparações de Uso Veterinário” os estudantes terem contacto com esta área, o seu programa centra-se na farmacocinética e formas farmacêuticas¹⁵, o que em contexto real revela-se insuficiente dado a variedade de formulações existentes no mercado com diferentes indicações e as diversas especificações a ter em conta.

Ao longo do estágio senti dificuldades em propor soluções para as solicitações dos utentes e esclarece-los quanto à forma correta de utilização destes produtos, no entanto, toda a equipa se mostrou disponível em auxiliar-me sempre que necessitei, permitindo-me adquirir competências que fui desenvolvendo ao longo do estágio.

1.3. Oportunidades

1.3.1. Metodologia *Kaizen*

O método *Kaizen* (Kai, mudar + Zen, melhor) surgiu em meados do século XX, no Japão, por Massaki Imai e significa “melhoria contínua”. Trata-se de um modelo aplicável em qualquer área e tem como objetivo alcançar vantagens competitivas através da otimização de processos com vista ao aumento a produtividade. Esta filosofia permite que todos os funcionários apresentem ideias de melhoria e resolução de problemas, fomentando o seu envolvimento e a adoção de uma postura proativa¹⁶.

Este modelo encontra-se implementado em diversas farmácias portuguesas, sendo gerido pela Glintt, e funciona em três fases: diagnóstico, projeto e melhoria contínua. Este serviço é desenvolvido por consultores que auxiliam a farmácia na análise da eficiência operacional, na gestão económico-financeira, gestão de recursos humanos e na área comercial¹⁷.

Na Farmácia Luciano & Matos o serviço de consultoria *Kaizen* encontra-se na fase de melhoria contínua. Cerca de duas vezes por semana realizavam-se reuniões rápidas que permitiam uma constante atualização de toda equipa acerca de diversos assuntos bem como a discussão de várias problemáticas e sugestões de resolução e melhoria. Desta forma, a oportunidade de contactar com esta metodologia foi uma mais valia, uma vez que permitiu um maior envolvimento nas atividades da farmácia e desenvolvimento de competências como organização e espírito crítico.

1.3.2. Farmácia Holon

O grupo Holon consiste numa rede de farmácias autónomas presente em vários pontos do país, que partilham a mesma marca, imagem, missão e valores e que acredita num modelo de farmácia inovadora e proativa, com elevado sentido de responsabilidade social¹⁸.

O facto da farmácia Luciano & Matos estar integrada neste grupo permitiu perceber o funcionamento do mesmo e a sua missão: otimizar a forma como as farmácias desenvolvem as atividades diárias e garantir a prestação de um serviço de elevada qualidade totalmente focado no bem-estar do utente¹⁸.

As farmácias Holon disponibilizam, para além dos serviços farmacêuticos, outros serviços de saúde tais como consulta de nutrição, podologia, pé diabético e dermocosmética, que representam uma mais valia pois proporcionam o contacto com outros profissionais de saúde e a partilha de conhecimentos e experiências. Desta

forma, o trabalho em equipa torna-se mais simples, permitindo uma melhor articulação entre estes profissionais que juntos trabalham tendo em vista a melhoria da qualidade de vida dos utentes que recorrem aos seus serviços.

1.3.3. Robot

A Farmácia Luciano & Matos possui um robot cujas funções são a arrumação das embalagens de medicamentos, otimização do espaço de armazenamento e dispensa das mesmas ao colaborador quando solicitado.

Aquando da receção de encomendas, o robot é responsável pela arrumação das caixas de medicamentos, deste modo, o tempo do colaborador é otimizado pois não necessita de arrumar as embalagens nas respetivas gavetas, permitindo-lhe desempenhar outras funções na farmácia.

Durante o atendimento ao público, o robot desempenha um papel fundamental na cedência da embalagem correta, uma vez que o medicamento cedido corresponde ao selecionado no computador, evitando a ocorrência de erros de origem humana (por exemplo, a troca de medicamentos com embalagens semelhantes ou troca de medicamentos com nomes semelhantes), apesar de ser sempre feita uma segunda verificação antes da cedência do medicamento ao utente, garantindo assim que o medicamento certo é cedido ao utente. O robot permite também uma otimização do tempo, evitando perdas de tempo à procura da embalagem pretendida, permitindo um atendimento mais eficiente.

1.3.4. Intervenção na comunidade e responsabilidade social

O papel do farmacêutico comunitário como profissional de saúde não pode passar apenas pelo aconselhamento e cedência de medicamentos e produtos de saúde; cada vez mais as farmácias comunitárias estão empenhadas em disponibilizar serviços de saúde essenciais aos utentes, quer na vertente terapêutica como na vertente preventiva³, e a farmácia Luciano & Matos partilha desta visão.

No decorrer deste estágio tive oportunidade de observar e participar em diversas atividades gratuitas dinamizadas pela farmácia, como o rastreio do cancro colorretal, workshop sobre alimentação saudável e prevenção do cancro colorretal e rastreio de avaliação do risco cardiovascular, cujo objetivo era alertar e consciencializar a comunidade para estas situações, incentivar à adoção de comportamentos mais saudáveis, identificar fatores de risco e referenciar atempadamente para cuidados médicos especializados. A farmácia Luciano & Matos participa também no Programa

de Troca de Seringas (PTS), promovido pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS), cujo objetivo é a prevenção de doenças infecciosas por via sexual e parentérica nas Pessoas que Utilizam Drogas Injetáveis (PUDI) e consiste na distribuição de material esterilizado e recolha do mesmo depois de utilizado.¹⁹ Durante este estágio também tive oportunidade de participar em angariações de fundos, como a Campanha “Dê Troco a Quem Precisa” promovida pelo Projeto ABEM, um programa solidário da Associação Dignidade cuja missão é garantir que todos os portugueses que não têm possibilidades económicas tenham acesso aos medicamentos que precisam²⁰, e a Campanha “Pirilampo Mágico”, promovida pela FENACERCI - Federação Nacional de Cooperativas de Solidariedade Social, com o objetivo de angariar fundos para apoiar pessoas com deficiência mental e carências económicas²¹.

Todas estas atividades permitiram-me compreender a importância da farmácia na comunidade onde se insere, quer na promoção da saúde e prevenção da doença como na consciencialização para problemas sociais.

1.3.5. Participação em formações

Durante este estágio tive oportunidade de participar em várias formações dirigidas por médicos especialistas e farmacêuticos sobre diversos temas: “Distúrbios Capilares: Fisiopatologia e Soluções Terapêutica”, organizada por Cantabria Labs®, “Urgências em Otorrinolaringologia e Olho Vermelho”, dinamizada pelo laboratório Edol®, “Infeções Vaginais”, promovida pelo laboratório Gedeon Richter® e “Proteção Solar”, organizada pela marca Avène® pertencente aos laboratórios Pierre Fabre. Para além destas pude assistir a algumas formações sobre MNSRM e outros produtos ministradas no espaço da farmácia por delegados de informação médica. Estas formações permitiram-me consolidar conhecimentos adquiridos durante o MICF bem como conhecer melhor os produtos destes laboratórios, auxiliando no aconselhamento dos mesmos.

1.4. Ameaças

1.4.1. Medicamentos esgotados

Um dos maiores problemas com que as farmácias se deparam atualmente é a falta de medicamentos. Ao longo deste estágio pude verificar que existem diversos medicamentos de uso crônico que se encontram esgotados durante vários meses, o que para além de provocar descontentamento entre os utentes e comprometer a imagem da farmácia perante os mesmos, coloca em risco a adesão à terapêutica, dado que em diversas situações não é possível alterar o medicamento pois não existe nenhum medicamento similar disponível, o que obriga o utente a marcar uma nova consulta com o médico e alterar a terapêutica, comprometendo a sua eficácia²². Deste modo, esta situação complicou diversos atendimentos pois provocou insatisfação entre os utentes, pondo em causa a confiança dos mesmos no farmacêutico e na farmácia.

1.4.2. Desvalorização do farmacêutico enquanto profissional de saúde

Apesar de ser uma situação relativamente pouco frequente, ao longo do estágio verifiquei que alguns utentes se mostravam reticentes ao aconselhamento feito pelo farmacêutico, não o reconhecendo como um profissional altamente qualificado e considerando a farmácia como um local exclusivamente de cedência de medicamentos. Esta desvalorização do farmacêutico constitui uma limitação em muitos atendimentos, comprometendo a utilização correta do medicamento.

Assim, torna-se essencial que o farmacêutico, e da mesma forma o estagiário, adote uma postura atenta às necessidades de cada utente, de forma a providenciar um aconselhamento eficaz, esclarecedor e personalizado, que transmita confiança aos utentes.

Conclusão

Atendendo a todos os pontos anteriormente referidos, considero a realização do estágio em farmácia comunitária uma experiência essencial, pois não só permite ao estudante consolidar e pôr em práticas os diversos conhecimentos adquiridos durante o MICF como lhe permite adquirir novas competências que apenas advêm da prática.

A sua realização possibilitou o contacto com a realidade profissional, permitindo-me compreender a importância do papel que o farmacêutico comunitário desempenha na sociedade.

Findo este estágio posso concluir que foi uma experiência enriquecedora, tanto a nível profissional e científico como a nível pessoal e que todos os conhecimentos que adquiri serão uma mais valia para o meu futuro enquanto farmacêutica.

Referências Bibliográficas

1. Diretiva 2013/55/UE de 20 de novembro do Parlamento Europeu e do Conselho. Jornal Oficial da União Europeia: Série L, nº55 (2013). [Acedido a 25 março de 2019]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&qid=1567730431415&from=PT/>.
2. Ordem dos Farmacêuticos - **Estudo da empregabilidade: do ensino à profissão farmacêutica**. [Acedido a 5 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Newsletter/Documentos/Apresentacao_Estudo_Empregabilidade_2018_12_Fev_2019_2.pdf.
3. Ordem dos Farmacêuticos. **A Farmácia Comunitária**. [Acedido a de 29 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>.
4. Farmácia Luciano & Matos - **Manual da Qualidade**.
5. GÜREL, E. - **SWOT Analysis: a theoretical review**. The Journal of International Social Research. 10 (2017) 994-1006.
6. SANTOS, H.J., CUNHA, I.N., COELHO, P.V., CRUZ, P., BOTELHO, R., FARIA, G., MARQUES, C. - **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)**. 3ª Edição. Conselho Nacional da Qualidade – Ordem dos Farmacêuticos, 2009.
7. MADEIRA, A., SANTOS, C., SANTOS, M.R., SANTOS, R. - **CheckSaúde Guia Prático**. Lisboa: Associação Nacional das Farmácias, 2005. ISBN: 972-98877-9-9.
8. Portaria nº 284-A/2016 de 4 de novembro do Ministério da Saúde. Diário da República: 1º Suplemento, Série I, nº 212 (2016). [Acedido a 23 de junho de 2019]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/75660778>.
9. Decreto-Lei nº 95/2004 de 22 de abril do Ministério da Saúde. Diário da República: Série I-A, nº95 (2004). [Acedido a 15 de junho de 2019]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/223251>.
10. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**. [Acedido a 5 de março de 2019]. Disponível na Internet: <https://apps.uc.pt/courses/PT/course/1172>.
11. Ordem dos Farmacêuticos - **Norma Geral – Preparação Individualizada da Medicação**. 2018. [Acedido a 20 de maio de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf.

12. Departamento de Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos. **Norma de Orientação Farmacêutica – Administração de Medicamentos Injetáveis**. 1ª Edição. 2009. [Acedido a 27 de junho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_de_orientacao_farmaceutica_administracao_de_medicamentos_injectaveis_7408472695ab147a10b1fb.pdf.
13. Decreto-Lei nº 594/2004 de 2 de junho do Ministério da Saúde. Diário da República: Série I-B, nº129 (2004). [Acedido a 25 de maio de 2019]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/261875>.
14. Centro Tecnológico do Medicamento. Associação Nacional de Farmácias. **Formulário Galénico Português**. 2001.
15. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. **Unidade Curricular – Preparações e Uso Veterinário**. [Acedido a 9 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/25336/20001/2019-2020?common_core=true&type=ram&id=1172.
16. Kaizen Institute. **O que é Kaizen?**. [Acedido a 5 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>.
17. Glintt. **Consultoria de Projeto**. [Acedido a 5 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/BusinessConsulting/Paginas/Consultoria-de-Projeto.aspx>.
18. Farmácias Holon. **Quem somos** [Acedido a 3 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciasholon.pt/quem-somos>.
19. Ministério da Saúde. **Programa Troca de Seringas**. [Acedido a 11 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/09/02/programa-de-troca-de-seringas/>.
20. Programa ABEM. **4ª Campanha “Dê Troco a Quem Precisa”**. [Acedido a 11 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://abem.dignitude.org/4a-campanha-de-troco-a-quem-precisa-2019/>.
21. FENACERCI. **Campanha Pirilampo Mágico 2019**. [Acedido a 11 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.fenacerci.pt/pirilampo-magico/campanha-pirilampo-magico-2019/>.
22. Centro de Estudos e Avaliação do Medicamento. **Impacto da indisponibilidade do medicamento no cidadão e no sistema de saúde**. [Acedido a 16 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/anexo_sem_nome_00005_998298715d19e982314cf.pdf.

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

PARTE III

RITMO CIRCADIANO EM CONTEXTO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS

Ana Beatriz Esquina Marques

Monografia no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas sob a orientação da Professora Doutora Cláudia Margarida Gonçalves Cavadas e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Abreviaturas

ABC: *ATP-binding cassette*

AVP: Arginina vasopressina

BMAL1: *Brain and muscle Arnt-like protein-1*

CCGs: *Clock Controlled Genes*

CLOCK: *Circadian locomotor output cycles kaput*

CREB: Proteína de ligação ao elemento de resposta $Ca^{2+}/cAMP$, do inglês, *Ca²⁺/cAMP response element-binding protein*

CRE: Elemento de resposta $Ca^{2+}/cAMP$, do inglês, *Ca²⁺/cAMP response elements*

Cry: *Cryptochrome*

CYP 450: Citocromo P450

FSR: Fluxo sanguíneo renal

GABA: Ácido γ -aminobutírico

GRP: Peptídeo libertador de gastrina, do inglês, *gastrin-releasing peptide*

GRP-R: Recetor de peptídeo libertador de gastrina, do inglês, *gastrin-releasing peptide receptor*

IL-6: Interleucina-6

NPAS2: *Neuronal PAS domain protein 2*

PA: Pressão arterial

PACAP: Peptídeo ativador de adenil-ciclase pituitária

PARbZip: *Proline-acidic amino acid-rich basic leucine zipper*

Per: *Period*

RDM: Região dorsomedial

REV-ERB: *Nuclear receptor, reverse strand of ERB*

RAA: Eixo renina-angiotensina-aldosterona

RHT: Trato retinohipotalâmico, do inglês, *retinohypothalamic tract*

ROR: *Retinoic acid receptor-related orphan receptor*

RORE: *ROR binding elements*

RVL: Região ventrolateral

SCN: Núcleo supraquiasmático, do inglês, *suprachiasmatic nucleus*

SLC: *Solute carrier transporters*

SNA: Sistema nervoso autônomo

TFG: Taxa de filtração glomerular

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa, do inglês, *tumor necrosis factor alfa*

TTFLs: Ciclos de *feedback* de transcrição-transdução, do inglês, *transcription and translation feedback loops*,

VIP: Peptídeo intestinal vasoativo, do inglês, *vasoactive intestinal peptide*

VPAC2: Recetor do peptídeo intestinal vasoativo, do inglês, *vasoactive intestinal peptide receptor 2*

Resumo

Quase todos os organismos exibem ritmos circadianos nos seus processos biológicos. O relógio central, núcleo supraquiasmático (SCN), recebe estímulos fóticos e integra a informação, gerando sinais para os relógios periféricos presentes em todo o organismo. No entanto, estes relógios periféricos também estão sujeitos a outros estímulos, possuindo a capacidade de oscilar autonomamente. A nível celular, o ritmo circadiano é regulado por mecanismos de transcrição e tradução de genes relógios que interagem entre si, bem como outros genes, regulando os processos fisiológicos celulares.

O conhecimento dos mecanismos celulares que são regulados pelos ritmos biológicos são relevantes para a área da farmacologia, nomeadamente na identificação da variação circadiana da farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) e farmacodinâmica de fármacos. Assim surge o conceito de cronofarmacoterapia, que visa a administração de medicamentos em coordenação com os ritmos circadianos do organismo, de forma a maximizar a sua eficácia e minimizar os seus efeitos adversos. Esta tem especial relevância em patologias cuja sintomatologia apresenta variações previsíveis ao longo do dia, como por exemplo em doenças cardiovasculares, artrite reumatoide ou asma.

A presente monografia tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre as bases fisiológicas, celulares e moleculares do ritmo circadiano e como estas influenciam a farmacologia (farmacocinética e farmacodinâmica) e a eficácia e segurança de fármacos.

Palavras-chave: Ritmo Circadiano, Genes relógio, Cronofarmacologia, Cronofarmacoterapia, Eficácia, Segurança, Fármacos

Abstract

Almost every organism has circadian rhythms in its biological processes. The central clock, suprachiasmatic nucleus (SCN), receives the photic stimuli and integrates information, generating signs to all peripheral clocks throughout the organism. However, these peripheral clocks are also subject to other stimuli, being able to oscillate autonomously. At a cellular level, the circadian rhythm is regulated by mechanisms of transcription and translation of clock genes which interact amongst themselves, as well as with other genes, therefore regulating the cellular physiological processes.

The knowledge of the cellular mechanisms which are regulated by the biological rhythms is relevant to the pharmacology field, namely in identifying the circadian variation of pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism and excretion) and pharmacodynamic in drugs. Hence, the concept of chronopharmacotherapy emerges, with the aim of administering drugs in coordination with the organism circadian rhythms, therefore maximising their efficacy and minimising their side effects. This has special relevance in the pathologies whose symptomatology presents predictable variations throughout the day, as for instance the cardiovascular diseases, rheumatoid arthritis or asthma.

This monograph aims to present a bibliographic review on the physiological, cellular and molecular basis of the circadian rhythm and how these influence pharmacology (pharmacokinetics and pharmacodynamic) and the efficacy and safety of drugs.

Key-words: Circadian rhythm, Clock genes, Chronopharmacology, Chronotherapeutics, Efficacy, Safety, Drugs

Introdução

Quase todos os processos biológicos possuem um ritmo com duração de 24 horas, sendo por isso denominado de ritmo circadiano. O ritmo circadiano desempenha um papel fundamental na fisiologia do organismo e a sua desregulação está associada ao aparecimento ou agravamento de diversas e inúmeras patologias¹.

O relógio central do ritmo circadiano localiza-se no hipotálamo, o núcleo supraquiasmático (SCN), que recebe estímulos fóticos e sincroniza os relógios periféricos presentes em todas as células do organismo^{1,2,3}.

Estudos recentes na compreensão de mecanismos celulares dos ritmos circadianos e a sua influência nos sistemas fisiológicos e nas patologias permitiram compreender melhor como utilizar medicamentos de forma mais eficaz e segura. Neste contexto, surgem assim as áreas da cronofarmacologia e da cronoterapêutica^{2,4}.

A presente monografia tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre o ritmo circadiano e a sua influência na farmacologia e eficácia e segurança de fármacos.

1. Ritmo Circadiano

Quase todos os organismos exibem ritmos nos seus processos biológicos que têm uma duração de aproximadamente 24 horas – o ritmo circadiano (do latim *circa*-aproximadamente e *-diem* dia). Este ritmo circadiano corresponde ao ciclo de dia/noite provocado pela rotação da Terra e surge pela necessidade do organismo de sincronizar as suas atividades biológicas, fisiológicas e comportamentais com o ambiente exterior^{1,3,5}. Processos como a temperatura, pressão arterial, ciclo sono-vigília e produção de hormonas estão intrinsecamente relacionados com o ritmo circadiano (**Figura 1**)¹.

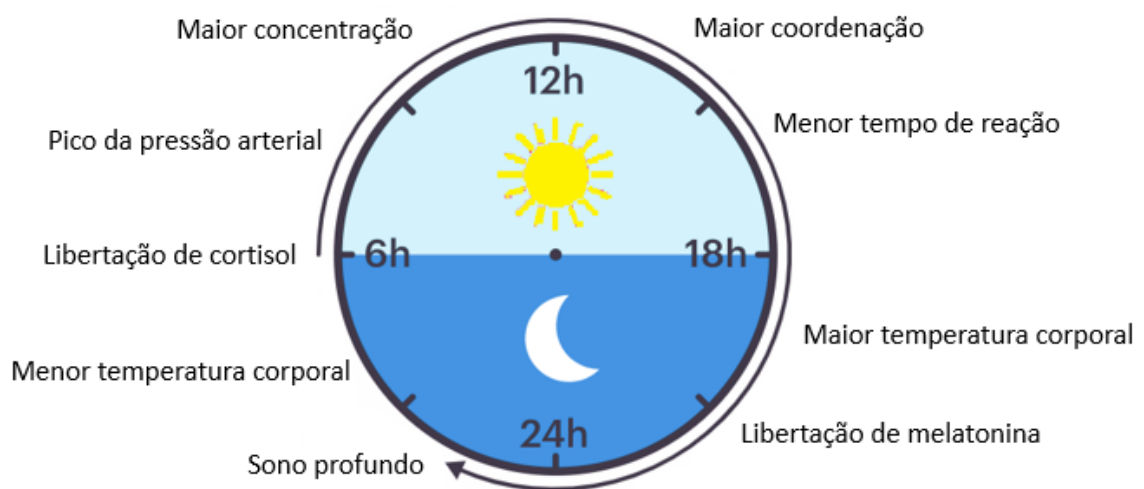


Figura 1: Representação esquemática do ritmo circadiano de alguns processos fisiológicos. Adaptado de ¹.

Os ritmos circadianos, presentes em todas as células, são regulados por fatores endógenos que são sincronizados por estímulos externos, conhecidos por *zeitgebers*, por um fenómeno designado por *entrainment*⁶. Os ciclos de luz/escuridão são o *zeitgeber* mais relevante embora outros fatores como a temperatura, ingestão de alimentos e atividade física também contribuam para a sua regulação³. No entanto, estes ritmos são regulados por mecanismos intrínsecos das células e têm a capacidade de oscilar autonomamente, uma vez que persistem na ausência de sinais externos^{3,5,6,7}.

A sincronização do sistema circadiano é essencial para a manutenção da saúde e bem-estar do organismo. Diversos fatores como patologias, envelhecimento, alterações genéticas, condições anormais de iluminação (em indivíduos que

trabalham por turnos ou que viajam para um local com diferente fuso de horário – “*jet lag*”), horários de ingestão de alimentos alterados e interações sociais podem provocar a desregulação do ritmo circadiano. Consequentemente, diversos estudos têm mostrado que a desregulação do ritmo circadiano está relacionada com o desenvolvimento ou agravamento de diversas patologias, como doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, gastrointestinais, metabólicas, depressão e cancro^{1,2,7,8}.

1.1. Sincronização do Ritmo Circadiano pelo Relógio Central e Relógios Periféricos

O ritmo circadiano encontra-se organizado de forma hierárquica, sendo constituído pelo relógio central e pelos relógios periféricos. O relógio central localiza-se no núcleo supraquiasmático (SCN) do hipotálamo e é sincronizado por ciclos de 24 horas de luz/escuridão através da retina. Este relógio central funciona como “pacemaker” do ritmo circadiano e regula os relógios periféricos presentes nas células e tecidos através da libertação de diversos fatores endógenos^{1,6,7}.

O SCN situa-se no hipotálamo anterior, acima do quiasma ótico, e é maioritariamente constituído por neurónios GABAérgicos, dividindo-se em duas regiões, a região ventrolateral (também designada por “core”) e a região dorsomedial (ou “shell”). Os neurónios da região ventrolateral (RVL) recebem os estímulos luminosos (*inputs*) da retina através do trato retinohipotalâmico (RHT) e produzem principalmente o peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e o peptídeo libertador da gastrina (GRP). A região dorsomedial (RDM) recebe os sinais neuronais da RVL e tem como função principal a produção de arginina vasopressina (AVP), sendo responsável pelo envio de sinais (*outputs*) para células nervosas autónomas e células neuroendócrinas (**Figura 2**)^{3,6,7}.

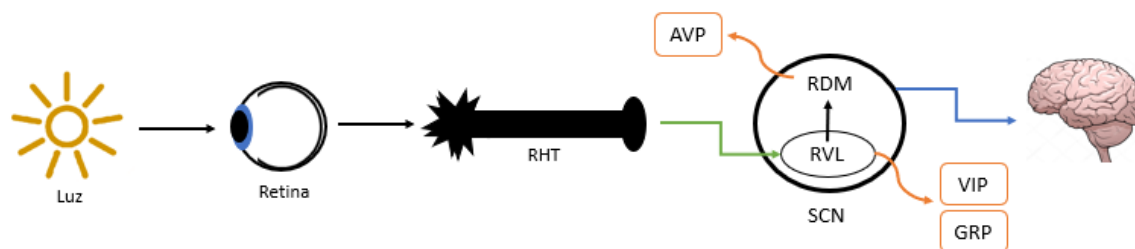


Figura 2: Representação esquemática da transmissão de estímulo luminoso captado pela retina através da via do RHT ao SCN, sincronização do relógio central e transmissão de sinais às células e tecidos periféricos. A seta verde representa os estímulos nervosos (*input*) transmitido ao SCN pelos neurónios da RHT. A seta azul representa os sinais enviados (*output*) às células nervosas e neuroendócrinas dos tecidos periféricos. As setas laranjas representam os neuropeptídeos sintetizados em cada uma das regiões. AVP, arginina vasopressina; GRP, peptídeo libertador de gastrina; RDM, região dorsomedial; RHT, trato retinohipotalâmico; RVL, região ventrolateral; SCN, núcleo supraquiasmático; VIP, polipeptídeo intestinal vasoativo^{3,6,7}.

O SCN é sincronizado pela luz através do RHT: os estímulos luminosos ativam os fotorreceptores presentes na retina que por sua vez ativam as células ganglionares da retina, transmitindo o estímulo nervoso ao SCN por via do RHT. Na RVL as células do RHT libertam o neurotransmissor glutamato, que após ligação aos seus recetores induz o aumento das concentrações de Ca^{2+} intracelular. O Ca^{2+} ativa cinases que promovem a fosforilação da proteína de ligação ao elemento de resposta $\text{Ca}^{2+}/\text{cAMP}$ (CREB). A CREB ativada induz a transcrição por ligação ao elemento de resposta $\text{Ca}^{2+}/\text{cAMP}$ (CRE) dos genes, promovendo a transcrição de genes relógio como os genes *Period* (*Per*). Para além do glutamato, é também libertado o peptídeo ativador de adenil-ciclase pituitária (PACAP), que ativa os recetores PAC1 (*proteasome assembly chaperone 1*), aumentando os efeitos do glutamato (**Figura 3**)^{6,7,9,10,11}.

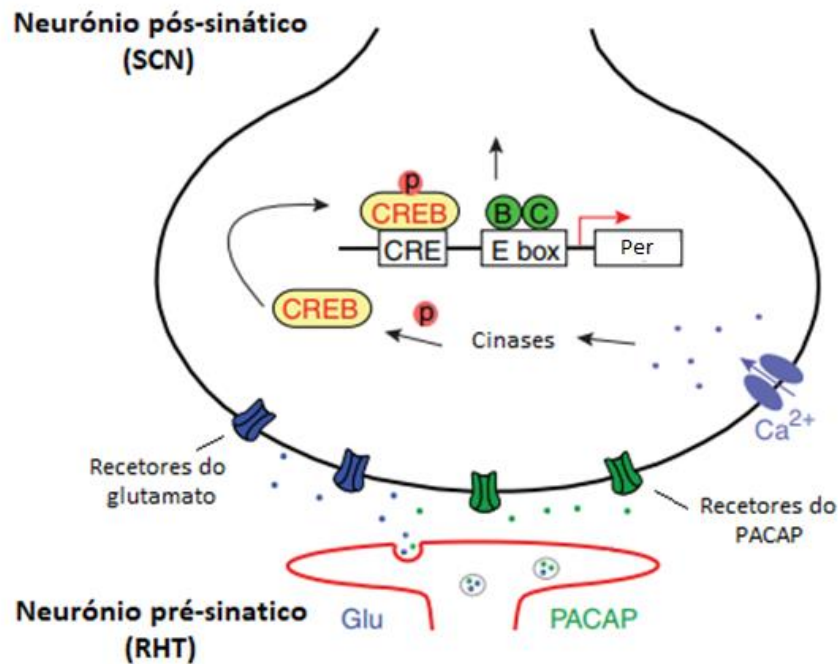


Figura 3: Transmissão do estímulo proveniente do RHT aos neurónios da RVL do SCN e consequente transcrição de genes relógio. CRE, elemento de resposta $Ca^{2+}/cAMP$; CREB, proteína de ligação ao elemento de resposta $Ca^{2+}/cAMP$; Glu, Glutamato; PACAP, peptídeo ativador de adenil-ciclase pituitária; *Per*, gene *Period*; RHT, trato retinohipotalâmico; SCN, núcleo supraquiasmático. Adaptado de ¹⁰.

Os neurónios da RVL comunicam com os neurónios da RDM através de vários neuropeptídeos, como o VIP e GRP. Estes neuropeptídeos ligam-se ao recetor do tipo 2 do peptídeo intestinal vasoativo (VPAC2) e ao recetor de peptídeo libertador de gastrina (GRP-R ou BB2), respetivamente, dos neurónios da RDM, ativando vias de sinalização intracelular, e induzindo a transcrição dos genes *Per*^{7,9}. Portanto, o estímulo luminoso recebido pela RVL sincroniza todo o SCN, permitindo a geração de ritmos para todo o organismo¹¹.

Os relógios periféricos existem em todas as células e consequentemente em todos os tecidos e órgãos do organismo. Deste modo, através de uma rede complexa de mecanismos, o SCN regula de forma direta através de envio de sinais neuronais e neuroendócrinos, ou indireta através de hormonas, o ritmo circadiano dos relógios periféricos e consequentemente os processos biológicos das diferentes estruturas do organismo (**Figura 4**)^{2,6,7,12}.

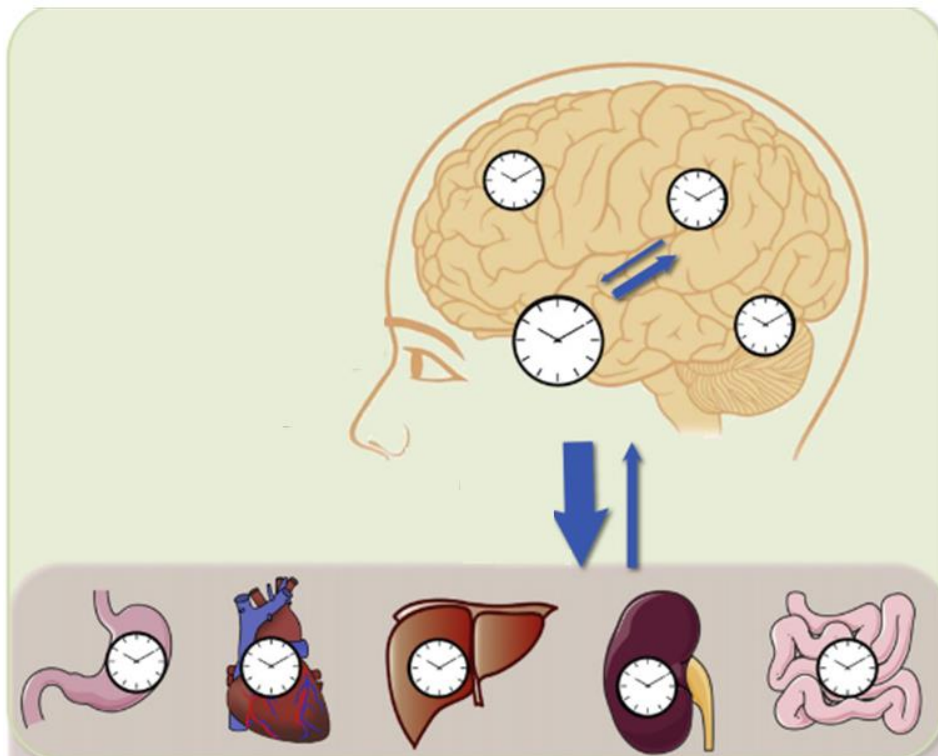


Figura 4: Regulação dos relógios biológicos periféricos pelo relógio central, através de sinais neuronais ou hormonais. Adaptado de ¹².

No entanto, estes relógios também podem ser afetados diretamente por outros estímulos internos e externos como temperatura corporal, ingestão de alimentos, atividade física, etc, possuindo a capacidade de funcionar de forma autónoma^{7,8,11}.

Embora a sincronização de todo o sistema circadiano é essencial para a manutenção da saúde e bem-estar e a sua desregulação estar relacionada com o desenvolvimento de diversas patologias, a capacidade dos relógios periféricos funcionarem autonomamente permite a adaptação sob certas circunstâncias ambientais e fisiológicas^{6,7,13}.

1.2. Mecanismos moleculares dos relógios biológicos

Os relógios moleculares estão presentes em todas as células. Estes relógios são regulados por diversos componentes que constituem os ciclos de *feedback* de transcrição-transdução (TTFLs). De um modo geral, este mecanismo é composto por fatores de transcrição que ativam os genes relógio, resultando na produção de proteínas que, posteriormente através de mecanismos de *feedback* negativo, inibem a transcrição dos mesmos. A instabilidade destas proteínas garante que esta inibição seja curta, permitindo que um novo ciclo comece, assegurando a ritmicidade intrínseca de cada célula¹⁴. Este mecanismo influencia também a expressão de outros genes (*clock controlled genes*, CCGs), regulando assim diversos processos celulares^{7,8,11}.

Os fatores de transcrição CLOCK (*circadian locomotor output cycles kaput*) ou NPAS2 (*neuronal PAS domain protein*) dimerizam com BMAL1 (*brain and muscle Arnt-like protein-1*) ligam-se aos elementos promotores *E-box* (5'-CACGTG-3') induzindo a transcrição de genes relógios dos quais se destacam os genes *Cry 1-2* (*Cryptochrome*) e *Per 1-3*. Após tradução formam-se as proteínas instáveis *Cry* e *Per* que se acumulam no citoplasma e formam complexos que migram para o núcleo, inibindo os heterodímeros BMAL1-CLOCK/NPAS2 e conseqüentemente a transcrição destes genes (**Figura 5**)^{2,13,14}.

Existe ainda um mecanismo secundário mediado pelos fatores de transcrição ROR (*retinoic acid receptor-related orphan receptor*, RORa, RORb, RORc) e REV-Erb (*nuclear receptor reverse strand of ERB*, REV-Erb α , REV-Erb β), que competem pelo mesmo local de ligação – o elemento RORE (*ROR binding elements*). Os heterodímeros BMAL1-CLOCK regulam a expressão de REV-Erb que por sua vez inibe a expressão de BMAL1 e CLOCK ao ligar-se a RORE. Pelo contrário, o ROR induz a expressão de BMAL1 ao ligar-se ao mesmo elemento^{2,3,13,15}.

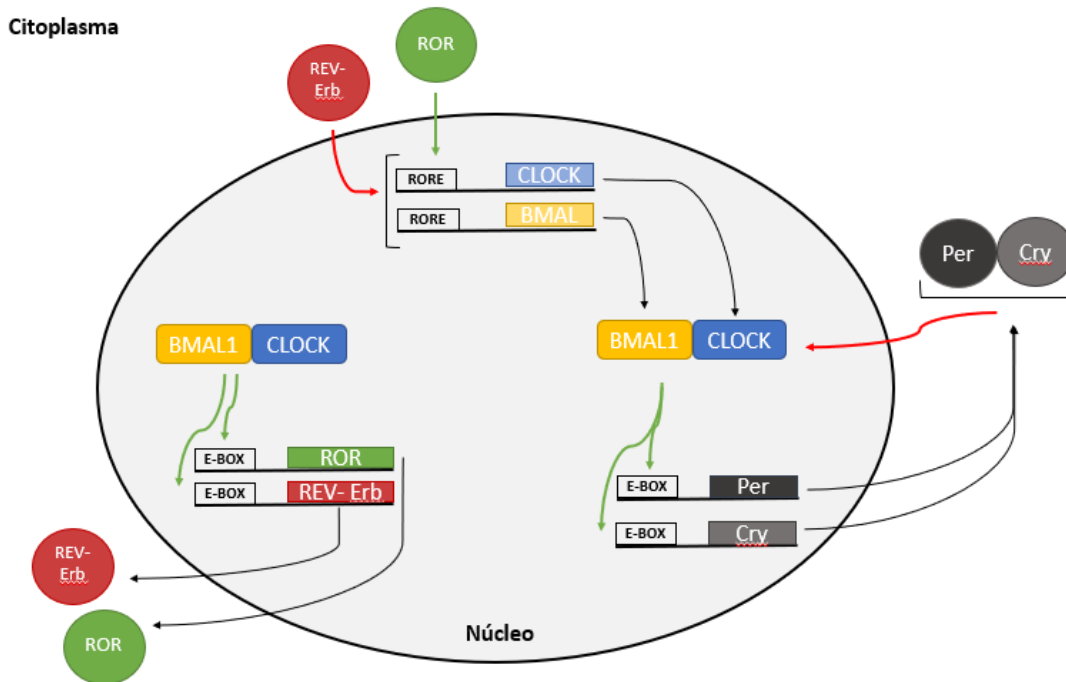


Figura 5: Esquema representativo da interação entre os genes relógio. As setas a verde representam a indução da transcrição dos genes relógio e a vermelho a inibição da transcrição. Os heterodímeros BMAL1-CLOCK interagem com elementos promotores E-box dos genes Per e Cry, promovendo a sua transcrição. No citoplasma, estas formam um complexo e ao regressarem ao núcleo inibem o complexo BMAL1-CLOCK. Adicionalmente, o complexo BMAL1-CLOCK também interage com o elemento promotor E-box genes ROR e REV-Erb, produzindo fatores de transcrição que, respetivamente, induzem ou inibem a expressão de BMAL1 e CLOCK. BMAL1, *brain and muscle Arnt-like protein-1*; CLOCK, *circadian locomotor output cycles kaput*; Cry, *Cryptochrome*; NPAS2, *neuronal PAS domain protein*; Per, *Period*; REV-Erb, *nuclear receptor reverse strand of ERB*; ROR, *retinoic acid receptor-related orphan receptor*^{2,3,13,15}.

Para que se inicie um novo ciclo é necessário que os fatores de transcrição possam atuar novamente, promovendo a transcrição dos genes relógio. Assim, as proteínas Per e Cry são degradados pelo proteossoma após fosforilação pela CKIε (caseína cinase Iε) e FBXL3 (*F-Box and leucine rich repeat protein 3*), respetivamente, seguida de ubiquitinação^{1,15}.

Adicionalmente, existem diversos fatores que auxiliam a regulação dos genes relógio: proteínas cinases que fosforilam as proteínas e modificam a sua atividade, proteínas que alteram as histonas através de reações de fosforilação, acetilação e desacetilação, proteínas reguladoras que regulam a estrutura da cromatina e conseqüentemente a transcrição de genes e proteínas que se ligam ao RNA e ativam ou inibem a tradução².

Estes mecanismos interligados tornam possível ciclos de 24 horas de transcrição e expressão de genes relógio, conduzindo a alterações rítmicas nas células, tecidos e órgãos do organismo, permitindo o equilíbrio das funções fisiológicas do organismo^{2,14}.

2. Cronofarmacologia, cronofarmacocinética e cronofarmacodinâmica

O ritmo circadiano tem impacto, não apenas na fisiologia, comportamento e patologia mas também nos efeitos farmacológicos de medicamentos e resultados das terapêuticas^{8,16}. Dado que diversas funções celulares são reguladas pelo ritmo circadiano, é inevitável que este também tenha relevância na farmacocinética e farmacodinâmica de muitos fármacos, sendo, portanto, um fator importante a ter em consideração no desenvolvimento de regimes de posologia e na avaliação da eficácia e segurança de medicamentos^{8,14}. No entanto, os mecanismos moleculares pelos quais o ritmo circadiano regula estes processos ainda não estão totalmente esclarecidos⁸.

A cronofarmacologia é definida como o estudo da influência do ritmo circadiano na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos^{4,8,17,18}.

A cronofarmacocinética descreve a influência dos ritmos biológicos nos processos envolvidos na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de medicamentos (**Figura 6**)^{14,17,18,19,20}.

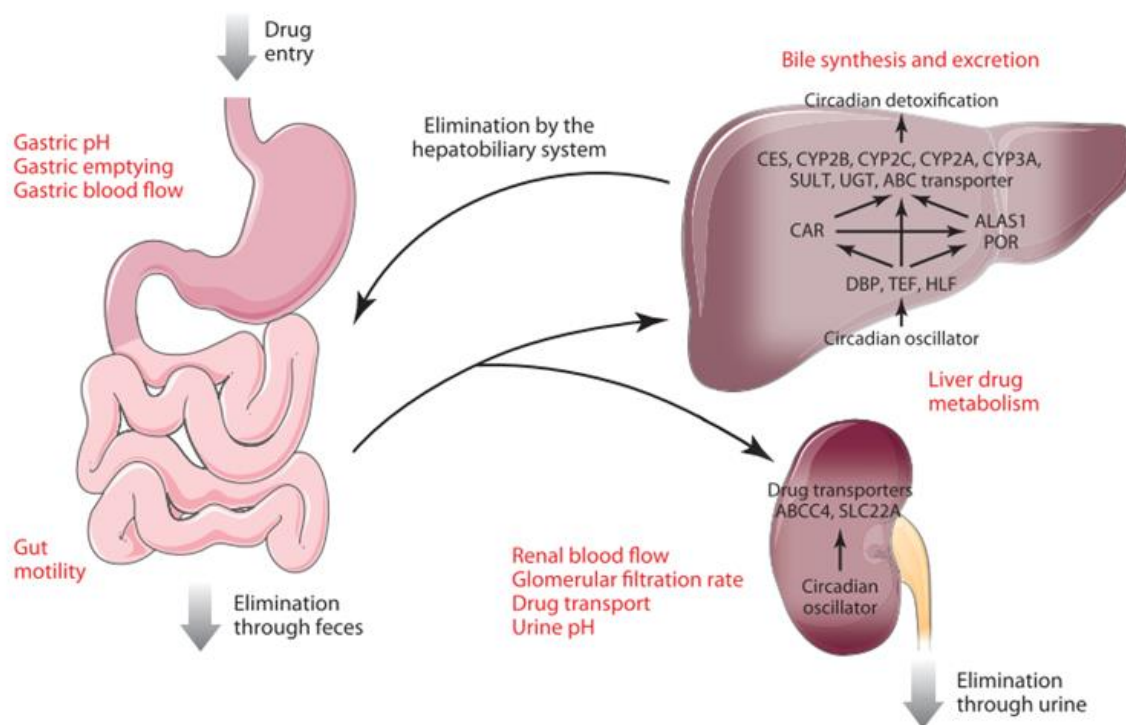


Figura 6: Influência do ritmo circadiano da farmacocinética de fármacos. A vermelho encontram-se os fatores que influenciam a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos. ABC, *ATP-binding cassette*; ALAS, *aminolevulinic acid synthase*; CAR, *constitutive androstane receptor*; CYP, *cytochrome P450*; DBP, *D-albumin binding protein*; HLF, *hepatic leukemia factor*; POR, *P450 oxidoreductase*; SLC, *solute carrier family*; SULT, *sulfotransferase*; TEF, *thyrotrophic embryonic factor*; UGT, *UDP-glucuronosyltransferase*. Adaptado de ¹⁴.

As alterações provocadas pelo ritmo circadiano do pH gastrointestinal podem afetar a solubilidade e ionização de fármacos e consequentemente o seu transporte e difusão^{4,19,20}. Para além disto, o esvaziamento gástrico após refeição e a motilidade gastrointestinal ocorrem com maior velocidade durante o dia, aumentando assim a absorção de fármacos durante este período^{14,17,20}.

A regulação do fluxo sanguíneo depende de diversos fatores e é influenciado pelo ritmo circadiano. O aumento do fluxo sanguíneo durante o dia e a diminuição durante a noite contribui também para diferenças na distribuição dos fármacos^{14,17,20}.

As oscilações circadianas no fluxo sanguíneo hepático e atividade enzimática pode alterar significativamente a biotransformação de fármacos^{17,18,19}.

A metabolização consiste em várias etapas onde três grupos de proteínas desempenham funções diferentes. As proteínas da fase I ativam ou inibem fármacos através das enzimas oxidase, redutase e hidroxilase no citocromo P450 (CYP 450)^{2,14}. As proteínas de fase II atuam através de reações de conjugação de forma a aumentar a solubilidade dos fármacos, por ação de sulfotransferases, UDP-glucuronosiltransferases, glutatona S-transferases e N-acetiltransferases, facilitando a sua excreção^{2,14,19}. As proteínas de fase III realizam o transporte ativo de fármacos, os transportadores ABC (*ATP-binding cassette*) realizam o seu efluxo enquanto que os transportadores SLC (*solute carrier transporters*) medeiam o influxo¹⁴. A expressão destas proteínas é regulada através de fatores de transcrição, PARbZip (*proline-acidic amino acid-rich basic leucine zipper*), e sua expressão é controlada pelos genes relógio^{18,21}.

Embora a maioria dos fármacos seja eliminada pelos rins através da urina, alguns são excretados pelo sistema hepatobiliar. A síntese de ácidos biliares é influenciada pelo ritmo circadiano. Para além disto, a maioria dos genes que codificam transportadores envolvidos na secreção biliar são expressos de acordo com os ritmos biológicos, por mecanismos ainda não esclarecidos¹⁴.

A taxa de eliminação dos fármacos pela urina depende de vários aspetos da função renal influenciados pelo ritmo circadiano, como o fluxo sanguíneo renal (FSR), a taxa de filtração glomerular (TFG), função tubular e fluxo e pH da urina^{4,14,17,19}. O FSR é determinante na taxa de filtração glomerular e está intimamente relacionado com o ritmo circadiano, sendo maior durante o dia. Este é influenciado, não apenas pela pressão arterial (que tem variação circadiana), mas a sua ritmicidade também é garantida por mecanismos intrínsecos¹⁴. A reabsorção e secreção de fármacos ocorre principalmente no tubo proximal através dos transportadores ABC e SLC. A expressão destes transportadores é significativamente reduzida no rim de *knockout* para PARbZip, fornecendo mais evidências de que a reabsorção e secreção é controlada pelos relógios circadianos^{14,21}.

O grau de ionização de um fármaco é determinado principalmente pelo pH da urina e influencia a sua solubilidade e reabsorção. O pH da urina varia entre 4,5 e 8, exibindo valores menores de manhã. O pH da urina é controlado por um sistema complexo de reabsorção-secreção-produção de iões bicarbonato e secreção de prótons, sendo o transportador Na⁺-H⁺ tipo 3 (NHE3 ou SLC9A3) expresso no túbulo proximal¹⁴. Alguns estudos em roedores mostraram que a expressão do mRNA e da proteína deste

trocador Na^+/H^+ têm variações circadianas, com valores máximos na fase ativa. Curiosamente, esta variação circadiana é significativamente diminuída em murganhos *knockout Cry1-/Cry2-*, indicando que o ritmo circadiano pode influenciar a eliminação renal do fármaco através do controlo do pH da urina^{14,22}.

A cronofarmacodinâmica retrata a importância do ritmo circadiano na ação dos fármacos: os genes controlados pelo relógio determinam a sensibilidade das células-alvo aos fármacos, a expressão dos seus alvos moleculares e os efeitos celulares, bioquímicos e fisiológicos^{17,23}. Uma abordagem cronofarmacológica no tratamento de doenças revelou um aumento nos perfis de eficácia e segurança de medicamentos quando administrados na altura do dia correta^{14,18}.

A cronofarmacocinética e cronofarmacodinâmica apresentam uma elevada variabilidade interindividual, uma vez que indivíduos diferentes respondem de forma diferente aos *zeitgebers* dando origem a diferentes cronotipos, e intraindividual, dada as diferenças nos relógios endógenos. Consequentemente, as respostas terapêuticas são bastante distintas⁸. É importante também ter em conta outras variações interindividuais como o sexo, raça e idade²⁰. Outro aspeto a considerar é o estado de saúde dos indivíduos: diversas patologias podem desregular o ritmo circadiano e consequentemente a cronofarmacologia de fármacos, podendo ter relevância o tratamento desta desregulação²⁴. Portanto, a cronofarmacoterapia deve ser adaptada para cada indivíduo, com uma dada patologia, tratada com um certo fármaco⁸.

3. Cronofarmacoterapia

A cronofarmacoterapia estuda a administração de medicamentos em coordenação com os ritmos circadianos do organismo, de forma a maximizar a sua eficácia e minimizar os seus efeitos adversos^{8,16,17,23,24}. A avaliação de diversos fatores é essencial para selecionar o tempo de administração de medicamentos^{16,24}.

Na cronofarmacoterapia são determinantes os ritmos na fisiopatologia da doença e cronofarmacologia do medicamento¹⁶. Esta tem especial relevância quando o aparecimento ou exacerbação dos sintomas de uma patologia variam de maneira previsível ao longo do dia, por exemplo, no tratamento de doenças cardiovasculares, artrite reumatoide ou asma, criando oportunidade para ajustar o tratamento com o

período do dia em que estes sintomas são mais acentuados, de forma a prevenir estes episódios^{2,8,14,24,25}.

3.1. Cronofarmacoterapia nas Doenças Cardiovasculares

3.1.1. Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial define-se pela elevação crónica da pressão arterial e está relacionada com o aparecimento de eventos cardiovasculares. A cronofarmacologia aplicada ao controlo da hipertensão arterial e prevenção de eventos cardiovasculares tem sido discutida por diversos autores^{2,25,26}.

A pressão arterial (PA) varia ao longo do dia, sendo regulada por vários fatores que exibem ritmos circadianos: fatores internos como o sistema nervoso autónomo (SNA), o eixo renina-angiotensina-aldosterona (RAA) e o cortisol, ou fatores externos como atividade física, estado emocional e ciclo sono-vigília^{25,26,27}.

Na maioria dos indivíduos normotensos e hipertensos, os valores de pressão arterial são mais baixos à noite durante o sono e aumentam durante as primeiras horas após acordar, verificando-se o seu pico de manhã^{25,27,28}. Nos indivíduos hipertensos “*dippers*”, a pressão arterial média durante a noite/sono é 10%-20% menor do que a pressão arterial média durante o dia. Nos indivíduos hipertensos “*non dippers*”, a redução da pressão arterial média durante a noite não se verifica (<10% de redução na pressão arterial média durante a noite em relação à média durante o dia)²⁶.

Este ritmo deve-se principalmente ao facto das concentrações plasmáticas de epinefrina e norepinefrina serem maiores durante o dia. Para além disto, o pico das concentrações plasmáticas da renina, enzima de conversão da angiotensina, angiotensina e aldosterona verifica-se de manhã ao despertar. Adicionalmente, a diminuição do SNA e da ação do eixo RAA durante a noite justifica a diminuição da pressão arterial durante este período^{27,29}.

De um modo geral, os medicamentos anti-hipertensores são administrados uma vez por dia no período da manhã. No entanto, muitos destes não controlam o aumento da PA nas primeiras horas do dia quando administrados no início do dia, pois a sua absorção ocorre após esta subida. Este regime terapêutico também não é eficaz na redução da pressão arterial noturna, que se encontra relacionada com o aumento do risco de eventos cardiovasculares²⁹.

Nas tabelas seguintes encontram-se os resultados de vários estudos clínicos envolvendo diferentes classes de medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão. Em geral, os fármacos mostraram diferenças na sua eficácia quando administrados de manhã ou à noite (**Tabela 1 e 2**)^{27,29}.

Tabela 1: Estudos cronofarmacoterapêuticos com Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina.

Fármaco	Dose (mg)	Hora da administração	Nº de participantes	Conclusões	Tempo de administração aconselhado	Referências
Enalapril	10	7h00 vs 19h00	8	19h: diminuição da PA noturna e lento aumento durante o dia	Final do dia	Witte <i>et al.</i> (1993)
Imidapril	10	7h00 vs 18h00	20	Sem diferenças significativas no controlo da PA	Sem influência	Kohno <i>et al.</i> (2000)
Lisinopril	20	8h00 vs 16h00 vs 22h00	40	22h: maior diminuição da PA de manhã do que às 8h; diminuição da PA noturna	Final do dia	Macchiarulo <i>et al.</i> (1999)
Perindopril	4	9h00 vs 21h00	18	21h: diminuição da PA noturna, reversão do padrão "non-dipper"	Final do dia	Morgan <i>et al.</i> (1997)
Quinapril	20	8h00 vs 20h00	18	22:00h: controlo da PA mais constante	Final do dia	Palatini <i>et al.</i> (1992)
Ramipril	5	Ao acordar vs Ao deitar	115	Ao deitar: maior controlo da PA noturna e reversão do padrão "non-dipper" sem alteração da eficácia durante o dia	Final do dia	Hermida <i>et al.</i> (2009)

(Adaptado de ²⁹).

Tabela 2: Estudos cronofarmacoterapêuticos com Antagonistas dos Recetores de Angiotensina.

Fármaco	Dose (mg)	Hora da administração	Nº de participantes	Conclusões	Tempo de administração recomendado	Referências
Irbesartan	100	Manhã vs Final do dia	10	Final do dia: maior diminuição da PA noturna	Ao deitar	Pechère-Bertschi <i>et al.</i> (1998)
Olmesartan	20	Ao acordar vs Ao deitar	133	Ao deitar: maior diminuição da PA noturna	Ao deitar	Hermida <i>et al.</i> (2009)
Telmisartan	80	Ao acordar vs Ao deitar	215	Ao deitar: maior controlo da PA noturna e reversão do padrão "non-dipper" sem alteração da eficácia durante o dia	Ao deitar	Hermida <i>et al.</i> (2007)
Valsartan	160	Ao acordar vs Ao deitar	90	Ao deitar: diminuição da PA noturna, reversão do padrão "non-dipper"	Ao deitar	Hermida <i>et al.</i> (2003)

(Adaptado de ²⁹).

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os antagonistas dos recetores da angiotensina mostraram mais benefícios quando administrados ao final do dia, uma vez que demonstraram maior eficácia na diminuição da PA noturna geralmente sem diminuição da eficácia no controlo da PA durante o dia²⁹.

Um estudo desenvolvido por Hermida *et al.* teve como objetivo de avaliar as diferenças na eficácia de uma formulação de liberação prolongada de nifedipina quando administrada de manhã ou ao deitar. Este demonstrou que esta formulação era eficaz independentemente da hora de administração, no entanto a redução da PA foi significativamente maior quando administrada à noite. Verificou-se também que nos indivíduos em que a PA não diminui à noite (“*non dippers*”), a administração desta formulação ao deitar foi mais eficaz na redução da PA noturna, o que pode fornecer um maior benefício³⁰.

3.1.2. Prevenção de Eventos Cardiovasculares

O sistema cardiovascular é influenciado pelo ritmo circadiano e conseqüentemente diversos fatores como a frequência cardíaca, PA, SNA, e agregação plaquetar sofrem alterações ao longo do dia. (**Tabela 3**)³¹.

Tabela 3: Alterações nos processos cardiovasculares durante a manhã.

Processos cardiovasculares	Atividade durante a manhã	Efeito negativo nas doenças cardiovasculares	Referência
SNA simpático	Aumentada	Aumento da pressão sanguínea, frequência cardíaca e vasoconstrição	La Rovere and Christensen (2015)
SNA parassimpático	Diminuída	Aumento da frequência cardíaca e vasoconstrição	La Rovere and Christensen (2015)
Pressão sanguínea	Aumentada	Aumento da probabilidade de eventos cardiovasculares	Rapsomaniki <i>et al.</i> (2014)
Frequência cardíaca	Aumentada	Aumento da probabilidade de eventos cardiovasculares	Zhang <i>et al.</i> (2016)
Agregação plaquetar	Aumentada	Aumento da formação de coágulos sanguíneos e em consequência de eventos cardiovasculares	Willoughby <i>et al.</i> (2002)
Atividade trombolítica	Diminuída	Aumento da formação de coágulos sanguíneos e em consequência de eventos cardiovasculares	Takeda and Maemura (2010)

(Adaptado de ³¹).

Como consequência, a ocorrência de eventos cardiovasculares como enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral ocorre com mais frequência durante a manhã, entre as 6h00 e as 12h00. Dado isto, a influência do ritmo circadiano deve ser tida em conta na prevenção de eventos cardiovasculares^{26,31}.

A agregação plaquetar desempenha um papel importante na ocorrência de trombozes. Fármacos que inibam este mecanismo, como o ácido acetilsalicílico (aspirina), um inibidor da COX-1 (ciclo-oxigenase-1), podem ser fundamentais na prevenção de eventos cardiovasculares³¹.

De maneira geral, a aspirina é administrada uma vez por dia de manhã ou à hora de almoço. No entanto, vários estudos demonstram que a sua administração à noite é mais eficaz, promovendo uma maior inibição da agregação plaquetar durante as primeiras horas da manhã, o período em que o risco de eventos cardiovasculares é maior^{32,33,34}.

3.2. Cronofarmacoterapia na Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide é definida como uma doença inflamatória crónica que afeta as estruturas articulares e demonstra ritmos circadianos na sua sintomatologia^{35,36}.

Os sintomas da artrite reumatoide, como fadiga, dores, edema e rigidez articulares, são mais exacerbados de manhã após acordar. Isto deve-se ao aumento dos mecanismos de inflamação durante a noite, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6). A diminuição da produção de anti-inflamatórios endógenos como o cortisol durante a noite torna-se insuficiente para inibir estes mecanismos inflamatórios (**Figura 7**)^{35,37}.

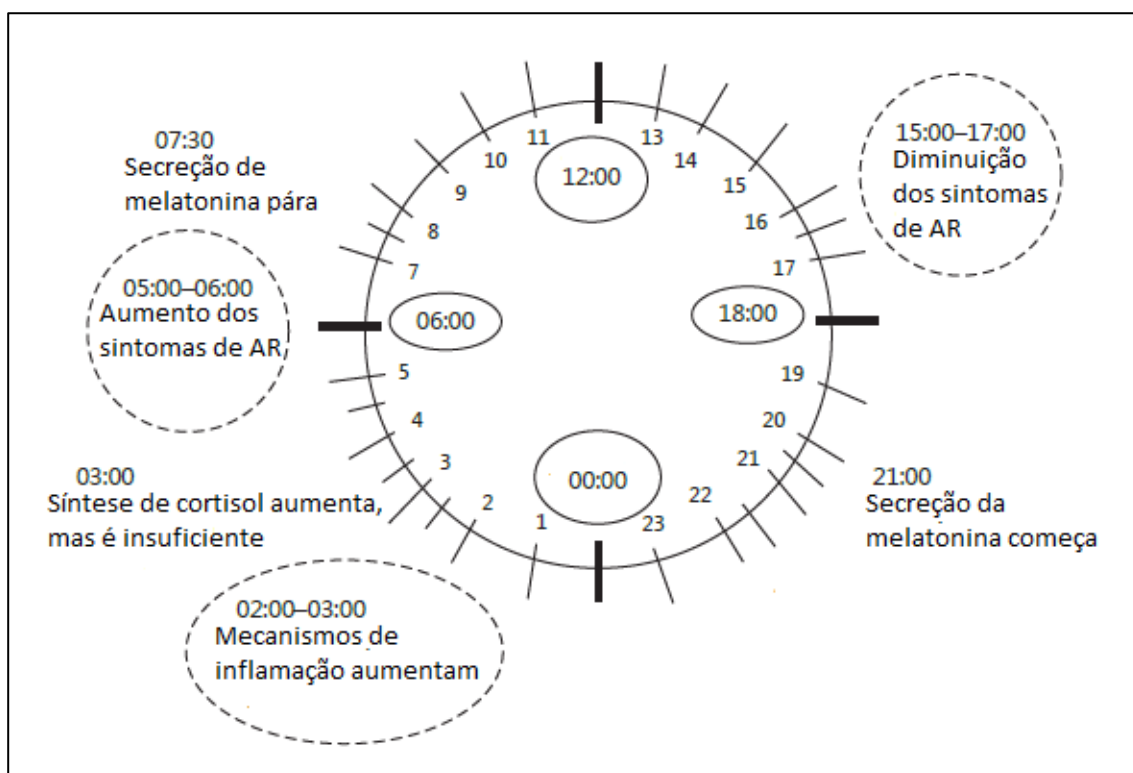


Figura 7: Relação temporal entre o aumento noturno de mecanismos de inflamação e da melatonina, a produção insuficiente de cortisol durante a noite e o aumento da sintomatologia em indivíduos com artrite reumatoide. Adaptado de ³⁵.

Um ensaio clínico desenvolvido por Buttgerit *et al.* avaliou a eficácia de uma formulação de prednisona (um glucocorticoide) de liberação prolongada administrada à noite (22h00) em comparação com uma formulação de prednisona de liberação imediata de manhã (6h00-8h00)³⁸. Este demonstrou que a administração de corticosteroides de ação prolongada ao deitar melhora a sua eficácia pois diminui os mecanismos de inflamação durante a noite, atingindo o seu pico de concentração plasmática no início da manhã, coincidindo com o pico de cortisol³⁸.

3.3. Cronofarmacoterapia na Asma

A asma brônquica caracteriza-se como a inflamação crónica das vias aéreas e consequente limitação do fluxo de ar nas vias aéreas. Os sintomas de asma, como tosse e dispneia, são mais comuns durante a noite até ao início da manhã. Foram desenvolvidos vários fármacos para esta patologia com base na cronofarmacologia, como é o caso da teofilina de ação prolongada^{25,39}.

Vários estudos demonstram que quando administrada à noite, a teofilina atinge o pico dos seus valores plasmáticos durante as primeiras horas do dia, coincidindo com a altura do dia em que os sintomas estão mais exacerbados (**Figura 8**)^{14,19,39,40}.

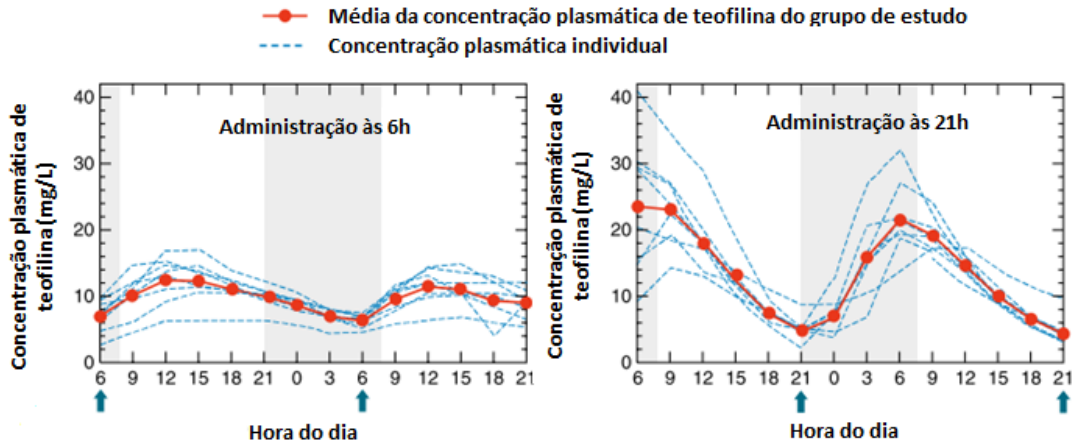


Figura 8: Variação da concentração plasmática de teofilina quando administrada às 6h ou às 21h num grupo de 8 crianças asmáticas. A área a sombreado representa a altura do dia em que se encontravam a dormir. Adaptado de ¹⁹.

Conclusão

O ritmo circadiano tem impacto na maioria dos processos fisiológicos e na saúde e bem-estar, e a sua desregulação está associada ao desenvolvimento de diversas patologias.

O conhecimento de mecanismos celulares dos ritmos circadianos e sua influência nos sistemas fisiológicos e em certas patologias torna-se essencial no desenvolvimento de regimes terapêuticos adequados.

A farmacocinética não é apenas influenciada pelas características físico-químicas dos fármacos, mas também pela absorção, distribuição, metabolismo e excreção, parâmetros que demonstram ritmos circadianos. Estas variações influenciam não apenas a motilidade gastrointestinal e o fluxo sanguíneo, mas também a regulação dos níveis de expressão de enzimas e transportadores envolvidos no metabolismo e excreção de fármacos.

Do mesmo modo, a farmacodinâmica também é regulada pelos ritmos circadianos das células-alvo e dos sistemas fisiológicos.

Assim surge o conceito de cronofarmacoterapia, uma área emergente que tem especial importância em patologias com ritmos biológicos evidentes. O desenvolvimento de regimes terapêuticos adequados a estes ritmos pode melhorar a eficácia dos tratamentos e reduzir a toxicidade e efeitos adversos de medicamentos. Apesar da evidência científica dos benefícios desta abordagem terapêutica, muitos ensaios clínicos no desenvolvimento de fármacos não têm em conta a influência do ritmo circadiano na sua ação.

Portanto, o desenvolvimento da cronofarmacoterapia e a sua aplicação na prática clínica é essencial para otimizar a ação de medicamentos atuais, bem como para o desenvolvimento de novos medicamentos e alvos terapêuticos.

Referências Bibliográficas

1. ROBINSON, I., REDDY, A.B. - **Molecular mechanisms of the circadian clockwork in mammals**. FEBS Lett. 588 (2014) 2477–2483.
2. GRIFFETT, K., BURRIS, T.P. - **The mammalian clock and chronopharmacology**. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 23 (2013) 1929–1934.
3. HONMA, S. - **The mammalian circadian system: a hierarchical multi-oscillator structure for generating circadian rhythm**. Journal of Physiological Sciences. 68 (2018) 207–219.
4. OHDO, S., KOYANAGI, S., MATSUNAGA, N. - **Chronopharmacological strategies focused on chrono-drug discovery**. Pharmacology and Therapeutics. (2019). doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.05.018.
5. ROENNEBERG, T., MERROW, M. - **The circadian clock and human health**. Current Biology. 26 (2016) 432–443.
6. ROSENWASSER, A.M., TUREK, F.W. - **Neurobiology of circadian rhythm regulation**. Sleep Medicine Clinics. 10 (2015) 403–412.
7. XIE, Y., TANG, Q., CHEN, G., XIE, M., YU, S., ZHAO, J., CHEN, L. - **New Insights Into the Circadian Rhythm and Its Related Diseases**. Frontiers in Physiology. 10 (2019) 1–19.
8. GASPAR, L.S., ÁLVARO, A.R., CARMO-SILVA, S., MENDES, A.F. RELÓGIO, A., CAVADAS, C. - **The importance of determining circadian parameters in pharmacological studies**. British Journal of Pharmacology. (2019). doi: 10.1111/bph.14712.
9. WELSH, D. K., TAKAHASHI, J. S., KAY, S.A. - **Suprachiasmatic Nucleus: Cell Autonomy and Network Properties**. Annual Review of Physiology. 72 (2010) 551–577.
10. LIU, A.C., LEWIS, W. G., KAY, S.A. - **Mammalian circadian signaling networks and therapeutic targets**. Nature Chemical Biology. 3 (2007) 630–639.
11. ASTIZ, M., HEYDE, I., OSTER, H. - **Mechanisms of communication in the Mammalian Circadian timing system**. International Journal of Molecular Sciences. 20 (2019). doi: 10.3390/ijms20020343.
12. DALLMANN, R., OKYAR, A., LÉVI, F. - **Dosing-Time Makes the Poison: Circadian Regulation and Pharmacotherapy**. Trends in Molecular Medicine. 22 (2016) 430–445.
13. RELÓGIO, A., WESTERMARK, P.O., WALLACH, T., SCHELLENBERG, K.,

- KRAMER, A., HERZEL, H. - **Tuning the mammalian circadian clock: Robust synergy of two loops.** PLoS Computational Biology. 7 (2011). doi: 10.1371/journal.pcbi.1002309.
14. DALLMANN, R., BROWN, S.A., GACHON, F. - **Chronopharmacology: New Insights and Therapeutic Implications.** Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 54 (2013) 339–361.
15. TAKAHASHI, J.S. - **Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock.** Nature Reviews Genetics. 18 (2017) 164–179.
16. OHDO, S. - **Chronopharmaceutics: Pharmaceutics focused on biological rhythm.** Biological and Pharmaceutical Bulletin. 33 (2010) 159–167.
17. SMOLENSKY, M.H., PEPPAS, N.A. - **Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics.** Advanced Drug Delivery Reviews. 59 (2007) 828–851.
18. CEDERROTH, C.R., ALBRECHT, U., BASS, J., BROWN, S.A., DYHRFJELD-JOHNSEN, J., GACHON, F., GREEN, C.B., HASTINGS, M.H., HELFRICH-FÖRSTER, C., HOGENESCH, J.B., LÉVI, F., LOUDON, A., LUNDKVIST, G.B., MEIJER, J.H., ROSBASH, M., TAKAHASHI, J.S., YOUNG, M., CANLON, B. - **Medicine in the Fourth Dimension.** Cell metabolism. 30 (2019) 238–250.
19. LÉVI, F., SCHIBLER, U. - **Circadian Rhythms: Mechanisms and Therapeutic Implications.** Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 47 (2007) 593–628.
20. BAYDAR, T., ERKEKOGLU, P. - **Chronopharmacokinetics of drugs in toxicological aspects: A short review for pharmacy practitioners.** Journal of Research in Pharmacy Practice. 1 (2012) 3–9.
21. GACHON, F. - **Physiological function of PARbZip circadian clock-controlled transcription factors.** Annals of Medicine. 39 (2007) 562–571.
22. ROHMAN, M.S., EMOTO, N., NONAKA, H., OKURA, R., NISHIMURA, M., YAGITA, K., VAN DER HORST, G.T.J., MATSUO, M., OKAMURA, H., YOKOYAMA, M. - **Circadian clock genes directly regulate expression of the Na⁺/H⁺ exchanger NHE3 in the kidney.** Kidney International. 67 (2005) 1410–1419.
23. BALLESTA, A., INNOMINATO, P.F., DALLMANN, R., RAND, D.A., LÉVI, F.A. - **Systems Chronotherapeutics.** Pharmacological Reviews. 69 (2017) 161–199.
24. SULLI, G., MANOOGIAN, E., TAUB, P.R., PANDA, S. - **Training the Circadian Clock, Clocking the Drugs, and Drugging the Clock to Prevent, Manage, and Treat Chronic Diseases.** Trends in Pharmacological Sciences. 39 (2018) 812–827.

25. MAURYA, K.K., SEMWAL, B.C., NEELAM, S. RUQSANA, K. - **Chronopharmacology: a Tool for Therapy of Diseases**. International Research Journal of Pharmacy. 3 (2012) 128–132.
26. PORTALUPPI, F., TISEO, R., SMOLENSKY, M.H., HERMIDA, R.C., AYALA, D.E., FABBIAN, F. - **Circadian rhythms and cardiovascular health**. Sleep Medicine Reviews. 16 (2012) 151–166.
27. HERMIDA, R.C., AYALA, D.E., FERNÁNDEZ, J.R., MOJÓN, A., SMOLENSKY, M.H., FABBIAN, F., PORTALUPPI, F. - **Administration-Time Differences in Effects of Hypertension Medications on Ambulatory Blood Pressure Regulation**. Chronobiology International. 30 (2013) 280–314.
28. LAVALLAZ, L., MUSSO, C.G. - **Chronobiology in nephrology: the influence of circadian rhythms on renal handling of drugs and renal disease treatment**. International Urology and Nephrology. 50 (2018) 2221–2228.
29. HERMIDA, R.C., AYALA, D.E., FERNÁNDEZ, J.R., PORTALUPPI, F., FABBIAN, F., SMOLENSKY, M.H. - **Circadian rhythms in blood pressure regulation and optimization of hypertension treatment with ACE inhibitor and ARB medications**. American Journal of Hypertension. 24 (2011) 383–391.
30. HERMIDA, R.C., AYALA, D.E., MOJÓN, A., FERNÁNDEZ, J.R. - **Chronotherapy with nifedipine GITS in hypertensive patients: Improved efficacy and safety with bedtime dosing**. American Journal of Hypertension. 21 (2008) 948–954.
31. BUURMA, M., VAN DIEMEN, J.J.K., THIJS, A., NUMANS, M.E., BONTEN, T.N. - **Circadian Rhythm of Cardiovascular Disease: The Potential of Chronotherapy With Aspirin**. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 6 (2019). doi: 10.3389/fcvm.2019.00084.
32. BONTEN, T.N., SARIS, A., VAN OOSTROM, M.J., SNOEP, J.D., ROSENDAAL, F.R., ZWAGINGA, J.J., EIKENBOOM, J., VAN DER MEER, P.F., VAN DER BOM, J.G. - **Effect of aspirin intake at bedtime versus on awakening on circadian rhythm of platelet reactivity**. Thrombosis and Haemostasis. 112 (2014) 1209–1218.
33. BONTEN, T.N., SNOEP, J.D., ASSENDELFT, W.J., ZWAGINGA, J.J., EIKENBOOM, J., HUISMAN, M.V., ROSENDAAL, F.R., VAN DER BOM, J.G. - **Time-Dependent Effects of Aspirin on Blood Pressure and Morning Platelet Reactivity A Randomized Cross-Over Trial**. Hypertension (2015) doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.
34. RACCA, C., VAN DIEMEN, J., FUIJKSCHOT, W.W., SPIT, K., BONTEN, T.N., NUMANS, M.E., VAN DER BOM, J.G., SMULDERS, Y.M., THIJS, A. - **Aspirin intake**

in the morning is associated with suboptimal platelet inhibition, as measured by serum Thromboxane B2, during infarct-prone early-morning hours. Platelets. (2018). doi: 10.1080/09537104.2018.1528347.

35. CUTOLO, M., SULLI, A., PINCUS, T. - **Circadian use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis.** NeuroImmunoModulation. 22 (2014) 33–39.

36. PAOLINO, S., CUTOLO, M., PIZZORNI, C. - **Glucocorticoid management in rheumatoid arthritis: Morning or night low dose?** Reumatologia. 55 (2017) 189–197.

37. BUTTGEREIT, F., SMOLEN, J.S., COOGAN, A.N., CAJOCHEN, C. - **Clocking in: Chronobiology in rheumatoid arthritis.** Nature Reviews Rheumatology. 11 (2015) 349–356.

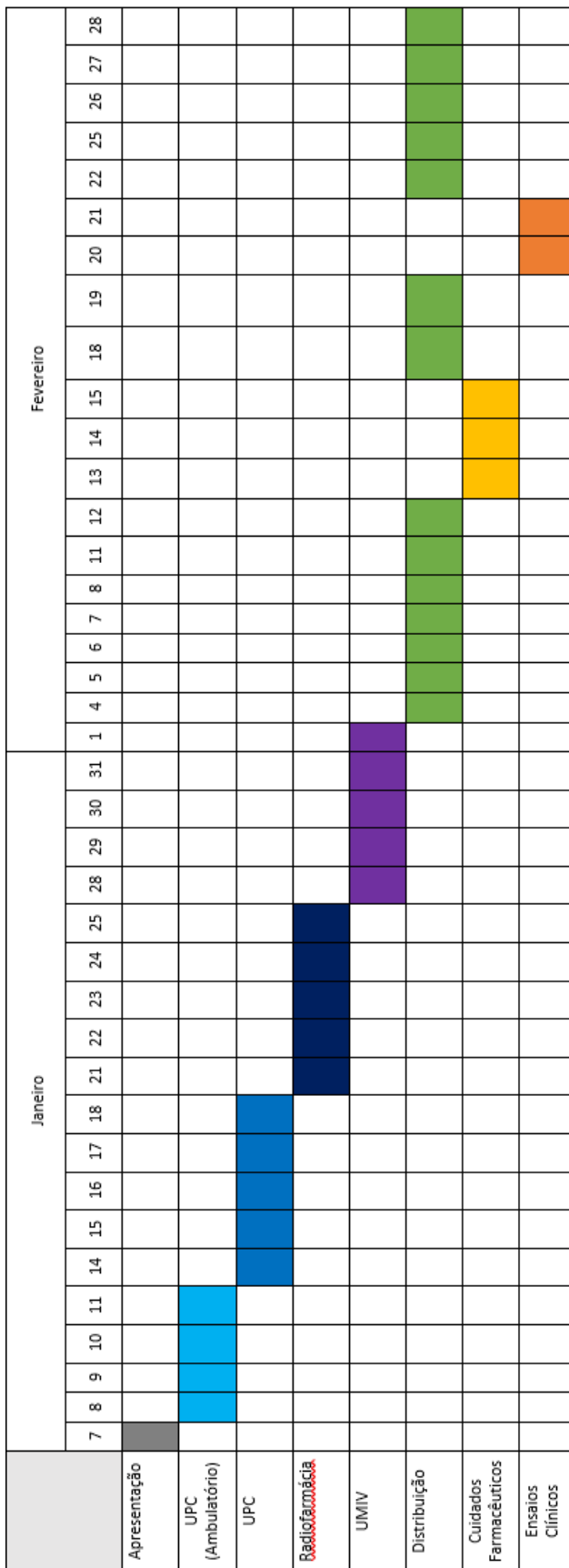
38. BUTTGEREIT, F., DOERING, G., SCHAEFFLER, A., WITTE, S., SIERAKOWSKI, S., GROMNICA-IHLE, E., JEKA, S., KRUEGER, K., SZECHINSKI, J., ALTEN, R. - **Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial.** The Lancet. 371 (2008) 205–214.

39. BURIOKA, N., FUKUOKA, Y., KOYANAGI, S., MIYATA, M., TAKATA, M., CHIKUMI, H., TAKANE, H., WATANABE, M., ENDO, M., SAKO, T., SUYAMA, H., OHDO, S., SHIMIZU, E. - **Chronopharmacotherapy and the molecular clock.** Adv Drug Deliv Rev. 62 (2010) 946-955

40. SMOLENSKY, M.H., SCOTT, P.H., HARRIST, R.B., HIATT, P.H., WONG, T.K., BAENZIGER, J.C., KLANK, B.J., MARBELLA, A., MELTZER, A. - **Administration-time-dependency of the pharmacokinetic behavior and therapeutic effect of a once-a-day theophylline in asthmatic children.** Chronobiol Int. 4 (1987) 435–47.

Anexos

Anexo I: Cronograma do Estágio



Anexo II: Caso Clínico

1. Data Nascimento: 60 anos **Sexo:** Masculino

2. Serviço Internamento: Infeciosas

Entrada: 29/11/2018

Saída: 15/02/2019

3. Diagnóstico: HIV Positivo, Sarcoma de Kaposi (cutâneo), Síndrome de Reativação Imunológica?

4. História da doença atual:

Doente dá entrada no Serviço de Urgência dia 17/11/2018: queixa-se de cefaleias, insónias, vertigens, tremor dos membros inferiores e superiores que dificultam a marcha, disfagia para sólidos, associado a perda ponderal de cerca de 20 Kg desde há cerca de um mês. Tem antecedentes de alcoolismo, refere que não consome álcool desde há um mês. Apresenta-se deprimido e diz que esta sintomatologia surge como consequência das restantes alterações. A terapêutica com Tiaprida (que já fazia antes deste episódio) foi alterada (de 300mg id para 200 mg id) e iniciou terapêutica com Mirtazapina 1 comprimido 15 mg ao deitar. Foi pedida uma consulta de Psiquiatria. Atendendo ao quadro de cefaleia e tremor foi observado pela Neurologia: realizou TC de crânio que não revelou nenhuma patologia. Atendendo ao quadro de disfagia foi encaminhado para a Gastroenterologia: realizou endoscopia digestiva alta que revelou “placas esbranquiçadas ao longo do esófago típicas de candidíase e intensa gastrite e bulbite”. Inicia terapêutica com Pantoprazol 40 mg em jejum, Miconazol 20 mg/g, Fluconazol 150 mg, Ácido fólico 5 mg, Neurobion® (Cianocobalamina 0,2mg + Piridoxina 200mg + Tiamina 100mg) e Lorazepam 2,5 mg. Tem alta clínica. Diagnosticado com infeção HIV “de novo” pela Gastroenterologia.

A 29/11/2018 o doente dá novamente entrada no Serviço de Urgência e é internado no Serviço de Infeciosas por agravamento da sintomatologia e emagrecimento.

5. Sinais Vitais:

- Dia 29/11/2018 (Serviço de Urgência):

Temperatura: 36,4 °C

Dor: 5 (0-10)

Glasgow resposta motora: 6 - Cumpre ordens

Glasgow resposta verbal: 5 - Discurso coerente e orientado

Glasgow resposta ocular: 4 - Olhos abertos espontaneamente

Glasgow total: 15

6. Exames Complementares:

- TC do crânio: não revelou nenhuma patologia
- Endoscopia: revelou candidíase esofágica, gastrite e bulbite
- Análises sanguíneas
- Determinação da carga viral
- Hemocultura (bacteriologia e micobactérias): negativo
- Pesquisa de *Leishmania* na medula ossea: negativo
- Pesquisa de Citomegalovírus, *M. tuberculosis*, *Pneumocystis jirovecii* no lavado brônquico: negativo
- Pesquisa de Vírus Influenza A e B: negativo
- Pesquisa de Anticorpos Herpes humano tipo 8 (VHH8): Ig G Positiva
- Biopsia do Brônquio: negativo para SK
- Biopsia do Fígado: negativo para SK; diagnosticada esteatohepatite ligeira a moderada
- Biopsia da Pele: positivo para SK
- Biopsia da Língua: positivo para SK
- Biopsia do Baço: negativo para SK

7. Tratamento médico:

- Terapia antirretroviral - HIV
- Terapia oncológica – Sarcoma de Kaposi
- Terapia profilática – Suspeita de infecção respiratória dado o risco de Síndrome de Reativação Imunológica

8. Tabela Terapêutica – INTERNAMENTO:

Medicamento	FF	Dose	Via adm	Freq.	Horário	Qt.	OBS
Cianocobalamina 0,2mg + Piridoxina 200 mg + Tiamina 100mg	Comprimidos	1 un.	Oral	1 id	12h	1 c	
Acido fólico 5mg	Comprimidos	5 mg	Oral	1 id	Ao almoço	1 c	
Pantoprazol 40mg	Comp. GR	40 mg	Oral	1 id	7h	1 c	
Paracetamol 500mg	Comprimido	1000mg	Oral	SOS (até 3id)	SOS	Até 6 c	(se febre ou dores)
Tiaprida 100mg	Comprimidos	100mg	Oral	3 id	9h – 13h – 19h	3 c	
Enoxaparina sódica 40mg/0,4ml sol inj ser 0,4ml	Sol. injetável	40mg	SC	1id	9h	1 ser	
Emtricitabina 200mg + Tenofovir 245 mg	Comprimidos	1 un.	Oral	1 id	22h	1c	
Dolotegravir 50mg	Comprimidos	50mg	Oral	1 id	22h	1c	
Cloreto de sódio 3g saq oral	Pó	3g	Oral	1 id	Ao jantar (19h)	1 saq	
Mirtazapina 30mg	Comp. orodispersíveis	30mg	Oral	1 id	22h	1c	
Atovaquona 150mg/ml	Susp. oral	750mg	Oral	2 id	10h-22h	10ml	
Doxorrubicina lipossômica peguilada 2mg/ml (+Glucose 50mg/ml sol inj saco 250ml IV)	Sol. injetável	30mg	IV	3 em 3 semanas	10h		3 tomas
Prednisolona 5mg	Comprimidos	15 mg	Oral	1 id	9h	3c	
Lorazepam 2,5 mg	Comprimidos	2,5 mg	Oral	1 id	Noite	1c	
Fluconazol 2mg/ml*	Sol. injetável	200mg	IV	1 id		100ml	
Fluconazol 100 mg Cáps*	Cápsulas	100mg	Oral	1 id		1 cap	
Nistatina 100000 U.I./ml Susp oral Fr 30 ml*	Susp. oral	2 ml	Oral	4 id		3ml	
Sulfametoxazol 800 mg + Trimetoprim 160 mg Comp*	Comprimidos	960mg	Oral	1 id		1c	
CefTRIAXONA 1000 mg Pó sol inj Fr IM IV*	Sol. injetável	2000mg	IV	1 id		2000mg	
Azitromicina 500 mg Comp*	Comprimidos	500mg	Oral	1 id		1c	

NOTA: *Medicamentos que já não fazem parte da terapêutica no dia 15/2/2019.

9. Interações:

9.1. Lorazepam + Mirtazapina	Interação moderada: A mirtazapina pode aumentar as propriedades sedativas das benzodiazepinas e outros sedativos. Pode potenciar os efeitos secundários do lorazepam como tonturas, fraqueza muscular, confusão e dificuldades de concentração. Devem ser tomadas medidas de precaução quando estes medicamentos forem prescritos juntamente com a mirtazapina.
9.2. Doxorrubicina + Mirtazapina	Interação moderada: Esta associação pode aumentar o risco de ritmo cardíaco irregular que pode ser grave e potencialmente fatal, embora seja um efeito secundário raro. Ter especial atenção a indivíduos com intervalo QT longo ou outras doenças cardíacas e distúrbios eletrolíticos.
9.3. Tiaprida + Lorazepam	Interação leve: Aumento do efeito depressivo central do lorazepam.

10. Orientação Terapêutica a prosseguir:

- Continuar a terapêutica instituída (ver tabela de Reconciliação Terapêutica).
- Deve suspender a Prednisolona gradualmente.
- Último ciclo de Doxorubicina dia 4/03/2019.

11. Tabela Terapêutica – AMBULATÓRIO EXTERNO:

Nome Comercial	FF	Dose	Tipo emb	Posol.	Nº embalagens	OBS
Tiaprida Generis (Tiaprida)	Comprimidos	100 mg	Blister – 60 unidades	1 comp 3 id	1	
Folicil (Ácido Fólico)	Comprimidos	5 mg	Blister – 60 unidades	1 ao almoço	1	
Neurobion (Cianocobalamina + Piridoxina + Tiamina)	Comprimidos revestidos	0,2mg + 200mg + 100mg	Blister – 60 unidades	1	1	
Pantoprazol Almus (Pantoprazol)	Comprimidos gastrorresistentes	40 mg	Blister – 60 unidades	1 em jejum	1	
Mirtazapina Sandoz (Mirtazapina)	Comprimido orodispersível	30 mg	Blister – 30 unidades	1 à noite	1	
Ansilor (Lorazepam)	Comprimido	2,5 mg	Blister – 60 unidades	1 ao deitar	1	
Lepicortinolo (Prednisolona)	Comprimido	20 mg	Blister – 60 unidades	1/2+1/4 até suspender	1	

12. Reconciliação Terapêutica:

Medicamento	FF	Dose	Via adm	Freq.	Horário	OBS
Cianocobalamina 0,2mg + Piridoxina 200 mg + Tiamina 100mg	Comprimidos	1 un.	Oral	1 id	Ao almoço	
Ácido fólico 5mg	Comprimidos	5 mg	Oral	1 id	Ao almoço	
Pantoprazol 40mg	Comp. GR	40 mg	Oral	1 id	Em jejum	
Tiaprida 100mg	Comprimidos	100mg	Oral	3 id	Manhã, almoço, jantar	
Mirtazapina 30mg	Comp. orodispersíveis	30mg	Oral	1 id	À noite	
Lorazepam 2,5 mg	Comprimidos	2,5 mg	Oral	1 id	Ao deitar	
Prednisolona 5mg	Comprimidos	10 mg	Oral	1 id	Manhã	Inicialmente 10mg e reduzir para 5mg até suspender
Emtricitabina 200mg + Tenofovir 245 mg	Comprimidos	1 un.	Oral	1 id	22h	
Dolutegravir 50mg	Comprimidos	50mg	Oral	1 id	22h	
Atovaquona 150mg/ml	Susp. oral	750mg	Oral	2 id	10h-22h	

13. Discussão:

O doente deu entrada no Serviço de Urgência dia 29/11/2018, após agravamento da sintomatologia que tinha apresentado na anterior visita a este serviço. Dado isto, foi internado no Serviço de Infeciosas, mantendo a terapêutica instituída anteriormente.

As análises sanguíneas revelaram que o doente apresentava um quadro de anemia e leucopenia, osmolaridade baixa (albumina, sódio e cálcio baixos). Dado isto foi instituída terapêutica com cloreto de sódio 1,5 mg id (posteriormente aumentada para 3g id). AST, ALT, fosfatase alcalina, GGT, bilirrubina total e direta também se encontravam aumentadas. A deteção da carga viral de HIV-1 foi 3550000 cópias/mL (muito alta). A PCR encontrava-se elevada (1,99), e dado tratar-se de um doente

imunodeprimido foi instituída terapêutica empírica com Sulfametoxazol 800 mg + Trimetoprim 160 mg Comp.

Em doentes com HIV com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretrovírica combinada pode ocorrer reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais, provocando situações clínicas graves. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Portanto, realizou-se pesquisa de Citomegalovírus, *M. tuberculosis* e *Pneumocystis jirovecii*, cujos resultados foram negativos. Dado isto, o doente iniciou a terapia antirretroviral a 6/12/2018 com Emtricitabina+Tenofovir (análogos nucleosídeo) e Dolutegravir (inibidor da integrase). A 10/12/2018 o doente apresentava uma PCR mais elevada (2,42) e suspeitou-se que estivesse a desenvolver Síndrome de Reativação Imunológica: iniciou terapêutica com Ceftriaxona 2000mg, Azitromicina 500mg e Prednisolona 60mg. A PCR diminuiu e o doente suspendeu terapia antibiótica.

No dia 2/1/2019, realizou-se novamente a deteção da carga viral, tendo esta diminuído para 139 cópias/ml. A PCR voltou a aumentar e suspeitou-se que o doente tivesse uma infeção respiratória: dado a grande diminuição da carga viral, a contagem das células CD4 ser muito baixa e o risco de desenvolver SRI foi instituída terapêutica profilática com Atovaquona, pois teve uma reação ao Sulfametoxazol (pancitopenia). Posteriormente confirmou-se que o doente não tinha desenvolvido nenhuma infeção, mas manteve esta terapêutica pois a contagem das células CD4 mantinha-se muito baixa.

No dia 7/1/2019, realizou-se pesquisa de anticorpos para Herpes humano tipo 8 (Herpes virus associado ao Sarcoma de Kaposi), cujo resultado foi positivo para IgG. Suspeitou-se que o doente tivesse Sarcoma de Kaposi visceral pois foi detetado um nódulo no fígado, no entanto, após biopsia provou-se que não se tratava de SK. Foi também realizada biopsia ao brônquio e baço que se revelaram negativas. Também foi feita uma biopsia à pele e língua que confirmaram que o doente tinha Sarcoma de Kaposi mucocutâneo. Posto isto, inicia tratamento com doxorrubicina lipossómica no dia 21/1/2019.

O doente manteve a terapêutica instituída. Após dois ciclos de doxorrubicina as lesões melhoraram significativamente. A carga viral manteve-se baixa e a contagem dos linfócitos revelou valores normais. As análises sanguíneas encontravam-se com valores normais. O doente teve alta dia 15/2/2019.

14. Bibliografia:

Resumo das Características do Medicamento – Tiaprida Generis [Acedido a 12 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42017&tipo_doc=rcm

Resumo das Características do Medicamento - Neurobion® [Acedido a 12 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6043&tipo_doc=rcm

Resumo das Características do Medicamento - Folicil® [Acedido a 12 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3600&tipo_doc=rcm

Resumo das Características do Medicamento – Pantoprazol Almus [Acedido a 12 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=45039&tipo_doc=rcm

Resumo das Características do Medicamento – Mirtazapina Sandoz [Acedido a 12 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41081&tipo_doc=rcm

Resumo das Características do Medicamento - Ansilor® [Acedido a 12 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=471&tipo_doc=rcm

Resumo das Características do Medicamento - Lepicortinolo® [Acedido a 12 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4972&tipo_doc=rcm

Resumo das Características do Medicamento – Ben-U-Ron® [Acedido a 12 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=886&tipo_doc=rcm

Resumo das Características do Medicamento - Crusia® [Acedido a 12 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=622824&tipo_doc=rcm

Resumo das Características do Medicamento - Truvada® [Acedido a 12 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/Truvada-epar-product-information_pt.pdf

Resumo das Características do Medicamento - Tivicay® [Acedido a 12 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/Tivicay-epar-product-information_pt.pdf

Resumo das Características do Medicamento - Wellvone® [Acedido a 12 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet:

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9307&tipo_doc=rcm

Resumo das Características do Medicamento - Caelyx® [Acedido a 12 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/Caelyx-epar-product-information_pt.pdf

Resumo das Características do Medicamento – Fluconazol Basi [Acedido a 12 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet:

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=36572&tipo_doc=rcm

m

Resumo das Características do Medicamento – Diflucan® [Acedido a 12 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet:

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2577&tipo_doc=rcm

Resumo das Características do Medicamento – Mycostatin® [Acedido a 12 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet:

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5846&tipo_doc=rcm

Resumo das Características do Medicamento – Bactrim Forte® [Acedido a 12 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet:

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=775&tipo_doc=rcm

Resumo das Características do Medicamento – Betasporina® [Acedido a 12 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet:

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=628582&tipo_doc=rcm

m

Resumo das Características do Medicamento – Azitromicina Almus [Acedido a 12 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet:

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=36448&tipo_doc=rcm

m

Anexo III: Caso Clínico

Um utente do sexo masculino dirigiu-se à farmácia para proceder ao levantamento da medicação prescrita pelo médico. Na receita encontrava-se prescrito o medicamento Montelukaste (10 mg), comprimido revestido por película: 1 comprimido à noite.

Após análise da prescrição percebi que esta não se destina a este utente, pois a receita estava prescrita em nome de uma utente do sexo feminino. Fiz algumas questões ao senhor acerca da utente e se esta era medicação habitual. O senhor respondeu que se destinava a uma criança de 8 anos. Posto isto, verifiquei que este medicamento não é recomendado para crianças com idade inferior a 15 anos, e que para crianças com esta idade existe a formulação de comprimidos mastigáveis de 5 mg.

Entrei em contacto com o médico prescriptor a fim de confirmar se era esta a dosagem pretendida ou se se tratava de um erro de prescrição. O médico respondeu que se tratou de um erro e pediu-me para encaminhar o utente para uma nova consulta, de maneira a levantar uma nova prescrição.

Desta maneira, pretendo realçar a importância da adoção de uma postura atenta por parte do farmacêutico, salvaguardando os erros de prescrição, garantindo que o medicamento certo é cedido ao utente certo.

Anexo IV: Ficha de preparação do medicamento manipulado "Pomada de ácido salicílico a 10% em glicerina e vaselina"

FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS

Medicamento: Pomada de Ácido salicílico a 10%, em glicerina e vaselina

Teor em substância(s) ativa(s); 100g (ml ou unidades) contém 10 g (ml) de ácido salicílico

Forma farmacêutica: pomada

Data de preparação: 19/06/2019

Número de lote: 10219

Quantidade a preparar: 100 g

Matérias-primas	Nº de lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100g	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica operador	Rubrica supervisor
Ácido salicílico	161401-O-1	Acofarma	Ph. Eur. 8.8	10g	10g	10,007g	Bectric	[assinatura]
Glicerina	EV00025945	JMGS, Lda	USP	10g	10g	10,007g	Bectric	[assinatura]
Vaselina sólida	R1099M8	JMGS, Lda	Ph. Eur.	q.b.p. 100g	80g	80,005g	Bectric	[assinatura]

Preparação:

Rubrica do operador

1. Verificar o estado de limpeza do material.	Bectric
2. Pesar a glicerina líquida diretamente para o recipiente unguator.	Bectric
3. Pesar o ácido salicílico e colocar diretamente no recipiente unguator, e misturar com vareta.	Bectric
4. Adicionar vaselina sólida ao recipiente Unguator.	Bectric
5. Executar a mistura no Unguator.	Bectric
6. Fechar o recipiente e rotular.	Bectric
7. Lavar e secar o material utilizado.	Bectric
8.	
9.	
10.	
11.	

Aparelhagem usada: Unguator
Balanças BL.01 e BL.02

Embalagem:

Tipo de embalagem: unguator Capacidade do recipiente: 100/140 ml

Material de embalagem	Nº de lote	Origem
Unguator	11602908	Gako

Operador: Beitor

Prazo de utilização e Condições de conservação:

Condições de conservação: Conservar em local seco e fresco no recipiente bem fechado.

Operador: Beitor

Prazo de utilização: 30 dias

Operador: Beitor

Rotulagem:

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo

Identificação da Farmácia Identificação do Director Técnico Endereço e telefone da Farmácia	DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO	Identificação do Médico prescriptor Identificação do doente
Teor em substância(s) activa(s) Quantidade dispensada Referência a matérias-primas cujo conhecimento seja eventualmente necessário para a utilização conveniente do medicamento Posologia Via de administração		Data de preparação Prazo de utilização Condições de conservação Nº de lote Manter fora do alcance das crianças Advertências (precauções de manuseamento, etc.) Uso externo (caso se aplique) (em fundo vermelho)

Operador: Beitor

Verificação:

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do operador
Cor	Branca	CONFORME	<i>Deitor</i>
Odor	Inodora	CONFORME	<i>Deitor</i>
Aspecto	Homogéneo	CONFORME	<i>Deitor</i>
Quantidade	100g ± 5%	CONFORME (99,393 g)	<i>Deitor</i>

Aprovado

Rejeitado

Supervisor: *mf*

19/06/2019

Nome e morada do doente:

[Redacted]

Nome do prescriptor:

[Redacted]

Anotações:

[Empty box for notes]

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

Matérias-primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (sem IVA)		Quantidade a usar	Fator multiplicativo	Preço da matéria-prima utilizada na preparação
	Quantidade adquirida	Preço de aquisição (s/ IVA)	Quantidade unitária	preço			
Ácido salicílico	500g	8,53 €	1g	0,01706 €	x 10g	x 1,9	= 0,32 €
Glicerina	1260g	3,37 €	1g	0,0026746 €	x 10g	x 1,9	= 0,05 €
Vaselina sólida	900g	3,76 €	1g	0,0041777 €	x 80g	x 1,9	= 0,64 €
Total Matéria-Prima (A)							= 1,01 €

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

	Forma Farmacéutica	Quantidade	F (€)	Fator multiplicativo	Valor
Valor referente à quantidade base	Pomada	100 g	5,03 €	x 3	= 15,09 €
Valor adicional				x €	x
Total da Manipulação (B)					= 15,09 €

MATERIAL DE EMBALAGEM:

Material de embalagem	Preço de aquisição	Quantidade	Fator multiplicativo	Valor
Unguator 100/140 ml	1,01 €	x 1	x 1,2	= 1,21 €
	€	x	x	= €
Total de Material de Embalagem (C)				= 1,21 €

P. V. P. DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

Soma de (A) + (B) + (C)	Fator multiplicativo	Valor
17,31 €	x 1,3	= 22,50 €
	I. V. A.	= 1,35 €
	(D)	= 23,85 €

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:

Dispositivo	Preço unitário	Quantidade	Valor
			(E) €

PREÇO FINAL: (D) + (E)

23,85 €

Operador: Beatrix, Supervisor: [Assinatura]