



Ana Catarina Romualdo Afonso Domingues Machado

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Controlo Clínico da Terapêutica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Doutora Marília João Rocha, da Dra. Maria do Carmo Moço e do Professor Doutor José Barata Custódio e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Catarina Romualdo Afonso Domingues Machado

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Controlo Clínico da Terapêutica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Marília Rocha, da Dra. Maria do Carmo Moço e do Professor Doutor José Barata Custódio e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Catarina Romualdo Afonso Domingues Machado, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013134771, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Controlo Clínico da Terapêutica” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 5 de setembro de 2018.

Ana Catarina Romualdo Afonso Domingues Machado

(Ana Catarina Romualdo Afonso Domingues Machado)

«É mais importante saber que tipo de pessoa tem uma doença, do
que saber que tipo de doença uma pessoa tem.»

Hipócrates

Agradecimentos

Aos meus pais e ao meu irmão Tiago por toda a paciência, permanente incentivo, apoio e compreensão, durante estes cinco anos de grande esforço e trabalho, e, também, porque me ensinaram a nunca desistir dos nossos sonhos.

À minha tia Ilda que sempre me ensinou que tudo aquilo que se nos coloca como um desafio é positivo e constitui um enriquecimento cultural, que deve ser partilhado, na convicção de que quanto mais sabemos e partilhamos, mais livres somos.

A todos os meus amigos, mas principalmente à Adriana, ao Júlio, à Ana Lúcia e ao Zé, que sempre me deram força, apoio incondicional, gargalhadas e momentos inesquecíveis para toda a vida, tendo a certeza de que estes anos foram apenas o início de uma grande amizade e companheirismo.

À Soraia, que apesar de estar longe durante estes anos que passei em Coimbra, nunca permitiu que a distância abalasse a grande e longa amizade que nos une, incentivando-me a tornar-me a melhor profissional de saúde possível.

Ao professor Paulo por, nos momentos de incerteza, ao me dar a conhecer a abrangência das Ciências Farmacêuticas, mostrou que a minha paixão pelas ciências devia ser utilizada para ajudar os outros.

Em termos institucionais, agradeço à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e aos professores e professoras pelas oportunidades de formação proporcionadas, que ao contribuírem para a minha preparação enquanto futura profissional de saúde, permitiram a realização de um sonho.

Às Doutoras Marília Rocha, Cristina Viana, Maria do Carmo Moço e Isabel Parreira que contribuíram, direta ou indiretamente, para o enriquecimento do meu conhecimento, pela partilha de ideias, pela compreensão e orientação durante os estágios e por me mostrarem os trilhos das Ciências Farmacêuticas.

Por fim, o meu profundo agradecimento ao meu orientador, o Professor Doutor José Barata Custódio, pela inspiração, pelo acompanhamento realizado, pela disponibilidade e atenção permanentes, visando a construção e reconstrução do conhecimento, pela confiança depositada em mim pela escolha de um tema ainda pouco conhecido e desenvolvido no nosso país e por me incentivar a nunca me contentar com o que é que é fácil, comum e aceite, incentivando-me sempre a ir mais além.

Índice Geral

Introdução Geral	1
Capítulo I Controlo Clínico da Terapêutica	2
Resumo	3
Abstract	4
Introdução	5
1. Fundamentos do Controlo Clínico da Terapêutica	9
2. Avaliação do Controlo Clínico da Terapêutica	19
3. Biomarcadores – O “diagnóstico” do passado e a “previsão” do presente e do futuro	26
4. Caso Clínico	30
Conclusões	32
Bibliografia	33
Capítulo II Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	37
Introdução	38
1. Farmácia Hospitalar	39
2. Análise SWOT	41
2.1 Pontos Fortes	42
2.2 Pontos Fracos	43
2.3 Oportunidades	44
2.4 Ameaças	44
3. Biomarcadores medidos no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra	45
Conclusão	47
Bibliografia	48
Capítulo III Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	49
Introdução	50
1. Farmácia Comunitária	51
2. Análise SWOT	54
2.1 Pontos Fortes	55
2.2 Pontos Fracos	56
2.3 Oportunidades	56
2.4 Ameaças	56
3. Controlo Clínico da Terapêutica na farmácia comunitária	57
Conclusão	58
Bibliografia	59

Introdução Geral

Este documento inclui a monografia intitulada “Controlo Clínico da Terapêutica” e os relatórios de estágio em Farmácia Hospitalar e em Farmácia Comunitária realizados no âmbito da unidade Estágio Curricular, do 2.º semestre do 5.º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, tendo em vista a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

No capítulo I expõem-se as razões que justificam a aplicação do controlo clínico da terapêutica, como é que este pode ser realizado e de que forma é que a sua avaliação se traduz em resultados vantajosos para o doente e para a sociedade. Este tema articula-se com os capítulos seguintes, dado que o farmacêutico hospitalar e comunitário pode contribuir em áreas como a gestão, monitorização e otimização da terapêutica, determinação de parâmetros, identificação de pessoas em risco e deteção precoce de diversas doenças, no contexto de uma equipa multidisciplinar, que, por sua vez, pressupõe uma corresponsabilidade do farmacêutico, do médico, de outros profissionais de saúde e da pessoa com doença, visando a obtenção dos melhores resultados para a saúde do paciente.

Nos capítulos II e III são avaliados os estágios em Farmácia Hospitalar e em Farmácia Comunitária onde, através de uma análise SWOT, são apresentados os seus pontos fortes e os pontos fracos, assim como as oportunidades e as ameaças.

Capítulo I **Controlo Clínico da Terapêutica**

Resumo

Esta monografia pretende apresentar alguns conceitos sobre o Controlo Clínico da Terapêutica e a sua importância na prática clínica.

Os farmacêuticos têm como responsabilidade profissional assegurar que os doentes retirem o maior benefício terapêutico dos seus tratamentos pelo uso correto de medicamentos, minimizando os efeitos secundários associados. A excelência do exercício profissional farmacêutico está por isso associada ao acompanhamento contínuo da evolução das ciências farmacêuticas, e dos avanços tecnológicos relacionados com o uso do medicamento, sendo assim decisivo o seu papel na promoção do uso racional do medicamento, em articulação com os restantes profissionais de saúde.

A prevenção da doença e das suas complicações passa pela identificação de fatores de risco e a referenciação atempada para cuidados médicos especializados e adequados à situação em causa, daí a importância do controlo da terapêutica na prática clínica.

O tema “Controlo Clínico da Terapêutica”, conhecido anteriormente por “Monitorização da Terapêutica”, foi escolhido não só pelo interesse na complementarização da minha formação, mas também pela importância que tem vindo a adquirir em termos de valor clínico e porque as suas bases científicas e metodologias são usadas nas mais variadíssimas áreas, como é o caso das Ciências Forenses (toxicologia Médico-Legal) e no controlo *antidoping*.

Na atualidade, o controlo das concentrações plasmáticas dos fármacos, assim como a utilização de novos métodos que permitem rapidamente a avaliação da terapêutica e a avaliação dos seus efeitos através da determinação em paralelo de biomarcadores, nomeadamente de biomarcadores de previsão, têm vindo a adquirir elevada importância clínica, possibilitando que as terapêuticas sejam mais controladas, de forma a poder tirar-se o maior proveito da medicação com o menor risco possível de desenvolvimento de efeitos secundários.

Palavras-chave: Controlo Clínico da Terapêutica, Monitorização da Terapêutica, farmacocinética e farmacodinâmica, variabilidade intra- e interindividual, biomarcadores.

Abstract

This monograph intends to present some concepts related to Clinical Monitoring of Therapeutic and its importance in clinical practice.

The pharmacists bear the professional responsibility to ensure that patients derive as much therapeutical benefit from their treatment with medicines as possible, minimizing any side effects. The excellency of the professional exercise of pharmacists is linked to the permanent monitoring of the developments in pharmaceutical science, and of the technological advances in the use of therapeutic drugs, being thus decisive its role in the promotion of the rational use of drugs, while articulating with the remaining healthcare providers.

Preventing disease and its complications involves identification of risk factors and early reference to specialized medical care, adequate to that specific situation. Hence the importance of therapeutic monitoring in clinical practice.

The issue "Clinical Monitoring of Therapeutic", a few years ago called "Therapeutic Drug Monitoring", was chosen not only for a personal interest in supplementing my education but also for the increasing importance in clinical value, and because its scientific backing and methodologies are used in a broad variety of fields as is the case of Forensic Sciences and doping control.

Currently, the control of plasma concentration in drugs, as well as the use of new methods which enable the quick assessment of therapies and their effect through parallel determination of biomarkers, namely predictive biomarkers, has become clinically relevant, allowing more control in therapies, thus making the most out of medication with minimal risk of developing side effects.

Keywords: Clinical Monitoring of Therapeutic, Therapeutic Drug Monitoring, pharmacokinetics and pharmacodynamics, intra and inter-individual variability, biomarkers.

Introdução

Este capítulo introduz e descreve a monografia apresentada. Inicia-se com uma perspectiva histórica que demonstra como é que a prática clínica e a descoberta dos processos e mecanismos biológicos evoluíram e permitiram a correlação entre as concentrações plasmáticas dos fármacos e os seus efeitos terapêuticos e toxicidade, assim como a descoberta e o uso de biomarcadores. Com o desenvolvimento da ciência e das novas tecnologias, foram-se desenvolvendo novas metodologias e mecanismos que pudessem melhorar a forma como a terapia é implementada.

O segundo ponto descreve os processos de correlação entre o que o organismo faz ao fármaco e o que o fármaco faz ao organismo, de forma a controlar as concentrações plasmáticas dos fármacos e a obter-se um melhor proveito dos medicamentos, reduzindo-se a probabilidade de ocorrência de efeitos secundários e toxicidade a eles associados. Atendendo a estes aspetos, a importância de controlar a terapêutica começou a ganhar cada vez maior relevo.

A terceira parte desta monografia apresenta as amostras biológicas, sua recolha e as metodologias que podem e são usadas para quantificar as concentrações plasmáticas dos fármacos e dos biomarcadores.

Na quarta parte expõe-se o uso de biomarcadores, que permitem que as terapêuticas sejam mais controladas e que se possa tirar o maior proveito da medicação com o menor risco possível.

Finalmente, é apresentado um caso clínico que demonstra a importância do controlo das concentrações plasmáticas de biomarcadores e como estes podem ajudar a perceber as alterações biológicas provocadas pelos fármacos, embora sendo ainda usados biomarcadores de diagnóstico, quando os de previsão são muito mais vantajosos.

Tendo em vista a construção deste tema e a explicação de como é importante o controlo clínico, abordam-se os conceitos base de farmacocinética e farmacodinâmica e como estes, aliados à genética, vão afetar e provocar variabilidades a nível plasmático dos fármacos e dos biomarcadores, assim como dos resultados obtidos.

Perspetiva Histórica

Durante muitos anos a prática médica/farmacêutica baseou-se na experimentação na procura de novos medicamentos (DeLucia et al., 2016) e a observação dos resultados ou do estado de saúde resumia-se ao exame físico e à observação de substâncias que eram naturalmente eliminadas pelo corpo.

Acredita-se que o primeiro “teste de diagnóstico laboratorial” tenha sido feito com urina, realizado pelos sumérios e babilónios, documentado em placas de argila datadas de 4000 a.C.. Já antes de Hipócrates (460-370 a.C.), os babilónios, egípcios e, posteriormente as culturas ocidentais utilizaram a urina em certos diagnósticos, como é o caso do diagnóstico da diabetes. Os primeiros registos de testes de gravidez usando urina datam de 1350 a.C., documentados em papiros egípcios (Andriolo et al., 2013)

Já Celsus, (25 a. C - 50 d. C), descrevia os sinais cardinais da inflamação como resultado de uma alteração – “calor, rubor, tumor e dolor” (calor, rubor, edema e dor) (DeLucia et al., 2016). Ressalve-se que o mecanismo desta condição só foi explicado séculos mais tarde, em 1891, por Netchinikof, zoólogo russo, (citado em Júnior, 2016). Um século mais tarde após a descrição de Celsus, Galeno (129 d. C - 199 d. C) adicionava um quinto sinal, a perda de função. (citado em Junior, 2016).

Apesar de alguns avanços no tratamento e na prevenção de doenças durante o século XVIII, como é o caso do desenvolvimento da vacina da varíola por Edward Jenner (1749-1823), em meados do século XIX a “arte de curar” ainda se limitava essencialmente a tratar os sintomas (DeLucia et al., 2016). O desconhecimento sobre as doenças conduzia a uma escolha errada dos tratamentos, o que levou Voltaire (1694-1778) a satirizar “Os médicos usam medicamentos que conhecem pouco, para tratar doenças de que conhecem ainda menos” (citado em Rolleston, 1925). O estímulo para o nascimento da farmacologia começou no século XVIII, mas o seu maior impulso ocorre durante o século XIX, sendo de realçar os estudos de Claude Bernard (1813-1879) na área da fisiologia. Este constatou que o organismo possuía recetores para medicamentos e que a ação destes era um evento químico, apesar de não o conseguir explicar, por falta de recursos técnicos (DeLucia et al., 2016). Na evolução da farmacologia, é também de referir o papel de Oswald Schmiedeberg (1838-1921), considerado o pai da Farmacologia Moderna, devido aos seus estudos sobre a correlação entre a estrutura química de substâncias e a sua efetividade enquanto fármaco (Walsh and Schwartz-Bloom, 2013).

Os primeiros estudos publicados relacionavam a farmacocinética com fórmulas matemáticas, assim como com os efeitos resultantes dos medicamentos. Em 1960, Buchthal

demostrou a correlação entre as concentrações plasmáticas de fenitoína, em doentes com epilepsia, e o controlo dos ataques epiléticos (Buchthal, 1960). Em 1967, Schou demonstrou a relação entre as concentrações plasmáticas de lítio e os seus efeitos farmacológicos (Baastrup and Schou, 1967). Devido a estas descobertas, entre 1960 e 1970, os conceitos fundamentais de farmacocinética e farmacodinâmica desenvolveram-se, dando origem à farmacocinética clínica como uma disciplina. Nesta altura, a farmacocinética clínica apenas se focava nos efeitos adversos dos fármacos e, segundo esta metodologia, ao se estabelecerem janelas terapêuticas a toxicidade dos fármacos podia ser reduzida (Ensom et al., 1998). A importância dada ao controlo farmacocinético dos fármacos cresceu devido ao aumento da compreensão das relações concentração-resposta, que permitiam a individualização da terapêutica através da monitorização das concentrações dos fármacos e o ajustamento da dose – os primórdios da chamada monitorização da terapêutica.

Nos séculos XIX e XX, observa-se uma evolução acentuada do ramo da bioquímica e desenvolvem-se testes que envolviam reações químicas para variadíssimos componentes do sangue e urina, tais como os métodos enzimáticos para a glicose e separação de proteínas em papel de filtro (Andriolo et al., 2013; DeCaprio, 2006). Durante os anos setenta do século XX, deu-se o desenvolvimento e a comercialização de imunoensaios para os fármacos. Como estes podiam dar resultados rápidos e precisos em pouco tempo, o interesse em marcadores de doenças presentes em fluidos biológicos aumentou (Hallworth and Watson, 2017). Segundo DeCaprio (2006) as descobertas a nível da genómica e da proteómica pelo *Human Genome Project*, aumentaram a discussão acerca dos potenciais usos destes “marcadores biológicos” ou biomarcadores para o desenvolvimento de novos medicamentos. Estes fornecem informação acerca da farmacologia clínica, ajudam na seleção de potenciais compostos, auxiliam na descoberta das doses mais corretas e na deteção de efeitos secundários.

Desta forma, o termo “biomarcador” – algo que pode ser usado como um indicador do estado de doença ou qualquer outro estado fisiológico de um indivíduo e que se materializa sob a forma de células, moléculas, genes ou enzimas (Sahu et al., 2011) – tornou-se bastante banalizado, sendo utilizado em muitas publicações científicas, como se pode observar na Figura 1.

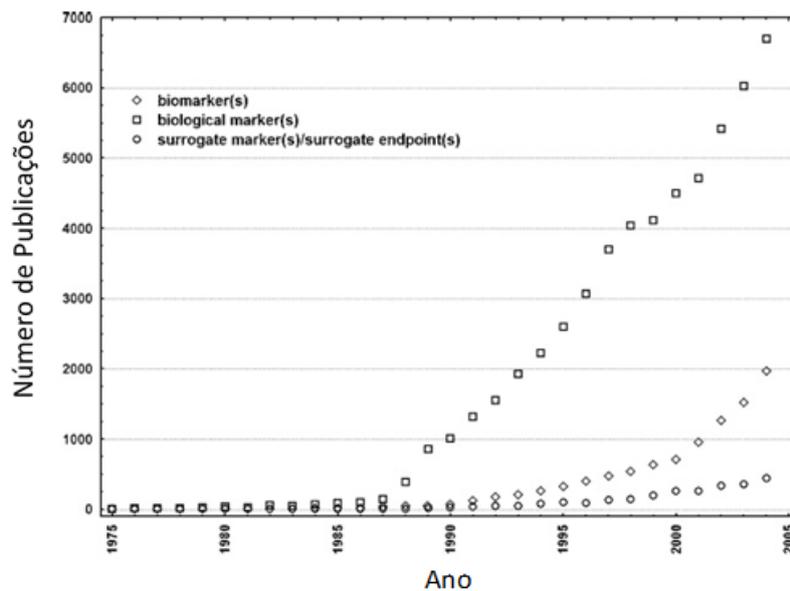


Figura 1 - Número de publicações identificados no Medline que contêm os termos “biomarcadores” (biomarkers), “marcador(es) biológico(s)” (biological marker(s)) ou “marcadores de desfecho clínico ou marcadores de substituição” (surrogate endpoint(s)/surrogate marker(s)), entre 1975 e 2004. (Adaptado de DeCaprio, 2006)

A aplicação de biomarcadores tem-se alargado a várias áreas, como é o caso de avaliações de risco de saúde, toxicologia ambiental, segurança interna e em controlos de *dopping*. Os biomarcadores podem ser usados pelas Ciências Forenses (toxicologia Médico-Legal), área na qual são designados por biomarcadores toxicológicos e permitem provar envenenamentos deliberados ou acidentais. Porém, talvez uma das áreas que mais demonstrou interesse pelo uso de biomarcadores terá sido mesmo a área da Saúde (DeCaprio, 2006), não só no desenvolvimento de novos medicamentos, mas ao nível da previsão e diagnóstico de doenças, assim como da avaliação da terapêutica. Neste contexto, surge o conceito de “Controlo clínico da terapêutica” que tem evoluído ao longo dos últimos anos. As áreas da farmacologia e da farmacocinética, aliadas às informações que os biomarcadores nos fornecem (farmacodinâmica), permitem cada vez mais uma melhor avaliação da terapêutica, levando à otimização dos resultados e permitindo uma terapia mais individualizada e personalizada (Burton et al., 2006), sustentada no contacto direto com o doente quando lhe é aplicada uma dada terapêutica.

I. Fundamentos do Controle Clínico da Terapêutica

Conceitos de Farmacocinética e Farmacodinâmica

Como já foi referido anteriormente, o controlo clínico da terapêutica assenta, não só nos conceitos de farmacocinética aplicados à avaliação da terapêutica, mas também nos conceitos de farmacodinâmica avaliada pela determinação de biomarcadores.

Farmacocinética

O conceito de farmacocinética compreende o estudo da vida do fármaco no organismo, que engloba as fases de absorção, distribuição, biotransformação e excreção. Assim, pode-se dizer que a Farmacocinética Clínica é a aplicação dos princípios referidos anteriormente (absorção, distribuição, biotransformação e excreção) no controlo clínico individualizado para uma terapêutica eficaz e segura (Rang et al., 2015). Resumidamente, é o que o organismo faz ao fármaco.

As fases de absorção, distribuição, biotransformação e excreção afetam a concentração de fármaco no organismo, estando dependentes do modo de administração do fármaco ao longo do tempo, o que vai fazer variar o perfil farmacocinético, como se pode observar na Figura 2.

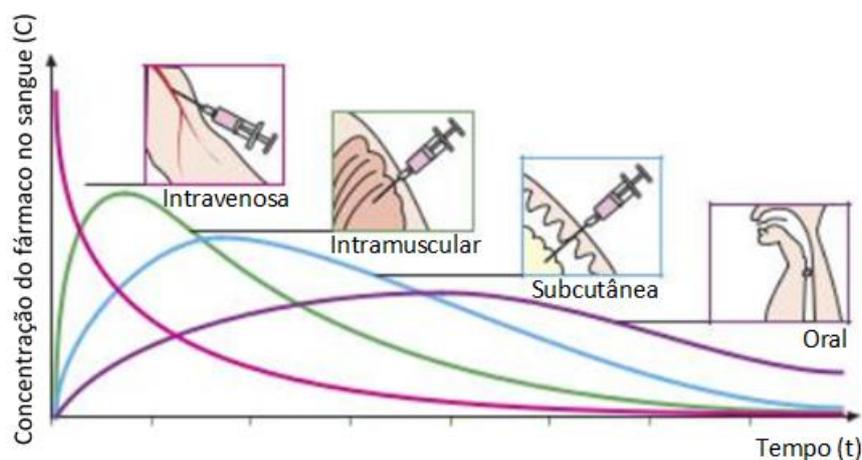


Figura 2 - Vários perfis farmacocinéticos - Concentração de fármaco dependente do modo de administração ao longo do tempo. (Adaptado de Lüllmann et al., 2005)

Através da observação dos perfis farmacocinéticos, assim como dos respetivos parâmetros de avaliação – os descritivos e os quantitativos – (Tabela I) é possível obter informações que permitem o ajuste de regimes posológicos mediante os valores obtidos na monitorização da terapêutica, ou seja permite saber se as concentrações dos fármacos se mantêm dentro da janela terapêutica (Tozer and Rowland, 2006) e nunca acima, para prevenir a toxicidade, ou

abaixo, para prevenir uma dose subterapêutica e consequente ineficácia na ação farmacológica, como se pode observar na Figura 3. A concentração máxima (ou pico no caso de administrações repetidas) ($C_{m\acute{a}x}$), e o tempo máximo ($t_{m\acute{a}x}$) são parâmetros descritivos que podem ser visualizados através dos perfis farmacocinéticos. Já os quantitativos são obtidos através de fórmulas matemáticas, como é o caso do volume de distribuição (Vd) e do tempo de semivida ($t_{1/2}$) (Rang et al., 2015).

A concentração (D) dos fármacos e dos seus metabolitos é a variável destas fórmulas e está relacionada com a via de administração, dose administrada e com a extensão da biotransformação e eliminação.

Tabela I – Parâmetros farmacocinéticos

	Parâmetro	Símbolo	Descrição	Fórmula
Descritivo	Concentração máxima ou pico	$C_{m\acute{a}x}$	Concentração máxima no sangue após uma administração	-
	Tempo máximo	$T_{m\acute{a}x}$	Tempo necessário para atingir a $C_{m\acute{a}x}$	-
	Concentração mínima ou vale	C_{min}	A menor concentração atingida antes da próxima administração	-
	Area sob a curva parcial ou total	$AUC_{0-t} / AUC_{0-\infty}$	Integral da curva concentração-tempo após uma dose única ou após várias doses	-
	Intervalo de doseamento	τ	Tempo compreendido entre duas administrações	-
Quantitativo	Constante de velocidade de absorção	K_a	Fração de fármaco absorvida do local de administração para a corrente sanguínea	-
	Biodisponibilidade	F	Fração da dose do fármaco administrada que atinge a corrente sanguínea	$\frac{AUC_{po} \cdot D_{iv}}{AUC_{iv} \cdot D_{po}}$
	Volume de distribuição	V_d	Volume aparente que o fármaco necessita para se distribuir de forma a refletir as doses plasmáticas	$\frac{D}{C_0}$
	Clearance	Cl	Volume de sangue que é depurado de fármaco por unidade de tempo	$V_d \cdot k_e = \frac{D}{AUC}$
	Tempo de semivida	$t_{1/2}$	Tempo necessário para a concentração baixar a metade da concentração inicial	Ordem 0 $t_{1/2} = 0,5C_0 / K_0$ Ordem I $t_{1/2} = \ln 2 / K$
	Constante de velocidade de eliminação	K_e	Quantidade de fármaco eliminada por unidade de tempo	Ordem 0 $k_0 = dC/dt$ Ordem I $k = CL/V_d$
	Flutuação	%PTF	Variação pico-vale dentro de um intervalo de dosagem em estado estacionário	$\frac{C_{max,ss} - C_{min,ss}}{\frac{1}{\tau} AUC_{\tau,ss}} \cdot 100$
	Constante de infusão	K_{in}	Velocidade de infusão necessária para balançar a de eliminação	$C_{ss} \cdot CL$

Adaptado de AGAH working group PHARMACOKINETICS, 2004; Dhillon and Gill, 2006.

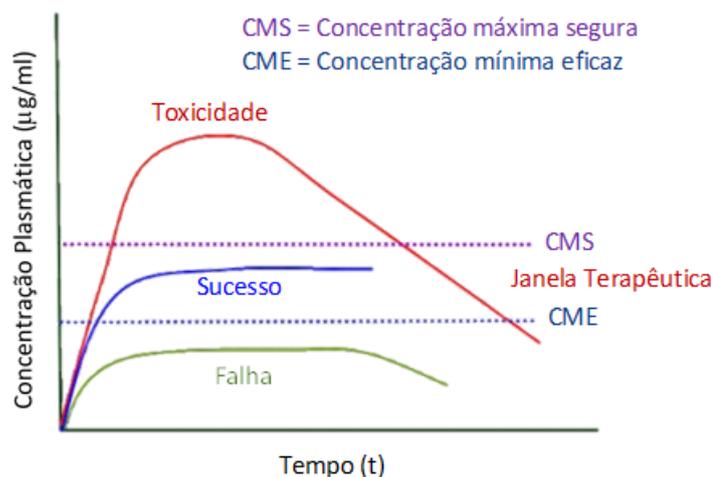


Figura 3 - Perfis farmacocinéticos - Relação entre a concentração máxima em função do tempo e a janela terapêutica. (Adaptado de Lüllmann, 2005)

Absorção

Segundo Guimarães et al. (2014), “a absorção de um fármaco consiste na passagem deste, desde o local onde é depositado até atingir a circulação sanguínea”. Esta passagem pode ser feita através de vários mecanismos: o transporte ativo, a difusão passiva, a difusão facilitada e, para moléculas cujas dimensões tornam impossível o seu transporte pelos mecanismos anteriores, a endocitose.

A extensão de absorção de um fármaco é afetada por vários fatores, como a formulação, o pH do sangue, a falta de um recetor específico para a absorção, o local de absorção, a motilidade gastrointestinal, a inativação do fármaco em certas condições, a irrigação sanguínea e a via de administração (Guimarães et al., 2014).

Distribuição

Depois de absorvido, o fármaco tem de se distribuir pelos líquidos intersticial e intracelular, de forma a poder chegar aos locais onde estão os recetores a que este se vai ligar.

A distribuição é afetada por diversos fatores, como o fluxo sanguíneo, a permeabilidade capilar, a ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas e aos tecidos e o volume de distribuição (Guimarães et al., 2014).

Biotransformação

A biotransformação é a fase em que o fármaco é convertido em metabolitos ativos ou inativos. A fase I da biotransformação envolve reações de funcionalização, enquanto a fase II envolve reações de conjugação (Guimarães et al., 2014).

Uma vez que se trata de reações enzimáticas, deve-se ter em conta que estas estão sujeitas a fenómenos de indução ou inibição. O fluxo sanguíneo para os órgãos metabolizadores é um outro fator que afeta a biotransformação.

Eliminação

A eliminação é a perda irreversível do fármaco ou dos seus metabolitos do corpo. As principais vias de eliminação são os rins, a bÍlis e os pulmões. Assim, os fatores que afetam esta fase estão relacionados com estes órgãos, isto é, a filtração glomerular, a reabsorção e secreção tubular e a excreção biliar. Apenas uma pequena percentagem dos fármacos é eliminada pela pele e pelo leite materno (Rang et al., 2015).

Assim, a concentração plasmática de um dado fármaco é o resultado de diferentes fatores, tendo uma variabilidade interindividual que é também afetada pela associação de fármacos e pelo estado fisiológico de um indivíduo, como será desenvolvido posteriormente. Deste modo, o perfil farmacocinético de uma dada substância deve ser conhecido em cada indivíduo e não apenas o resultado estatístico dos estudos em determinada população. Para isso, é necessária a avaliação da concentração plasmática do fármaco no indivíduo submetido a essa terapêutica – monitorização terapêutica.

Farmacodinâmica

A farmacodinâmica refere-se à relação entre as concentrações de fármaco no local de ação e ao efeito resultante, assim como a sua intensidade e efeitos secundários. (Rang et al., 2015). Resumidamente, é o que o fármaco faz ao organismo.

Um fármaco, um neurotransmissor ou uma hormona que se liga a um recetor (uma molécula alvo) é chamado de ligando. Quando uma determinada molécula se liga a um determinado recetor dão-se vários mecanismos que levam à formação de uma resposta. Os ligandos, na sua grande maioria, imitam ou inibem processos biológicos e podem ser classificados como agonistas – que iniciam cadeias de reações e mudanças conformacionais

que ativam vias de transdução com a libertação ou a formação de segundos mensageiros que irão levar a uma resposta biológica – e antagonistas – em que, apesar de não iniciarem a cadeia de reação com a consequente formação de uma resposta, competem com os agonistas pela ocupação dos locais de ligação (Lees et al., 2004).

Existem vários tipos de interações farmacodinâmicas fármaco-fármaco: as aditivas ($1+1=2$), sinérgicas ($1+1=4$), potenciadas ($0+1=5$) e antagonistas ($1+1=1$). As interações fármaco-alimento e as fármaco-álcool também são bastante importantes. Alguns medicamentos podem aumentar ou diminuir a absorção de alguns nutrientes, sendo que o contrário também ocorre. Os hábitos de saúde e as doenças também afetam a farmacodinâmica de um fármaco. Uma interação fármaco-doença ocorre quando um fármaco exacerba uma doença existente (Mitrea, 2008), como é o caso da toma de um anti-inflamatório não esteroide num asmático.

Os fármacos para além de se ligarem aos locais-alvo, também têm a capacidade de se ligarem a locais não específicos. Esta ligação não leva necessariamente a uma resposta, todavia, caso ocorra uma, esta pode levar à ocorrência de efeitos secundários e toxicidade, como se pode observar na Figura 4. Para muitos fármacos, a concentração no local onde se encontra o recetor determina a intensidade do efeito, ou seja, o efeito aumenta em função da concentração do fármaco.

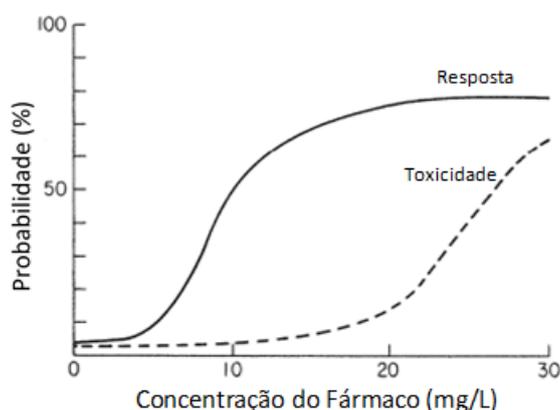


Figura 4 - Relação entre a concentração e a probabilidade da ocorrência de efeitos farmacológicos e de toxicidade de um fármaco. (Adaptado de Burton, 2006)

Consequentemente, o estudo da ação e dos efeitos secundários num dado doente é fundamental para a eficácia e segurança da terapêutica, uma vez que os efeitos secundários são de grande variabilidade interindividual, dependendo da saúde do indivíduo e da politerapia que lhe é aplicada.

Nos últimos anos têm sido estudados diferentes biomarcadores de previsão, que têm vindo a ser usados no desenvolvimento de novos fármacos. Estes biomarcadores, ao contrário

dos biomarcadores de diagnóstico, são de grande importância na avaliação de alterações fisiológicas num indivíduo quando submetido a uma dada terapêutica. Os biomarcadores de previsão, dado que são libertados antes da perturbação fisiológica permitem evitar a ocorrência de efeitos secundários. Deste modo, a utilização de biomarcadores para avaliar o estado clínico do doente, conjuntamente com a avaliação da concentração plasmática do fármaco, constituem uma evolução fundamental para o sucesso e eficácia de qualquer terapêutica. Assim, o controlo clínico da terapêutica constitui também vantagens para o doente (redução dos efeitos adversos e tempo de internamento), para o profissional de saúde (maior controlo e segurança na terapêutica aplicada e diminuição da mortalidade), para a instituição (redução de custos decorrentes dos efeitos adversos, tempo de internamento e com a farmacoterapia, bem como a informação clínica acerca dos fármacos) e para a sociedade (redução dos custos no sistema de saúde).

A utilização de biomarcadores na prática clínica e a sua importância no desenvolvimento de novos fármacos serão desenvolvidas posteriormente.

Da monitorização da terapêutica ao controlo clínico da terapêutica

Durante muitos anos foi realizada a monitorização da terapêutica, que consistia apenas na avaliação das concentrações plasmáticas dos fármacos (Farmacocinética) e de como estas concentrações se traduziam em efeitos desejados e/ou toxicidade. Estes valores, apesar de nem sempre fornecerem informações objetivas sobre a toxicidade, permitiam o controlo das concentrações, em casos de modificação da dose, de medicamentos de retirada progressiva, ou seja, cuja dosagem necessitava de ser progressivamente reduzida (“desmame”), assim como nos informavam sobre a adesão à terapêutica por parte do doente.

A monitorização era apenas realizada para um pequeno número de fármacos e, ainda assim, nem sempre era realizada para todas as pessoas que os tomavam. Alguns dos fármacos que eram sujeitos à monitorização da terapêutica encontram-se na Tabela II.

Tabela II – Alguns dos fármacos que eram sujeitos à monitorização da terapêutica

Analgésicos	Broncodilatadores	Agentes Imunossuppressores
Paracetamol	Teofilina	Ciclosporina
Ácido acetilsalicílico	Agentes Cardíacos	Tacrolimos
Morfina	<u>Antiarrítmicos</u>	Micofeolato
Antifúngicos	Lidocaína	Antiretrovirais
Isotretinoína	Propranolol	Antibióticos
Antineoplásicos	<u>Glicosídeos Cardíacos</u>	<u>Aminoglicosídeos</u>
Metotrexato	Digoxina	Amicacina
Antiepiléticos	Agentes Psicoativos	Gentamicina
Carmabazepina	<u>Antidepressores tricíclicos</u>	<u>Outros antibióticos</u>
Fenobarbital	Amitriptilina	Vancomicina
Ácido valpróico	<u>Outros</u>	Outros fármacos
Fenitoína	Lítio	Metadona

Adaptado de Hallworth and Watson, 2017.

Com o avançar dos anos, o uso de biomarcadores veio dar resposta à necessidade de se poder também avaliar a parte farmacodinâmica dos fármacos. Desta forma, a monitorização da terapêutica por si só caiu em desuso, fazendo agora parte, juntamente com a avaliação dos biomarcadores, de um processo mais abrangente de controlo: o Controlo Clínico da Terapêutica (Buclin et al., 2012). O controlo clínico da terapêutica é agora constituído por duas metodologias: a monitorização da terapêutica, que compreende a farmacocinética de um fármaco através da medição das concentrações plasmáticas, e a avaliação de biomarcadores, que compreende a farmacodinâmica de um fármaco, sendo por isso medidas as concentrações dos biomarcadores, que no caso dos de previsão irão refletir as alterações provocadas pelos fármacos nos órgãos. Neste contexto, é possível que o controlo clínico da terapêutica tenha uma aplicação geral à maioria das terapêuticas.

As variabilidades intra- e interindividuais têm um papel preponderante na farmacocinética e farmacodinâmica de um indivíduo e a utilização conjunta destas duas áreas permite-nos chegar a conclusões que, pelo contrário, se as situações fossem avaliadas de forma separada seriam interpretadas de modo diferente. São, por isso, duas partes inseparáveis de um todo, que só assim permitem os melhores resultados para o doente.

As variabilidades intra- e interindividuais podem afetar as concentrações plasmáticas dos fármacos e, no caso de administrações múltiplas, o tempo necessário para se atingir o estado de equilíbrio. Apesar de serem realizadas recolhas antes do estado de equilíbrio ser atingido, de forma a controlar o aumento das concentrações, não é garantia de que estas não tenham já ultrapassado este estado e atingido valores potencialmente tóxicos. Assim, a medição paralela de biomarcadores de previsão poderá ajudar a prevenir esta situação. A avaliação de

biomarcadores de previsão fornece informações sobre alterações biológicas, mais precisamente sobre os danos provocados pelos fármacos. Estas informações aliadas às fornecidas pelas concentrações plasmáticas podem ajudar a compreender a variação dos valores obtidos dos biomarcadores, ou seja, se as alterações podem estar a ser provocadas pelo fármaco, pela quantidade administrada de fármaco, por alguma interação ou por alguma alteração fisiológica não relacionada com este fármaco.

Algumas das razões que legitimam o controlo das concentrações plasmáticas dos fármacos e dos biomarcadores são o facto de nem todos os fármacos terem valores definidos para a janela terapêutica, nem sempre a formação de metabolitos ativos permitir a aplicação de informação acerca das concentrações dos fármacos (a não ser que as concentrações destes metabolitos sejam consideradas), nem sempre os efeitos tóxicos poderem ocorrer a baixas concentrações e nem sempre haverem consequências associadas a concentrações altas ou baixas (Spruill et al., 2014).

O controlo clínico da terapêutica deve ser considerado um processo que envolve uma série de etapas e atividades interrelacionadas e, por isso, não deve ser visto como um mero valor numérico da concentração plasmática de um fármaco ou de um biomarcador, mas como um mecanismo que permite a tomada de decisões, levando a um resultado positivo para o doente, permitindo a eficiência económica do sistema (Schumacher and Barr, 1998).

Razões do controlo clínico da terapêutica

Hoje em dia o conceito de “dose padrão”, já não pode ser utilizado, uma vez que existem vários fatores que vão afetar os valores obtidos das concentrações plasmáticas e dos biomarcadores, o que justifica o controlo da terapêutica. A expressão “Todos diferentes mas todos iguais” não se pode aplicar neste contexto, uma vez que as variações intraindividuais, mas principalmente as interindividuais são significativas. Para melhor compreensão, seguidamente irão ser expostos alguns destes fatores.

Raça/Etnia

As pessoas pertencentes a grupos definidos compartilham características com base na herança cultural e genética porém, existe também uma grande diversidade dentro de cada grupo.

Os fatores ambientais, como por exemplo a dieta, também podem contribuir para estas diferenças porém, a diferença mais significativa e mais importante baseia-se nas mutações genéticas, que irão afetar os processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos (Rang et al., 2015).

O polimorfismo farmacogenético é definido como a existência, numa população, de dois ou mais alelos do mesmo *locus*, que resultam no aparecimento de um ou mais fenótipos, que podem afetar o efeito de um fármaco (Hallworth and Watson, 2017). A fenotipagem e a genotipagem podem fornecer informações que permitem o ajustamento das doses dos fármacos de acordo com as necessidades de um doente específico - farmacogenética.

Idade

A biotransformação e a eliminação dos fármacos são provavelmente os mecanismos que são mais afetados pela idade.

Muitas enzimas apresentam baixa atividade em recém-nascidos e estas levam oito semanas a atingir os níveis de atividade de um adulto. No caso dos idosos, a atividade das enzimas hepáticas vai diminuindo com a idade, o que irá afetar o tempo de semivida dos fármacos.

A eliminação dos fármacos é menos eficiente nos extremos da vida, o que leva a efeitos maiores e mais prolongados nos recém-nascidos e nos idosos. A taxa de filtração glomerular nos bebés é cerca de 20% da dos adultos e a função glomerular é também muito mais baixa. A taxa de filtração glomerular decresce lentamente a partir dos 20 anos, diminuindo para cerca de metade aos 75 anos (Rang et al., 2015).

Outros fatores fisiológicos, como por exemplo a contribuição da gordura para as variações do volume de distribuição dos fármacos e os fatores patológicos, (comuns nos idosos), influenciam os efeitos dos fármacos.

Doenças concomitantes

Algumas doenças podem afetar a farmacocinética e a farmacodinâmica de alguns fármacos.

As deficiências renal e hepática podem levar a um aumento da concentração, mesmo quando administradas doses padrão, o que se traduz no aumento ou prolongamento dos efeitos do fármaco.

A absorção está afetada, por exemplo, em casos de má absorção ou doença pancreática. No caso de síndrome nefrótica, dado que vai haver a diminuição de proteínas plasmáticas, a

distribuição plasmática do fármaco vai ser afetada. A hipotermia reduz a clearance de muitos fármacos. No hipotireoidismo, apesar dos motivos ainda não serem conhecidos, sabe-se que há um aumento da sensibilidade dos fármacos. Outras doenças estão relacionadas com mudanças nos mecanismos de transdução do sinal e, igualmente, a nível dos recetores (Rang et al., 2015).

Sexo

O sexo do doente também pode afetar a resposta terapêutica e a incidência de efeitos secundários (Franconi and Campesi, 2014).

As mulheres estão mais expostas a fatores de risco atendendo à sua maior longevidade, a polimedicação, a depressões e a variações e diferenças hormonais do que os homens (Franconi and Campesi, 2014).

Gravidez

Na gravidez dão-se mudanças fisiológicas capazes de modificar os efeitos dos fármacos.

Como a concentração plasmática de albumina está mais reduzida a ligação plasmática do fármaco vai ser influenciada, afetando a distribuição deste.

Como o débito cardíaco está aumentado, ocorre uma maior eliminação dos fármacos, dado que o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular são maiores (Rang et al., 2015).

A barreira placentária deixa atravessar com mais facilidade os fármacos lipófilos do que os hidrófilos, (Rang et al., 2015) o que afeta a exposição do feto a estes.

Reações idiossincráticas

Uma reação idiossincrática é uma reação que ocorre numa pequena proporção de indivíduos e em que o efeito resultante é diferente do que ocorre na grande maioria das pessoas (Rang et al., 2015). O principal fator responsável por esta diferença são as anomalias genéticas.

Interações entre fármacos

Nos doentes polimedicados há uma maior probabilidade de ocorrência de interações entre fármacos o que, em 5 a 20% dos casos, é responsável pelas reações adversas (Rang et al., 2015).

Na administração concomitante de dois fármacos, A e B, pode ocorrer a alteração da concentração de B que alcança o seu local de ação – interação farmacocinética – ou a modificação do efeito farmacológico de B, sem que a sua concentração no líquido intersticial se altere – interação farmacodinâmica. Para que estas interações sejam importantes do ponto de vista clínico, é necessário que a janela terapêutica do fármaco B seja estreita (Rang et al., 2015).

2. Avaliação do Controlo Clínico da Terapêutica

O controlo clínico da terapêutica é um processo que se divide em várias componentes: pré-analítica, analítica e pós-analítica. A pré-analítica inclui a questão clínica (dúvida a que se pretende responder), a seleção do teste e o seu pedido. Esta componente termina com a recolha da amostra. A analítica envolve a preparação da amostra, a realização do teste selecionado e a revisão dos resultados obtidos. A componente pós-analítica envolve a comunicação dos resultados, a interpretação destes, tendo em conta a questão clínica inicial, as ações a serem realizadas, tendo em conta os resultados e o impacto que estas ações têm no estado do doente (Schumacher and Barr, 1998).

Os laboratórios, que realizam medições que se destinam ao controlo clínico da terapêutica, devem ter meios para obter todos os parâmetros pedidos e necessários para uma apropriada interpretação dos resultados, como o nome do doente, idade, género, patologia e estado clínico atual, terapêutica atual (vias de administração, data e hora da última dose administrada) e a data e hora da colheita da amostra, uma vez que os resultados obtidos têm de ser interpretados com base nestas informações e no que se pretende, efetivamente, avaliar, nunca esquecendo o juízo clínico (Hallworth and Watson, 2017).

As amostras biológicas

A amostra escolhida deve ser a apropriada tendo em conta os parâmetros que se pretendem analisar.

As amostras mais usualmente utilizadas no controlo clínico da terapêutica são o sangue, o plasma e o soro. Outras amostras menos invasivas podem ser usadas, como a saliva e a urina.

No caso da monitorização, a saliva pode ser utilizada em algumas situações específicas, desde que a concentração de fármaco se mantenha constante e reflita a concentração plasmática (Braun et al., 2016). Esta correlação já foi demonstrada para alguns fármacos antiepiléticos (Patsalos and Berry, 2013; Krasowski and McMillin, 2014). Para outros fármacos esta correlação não pode ser realizada, uma vez que estão dependentes do pH salivar e da ligação às proteínas plasmáticas. O uso da saliva em bebés, também traz vantagens, dado que a colheita é indolor e mais simples (Gorodischer and Koren, 1992).

A recolha de urina, tal como no caso da saliva, é indolor e relativamente simples. Porém não é apropriada para todas as situações, dado que nem todos os fármacos e biomarcadores são eliminados por esta, para além de que as suas concentrações se encontrarão bastante diluídas. Vários fatores afetam as concentrações na urina, como o nível de hidratação e o pH urinário (Braun et al., 2016). Assim, apesar de haver casos em que a urina não pode ser usada para o controlo clínico da terapêutica, esta pode ser usada para se avaliar a adesão à terapêutica e para se detetarem drogas de abuso.

A deteção das concentrações nas fezes e na bÍlis pode ajudar nos casos em que os fármacos e os metabolitos não são eliminados renalmente.

Outros fluidos como o líquido cefalorraquidiano demonstraram refletir as concentrações plasmáticas de fármacos psicotrÓpicos (Braun et al., 2016).

Fluidos como lágrimas e secreções pulmonares podem ser usados para demonstrar a presença do fármaco ou dos metabolitos no local de ação e o líquido amniótico, o sangue fetal e o leite materno podem ser usados para avaliar a exposição fetal e perinatal aos fármacos (Pichini et al., 1996).

A recolha das amostras biológicas

Para obter a melhor interpretação possível dos resultados, é necessário colherem-se as amostras de forma correta e saber-se o momento desta colheita, dado que é necessário relacioná-la com o momento em que a última dose foi administrada e quando o regime terapêutico foi iniciado (Kang and Lee, 2009).

No caso de uma amostra para quantificação plasmática de um fármaco, se o sangue é recolhido antes da distribuição do fármaco ocorrer totalmente, é provável que se obtenham valores de concentração superiores aos esperados (Kang and Lee, 2009). Salvo algumas

exceções, a amostragem deve ocorrer quando as concentrações dos fármacos estão no “vale”, ou seja quando a concentração apresenta os valores mais baixos, ou imediatamente antes de uma nova administração. As concentrações no “vale” não são tão influenciadas pelos processos de absorção e de distribuição (Kang and Lee, 2009). No caso de fármacos em que é necessário haver administrações múltiplas (como se pode observar na Figura 5), o fármaco e os seus metabolitos vão-se acumulando ao longo do tempo. Quando a quantidade administrada é a mesma que é eliminada alcança-se um estado de equilíbrio. O tempo necessário para atingir este estado baseia-se somente no tempo de semivida ($t_{1/2}$) do fármaco e são necessárias, em média, cerca de quatro a cinco meias vidas para se atingir o estado de equilíbrio (Kang and Lee, 2009), embora dependa do fármaco administrado, das associações de fármacos (politerapia) e de variabilidades afetas a cada indivíduo.

Em teoria, a amostragem pode ser feita em qualquer momento do estado de equilíbrio, mas, na prática, é necessário conhecer o momento exato em que foi recolhida a amostra para se poder interpretar os resultados obtidos. Assim, quando em estado de equilíbrio, que no caso da Figura 5 seria atingido antes da sexta administração, a concentração mínima efetiva é a concentração no vale, ou seja, antes da administração da dose seguinte. A concentração máxima é obtida no pico, ou seja, duas a três horas após a dose seguinte àquela que estabeleceu o equilíbrio (Kang and Lee, 2009), que no caso da Figura 5 seria duas horas após a sexta administração.

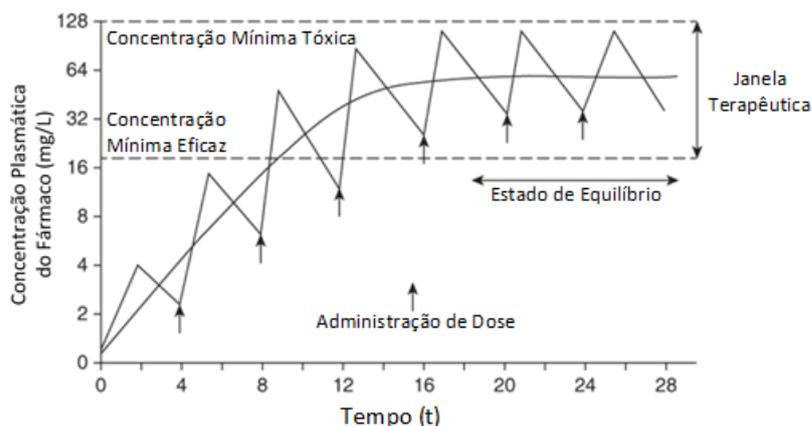


Figura 5 - Perfil farmacocinético de um fármaco com administrações múltiplas. O estado de equilíbrio é atingido após a quinta administração. (Adaptado de Jones et al., 2017)

Os fármacos com semividas mais curtas devem ser monitorizados mesmo antes de atingirem o estado de equilíbrio, uma vez que doentes com problemas metabólicos ou problemas renais correm o risco de desenvolverem toxicidade mesmo em doses terapêuticas e no início do tratamento. Nestes casos, a amostra deve ser recolhida o mais rápido possível,

assim como em casos de emergência, de modo a se poder reagir e a tomar as medidas necessárias para reverter a situação (Kang and Lee, 2009).

A recolha de amostras para a avaliação de biomarcadores obedece a protocolos específicos, que se encontram definidos para a recolha específica de cada biomarcador.

Métodos instrumentais de análise

Os maiores progressos em química analítica deram-se depois de 1900, com o desenvolvimento e melhoramento de métodos de análise, como os espectrofotómetros e técnicas espectrofotométricas (Miller and Synovec, 2000).

Nos finais do século XX, deu-se uma expansão da aplicação dos métodos analíticos em várias áreas de forma a responder a necessidades a nível forense, médico, industrial e académico (Laitinen, 1989).

Nos anos cinquenta, a monitorização dos antiepiléticos era feita usando a cromatografia gasosa (GC) e nos anos sessenta foram desenvolvidos vários métodos para a monitorização de fármacos usando a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) (Dasgupta, 2008). Com o desenvolvimento da tecnologia, os métodos analíticos foram-se tornando mais automatizados e mais simples, tornando-se mais específicos e mais sensíveis, fornecendo resultados mais rápidos e mais fidedignos, ao contrário dos primeiros métodos cromatográficos que, apesar de terem boa sensibilidade, eram muito trabalhosos (Dasgupta, 2008).

Nos anos setenta, desenvolveram-se os imunoensaios que permitiram a quantificação de vários fármacos e biomarcadores de um modo rápido e simples, para além da elevada sensibilidade e maior especificidade.

A descoberta e o desenvolvimento dos métodos imunoquímicos, aliado ao aumento da automatização, permitiram que a obtenção de resultados fosse mais rápida (de preferência dentro de 24 horas), mais simples e com resultados mais fidedignos (Kang and Lee, 2009).

No controlo *antidoping* e de drogas de abuso, as técnicas de imunoensaio são as mais usadas para a triagem e as de CG/MS e HPLC/MS são as de eleição para confirmação. A combinação entre uma técnica de imunoensaio para triagem e a CG/MS ou a HPLC/MS para confirmação (no caso de ensaios positivos) são as mais frequentes. Uma vez que a molécula a ser analisada é conhecida, não é necessário fazer uma caracterização qualitativa desta, ao contrário do que acontece na Toxicologia Forense.

A seguir serão descritos vários processos analíticos usados na monitorização da terapêutica, que são também usados na pesquisa de doses de abuso, controlo anti-dopagem e áreas forenses.

HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Antes do desenvolvimento dos imunoensaios, a Cromatografia Líquida de Alta Resolução era utilizada para medir as concentrações dos fármacos.

Este método cromatográfico baseia-se no facto de os componentes de uma mistura poderem ser separados com base na sua maior ou menor afinidade e com base na polaridade dos componentes por uma das suas duas fases: a estacionária e a móvel, que têm diferentes polaridades (Harris, 2007).

GC/MS – Cromatografia Gás-Líquido associada à Espectroscopia de Massa e LC/MS – Cromatografia Líquida associada à Espectroscopia de Massa

Estes métodos associam um método de separação e um método de deteção.

Os métodos cromatográficos funcionam através do princípio de que diferentes substâncias têm maior afinidade para uma das fases envolvidas no processo. As duas fases são usadas para separar as substâncias de uma mistura. Na cromatografia gasosa, a fase móvel é um gás e a estacionária é um líquido não volátil ou partículas sólidas. Na cromatografia líquida, a fase móvel é um solvente orgânico e a estacionária é uma coluna de resina.

Na Espectroscopia de Massa as moléculas passam através de um campo elétrico e são separadas e fracionadas em fragmentos representativos que são reconhecidos pelo tempo que permanecem na fase estacionária (tempo de retenção), massa molecular e espectro de fragmentação (Harris, 2007).

Um imunoensaio é um teste analítico que utiliza anticorpos para identificar, dosear e quantificar a atividade de um analito.

Seguidamente serão apresentados de forma sucinta vários métodos que usam os princípios base dos imunoensaios.

RIA – Ensaio radioimométrico

Nos ensaios radioimométricos a presença do analito é detetada pela utilização de radioatividade.

O analito presente na amostra e um analito marcado com iodo radioativo adicionado à amostra competem pelos locais de ligação de um anticorpo específico. Através de um medidor de raios gama é possível medir os valores de radioatividade na amostra, sendo que o valor obtido é inversamente proporcional à quantidade de analito na amostra (Patrono and Peskar, 2012).

As desvantagens deste método prendem-se com os custos de eliminação dos materiais, assim como com os cuidados a ter com o manuseamento.

EIA – Ensaio imunoenzimático

Os ensaios imunoenzimáticos usam enzimas marcadas não radioativas, sendo que o método mais conhecido será, provavelmente, o ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).

Nestes ensaios, o analito de interesse presente nas amostras liga-se a anticorpos associados a uma enzima adicionados ao meio. A ligação analito-anticorpo-enzima é observada quando é adicionado o substrato da enzima, que ao ser metabolizado por esta, leva a uma mudança de cor do meio (Bender and Mühlen, 2008).

PETINIA (*Particle Enhanced Turbidimetric Inhibition Immunoassay*) – Imunoensaio de inibição turbidimétrica por realçamento de partículas

O PETINIA trata-se de um método que mede a redução da transmissão de luz no meio devido a partículas em suspensão (McPherson and Pincus, 2011).

Partículas de latex-analito ligam-se a anticorpos específicos do analito, formando agregados capazes de dispersar a luz, aumentando assim a turbidez. O analito presente na amostra compete com as partículas de latex-analito pelos locais de ligação dos anticorpos, inibindo a formação dos agregados insolúveis (Wild, 2013). A turbidez é inversamente proporcional à concentração do analito na amostra, ou seja, quanto maior a absorvância, menor a concentração do analito.

EMIT (*Enzyme Multiplied Immunoassay Technique*) – Técnica de imunoensaio enzimático de multiplicação

Um anticorpo é adicionado juntamente com um substrato específico à amostra, havendo ligação entre o anticorpo e o analito a ser quantificado (Bender and Mühlen, 2008). Um conjugado enzima-analito é adicionado e vai-se ligar ao excesso de anticorpo, formando um complexo que afeta a atividade da enzima. A atividade da enzima é proporcional à concentração do analito na amostra (Burtis and Burns, 2016).

Quimioluminescência

Quando ocorre emissão de luz devido a uma reação química dá-se o fenómeno de quimioluminescência (Harris, 2007).

Este método pode ser usado em combinação com imunoensaios, uma vez que a luz produzida pela reação química é diretamente proporcional à quantidade de analito na amostra. Os ensaios quimioluminescentes mais comuns são os enzimáticos de multiplicação ou a medição direta da quimioluminescência.

ACMIA (*Affinity Chrome-Mediated Immunoassay*) – Imunoensaio mediado por magnetismo

Nesta técnica, partículas magnéticas ligadas ao analito são adicionadas para se ligarem aos conjugados enzima-anticorpo que não se ligaram ao analito da amostra. Estes dois tipos de conjugados são separados magneticamente, em que no sobrenadante fica o complexo enzima-anticorpo-analito da amostra. Este complexo é transferido para uma cuvette com o substrato da enzima que vai formar um composto que absorve na gama do visível. A absorção medida é diretamente proporcional à concentração do analito na amostra (Courtais et al., 2010).

CEDIA (*Cloned Enzyme Donor Immunoassay*) – Imunoensaio com enzimas dadoras clonadas usando tecnologia de DNA recombinante

Através da tecnologia de DNA recombinante foi possível produzir dois fragmentos inativos que, espontaneamente, se reassociam para formar a enzima bacteriana β -galactosidase que, clivando um determinado substrato, gera uma cor que pode ser medida espectralmente.

O analito presente na amostra vai-se ligar ao anticorpo, deixando livres os fragmentos. Caso o analito não esteja presente na amostra, os fragmentos não se poderão reassociar, uma vez que o anticorpo se vai unir a um dos fragmentos previamente ligado ao analito de interesse (Burtis and Burns, 2016). A quantidade de enzima ativa formada vai afetar a quantidade de cor produzida, que é diretamente proporcional à quantidade de analito presente na amostra.

FPIA (*Fluorescence polarization immunoassay*) – Imunoensaio de polarização de fluorescência

Neste método é usado uma molécula fluorescente, baseando-se na capacidade desta emitir luz polarizada quando excitada. Esta capacidade é alterada quando esta molécula se liga ao anticorpo. Quanto menor a quantidade de analito presente na amostra, maior será a quantidade de molécula fluorescente ligada ao anticorpo, levando a uma redução da rotação, resultando numa maior polarização de fluorescência (Bender and Mühlen, 2008).

Os métodos empregues na avaliação dos biomarcadores são vários e muito heterogêneos. Os mais utilizados são os métodos ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), já descritos anteriormente. Estes métodos encontram-se devidamente adaptados às especificidades dos biomarcadores que se pretendem quantificar.

3. Biomarcadores – O “diagnóstico” do passado e a “previsão” do presente e do futuro

Como anteriormente referido, o controlo clínico da terapêutica desdobra-se em duas áreas. A monitorização da terapêutica, assim como a avaliação de biomarcadores de diagnóstico, já é feita há alguns anos. Porém, em Portugal, a avaliação dos biomarcadores de previsão ainda não se tornou uma prática corrente. Apesar de existirem vários tipos de biomarcadores, é apenas sobre estes dois que nos iremos focar.

Podemos definir “biomarcador” como uma característica mensurável, utilizado para avaliar o estado normal do organismo ou um estado de doença, podendo ser usado para demonstrar os resultados de uma intervenção terapêutica (Naylor, 2003) e que pode ser um conjunto de alterações celulares, bioquímicas ou moleculares medidas em material biológico, como fluidos biológicos, células ou tecidos (Hulka, 1990). Valores altos de colesterol como um biomarcador

do risco de doença coronária e vascular, a pressão arterial como biomarcador do risco de AVC e elevadas temperaturas corporais como biomarcador de febre são alguns dos exemplos.

Os biomarcadores mais utilizados até agora são os de diagnóstico, que são usados para detectar ou confirmar a presença de uma doença ou condição (FDA-NIH Biomarker Working Group, 2016). Na tabela III estão expostos alguns biomarcadores cardíacos, hepáticos, renais e hematológicos de diagnóstico.

Tabela III – Alguns biomarcadores de diagnóstico

Cardíacos	Renais
Troponina I e T	Cl ⁻ , Na ⁺ , K ⁺
Creatinina Cinase MB	Osmolaridade
Peptídios Natriuréticos	Ácido úrico
LDH	Creatinina
Proteína C reativa	Proteínas Totais
Mioglobina	Albumina (microalbuminémia)
Hepáticos	Hematológicos
AST e ALT	Glóbulos Vermelhos, brancos e plaquetas
Fosfatase alcalina	Colesterol Total, HDL, LDH e triglicéridos
γ -Glutamilttransferase	INR
Bilirubina Total, Indireta e Direta	Glicémia

Adaptada de Bain et al., 2016; FDA-U.S. Food & Drug Administration, 2018; Gilardi et al., 2014; Hosohata et al., 2012; Yang et al., 2014.

Porém, os biomarcadores de diagnóstico apenas identificam a doença quando esta já está instalada. Sendo possível prever a ocorrência de doença devido à utilização dos fármacos, é possível agir preventivamente ou, antes desta se instalar, minorando desta forma, os efeitos indesejados. Todo este processo torna-se possível com a utilização de biomarcadores de previsão, uma vez que detetam precocemente a ocorrência da patologia, ou seja, antes de esta se iniciar (Mayeux, 2004). Os biomarcadores de previsão são moléculas que são produzidas em resposta aos danos provocados pelos fármacos a determinados órgãos e estruturas. São estas que irão reparar os danos causados.

Na tabela IV estão presentes alguns biomarcadores cardíacos, renais e hematológicos de previsão, demonstrando como a administração de fármacos pode levar a alterações nos seus valores ou ações, localizando o dano provocado.

Tabela IV – Alguns biomarcadores de previsão

Cardíacos	
H-FABP (<i>Heart type fatty acid binding protein</i>)	Presente no citoplasma das células miocárdicas. Está envolvida no metabolismo de ácidos gordos, onde os transporta da membrana celular até à mitocôndria para oxidação.
IMA (<i>Ischemia modified albumin</i>)	Formada após dano da região N-terminal da albumina em condições isquémicas, perdendo a capacidade de se ligar a metais de transição. A acidose e radicais livres de oxigénio aumentam os valores da IMA.
Renais	
L-FABP (<i>Liver fatty acid binding protein</i>)	Produzidas em condições isquémicas (dano renal). Reabsorção reduzida no túbulo proximal levando à sua presença na urina.
NGAL (<i>Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin</i>)	Fator antibacteriano, produzido em situações de dano renal. Em caso de dano no túbulo proximal, a sua síntese aumenta e a reabsorção diminui.
KIM-1 (<i>Kidney Injury Molecule 1</i>)	Não está presente em rins saudáveis. A presença na urina relaciona-se com um dano ao nível do túbulo proximal.
β_2 -microglobulina	Expressa pelas células membranares tubulares em resposta a danos no túbulo proximal. Elevada em casos de nefropatia membranar idiopática, de nefrotoxicidade provocada por fármacos e em rejeições tubulointersticiais em doentes transplantados.
Cistacina C	Aumentada em danos renais agudos e em disfunções tubulares. Marcador da taxa de filtração glomerular e de danos no túbulo proximal.
Clusterina	Chaperona extracelular envolvida na adesão celular, apoptose e reparação de DNA. Aumentada nos casos de danos ao nível do túbulo proximal e distal.
TFF3 (<i>Trefoil Factor 3</i>)	Hormona peptídica presente na medula externa de rins saudáveis. Os valores baixam após a administração de alguns fármacos.
RPA-I (<i>Renal papillary antigen-1</i>)	Danos no ducto coletor. Presente na urina em casos de isquémia renal, obstrução uretal unilateral ou devido a nefrotoxinas.
Vanine I	A presença na urina está relacionada com nefrotoxicidade provocada por fármacos.
Hematológicos	
MicroRNA	Biomarcador da reatividade plaquetária que pode ser afetado pela administração de terapia antiplaquetária.

Adaptada de FDA-U.S. Food & Drug Administration, 2018; Gaze, 2009; Hosohata, K., et al., 2012; Wang et al., 2017; Güneş et al., 2015.

Apesar de haver mais vantagens na utilização de biomarcadores de previsão em relação aos de diagnóstico, os primeiros ainda existem em menor número sendo, por isso, menos utilizados. Porém, e uma vez que, ao se prever a probabilidade de uma pessoa desenvolver uma doença, é possível acionar meios para que esta não se desenvolva, ou caso se desenvolva, saber a sua extensão e efeitos, podendo começar-se o tratamento mais adequado o mais rápido possível.

Cada vez mais se investe na descoberta e desenvolvimento de novos biomarcadores de previsão, permitindo uma prática clínica cada vez mais focada na previsão e menos no diagnóstico, isto é, investindo mais na prevenção da doença e menos na cura.

Biomarcadores no desenvolvimento de novos fármacos

Os biomarcadores são utilizados há bastante tempo nas fases pré-clínicas e clínicas do desenvolvimento dos fármacos e no diagnóstico clínico. A *European Medicines Agency* (EMA) e a *Food & Drug Administration* (FDA) obrigam ao uso dos biomarcadores de previsão em todas as fases do desenvolvimento de novos fármacos, ajudando a avaliar se os potenciais tratamentos justificam o esforço e os recursos aplicados na fase III (onde se testa a eficácia e a segurança num grande número de pessoas) e na fase IV (onde se avaliam interações medicamentosas e novos efeitos adversos (farmacovigilância), quando o fármaco já se encontra no mercado) dos estudos (Strimbui and Tavel, 2010). Estes aumentam as taxas de sucesso e a eficiência da terapêutica, permitindo o conhecimento prematuro da toxicidade dos fármacos e verificando se estes têm atividade farmacológica.

Como já foi referido anteriormente, os biomarcadores podem ajudar a avaliar o risco de doença, a diagnosticá-la e a personalizar o tratamento do doente. Depois de se validar o biomarcador, ou seja, verificar se este reflete o processo biológico estudado, como é que se relaciona com outras características da doença e a extensão da correlação com a doença (Mayeux, 2004), pode integrar-se o processo de avaliação de possíveis terapias medicamentosas, em que o biomarcador pode atuar como substituto de um desfecho clínico (Strimbui and Tavel, 2010), como por exemplo, a morte ou o benefício clínico.

As características de bons biomarcadores são a especificidade (para uma doença em específico), a força de associação (entre o biomarcador e os efeitos resultantes), a consistência (a associação mantém-se entre indivíduos distintos, diferentes lugares e circunstâncias), a plausibilidade e a coerência (mecanismos ligam o biomarcador com a patogenia da doença e as ações realizadas na intervenção e as variações ao nível do marcador dão-se em paralelo com as variações da doença e com os efeitos obtidos) e a sensibilidade (facilmente quantificável) (Strimbu and Tavel, 2010; Aronson et al., 2005).

4. Caso Clínico

O caso seguidamente apresentado refere-se a uma doente internada nos serviços de Reumatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra entre 6 de fevereiro e 18 de fevereiro de 2018. Trata-se de um exemplo adaptado para demonstrar como a utilização dos biomarcadores, enquanto parte do controlo clínico da terapêutica, permitem melhores cuidados de saúde e melhores resultados clínicos. O nome da doente encontra-se escrito pelas suas iniciais de modo a garantir a proteção de dados.

Nome: MLCMPS Idade: 67 anos

Diagnóstico: A doente queixa-se de fraqueza muscular.

Sinais Vitais:

Tensão arterial diastólica: variação entre 52 e 72 mmHg durante o internamento

Tensão arterial sistólica: variação entre 104 e 139 mmHg durante o internamento

Temperatura: variação entre 35 e 37°C durante o internamento

Frequência cardíaca: variação entre 74 e 97 bpm durante o internamento

Terapêutica:

Medicamento	Dose	Via adm	Freq.	Indicação
Paracetamol 500mg	1000mg	oral	SOS	Dores ligeiras
Montelucaste 10mg	10mg	oral	1 id	Asma/DPOC
Pantoprazol 40mg	40mg	oral	1 id	Inibidores da bomba de protões
Naproxeno 500mg	500mg	oral	SOS	Dores moderadas
Carbonato de cálcio 1500mg + Colecalciferol 400UI	1 uni	oral	1 id	Osteoporose
Budesonida 80µg/dose + Formoterol 4,5µg /dose	1 uni	Inalatória	SOS	Asma/DPOC
Adalimumab	40 mg/0.8 ml	Injetável	Semanas alternadas	Artrite reumatóide

Exames Complementares pedidos: Análises ao sangue e biópsia muscular.

Resultados das análises ao sangue:

Parâmetro Bioquímico	Valor Obtido	Valores de Referência
Creatinina	0,37 mg/dL	0,55 – 1,02
Proteínas Totais	6,8 g/dL	6,6 – 8,3
Albumina	3,1 g/dL	3,5 – 5,2
Sódio	141 mmol/L	136 – 146
Potássio	4,2 mmol/L	3,5 – 5,1
Cloro	105 mmol/L	101 – 109
Osmolalidade	282 mOSM/Kg	260 – 302
ALT	72 UI/L	< 34

AST	35 UI/L	< 31
Fosfatase Alcalina	49 UI/L	30 – 120
Bilirrubina Total	0,5 mg/dL	0,3 – 1,2
Desidrogenase Láctea (LDH)	310 UI/L	< 247
Creatinina Cinase (CK)	430 UI/L	< 145
Aldolase	13,8 UI/L	< 7,6
Proteína C Reativa	1,16 mg/dL	< 0,50

Resultados da biópsia: Desconhecidos. Dado que os resultados da biópsia muscular não foram disponibilizados durante o período em que decorreu o estágio, as considerações seguintes não terão em linha de conta estas informações.

Intervenção: A terapêutica para a artrite reumatóide foi revista e o adalimumab foi retirado.

As análises demonstraram valores acima dos de referência no caso das enzimas hepáticas (ALT, AST), assim como da desidrogenase láctica (LDH), da aldolase e da proteína C reativa, apesar de estes não serem significativos, ao contrário dos da creatinina cinase (CK), que se encontram bastante elevados.

Com o uso de adalimumab é habitual haver alteração destes valores porém, só quando são atingidos valores altíssimos (à volta de 700 UI/L) é que estas alterações podem significar hepatopatias medicamentosas. A relação entre o uso de adalimumab e a alteração nos valores destes marcadores é comprovada a partir do momento em que se retira o adalimumab, dado que os valores normalizaram.

Os valores obtidos da Creatinina Cinase corroboram com as queixas da doente de fraqueza muscular, uma vez que está aumentada nos casos de lesão muscular (lise celular). Nesta situação teria sido pertinente a avaliação de biomarcadores cardíacos/musculares para despiste de outros problemas, uma vez que a Creatinina Cinase também se encontra alterada em episódios cardíacos e musculares.

Neste caso demonstra-se a importância dos biomarcadores de previsão em relação aos de diagnóstico, que apenas são detetados após ocorrerem os efeitos dos fármacos administrados. Os biomarcadores de diagnóstico não são os mais úteis e eficazes para o controlo da terapêutica e, como esta afeta o fígado e o músculo, deveriam ter sido usados biomarcadores de previsão hepáticos e cardíacos.

Conclusões

A junção das informações dadas pela farmacocinética, farmacodinâmica, farmacogenética e pelos biomarcadores permitirão, sem dúvida, o melhor uso dos fármacos e terão um papel importantíssimo no resultado final da terapêutica, que para além de ser eficaz, será melhor e mais segura.

Na era da Medicina baseada na evidência, o controlo clínico da terapêutica era menosprezado, talvez pela falta de estudos e descobertas científicas que provassem o contrário. Ao longo dos anos foram descobertos os benefícios da utilização de processos que nos indicassem se a terapêutica para além de estar a ser eficaz, era adequada e segura.

Este controlo deve ser sempre acompanhado de um julgamento clínico. Muitas das vezes este é mal feito ou mal utilizado, o que se deve, maioritariamente, ao desconhecimento pelos profissionais de saúde das vantagens para o doente que o controlo clínico da terapêutica pode ter. Poderá, também, dever-se ao facto dos profissionais de saúde não saberem interpretar estes resultados e relacioná-los com o doente e com problema em questão. As consequências são várias, tanto para o doente como para o Estado, uma vez que, ao fazer-se o incorreto uso destes processos, o problema pode não se resolver e pode até piorar, levando também ao desperdício de recursos analíticos e monetários.

Concluindo, se o controlo clínico da terapêutica for feito corretamente, este resultará num melhor tratamento e em melhores resultados para o doente.

Bibliografia

- AGAH working group PHARMACOKINETICS, 2004. Collection of terms, symbols, equations, and explanations of common pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters and some statistical functions. pp 3-8.
- Andriolo, A., Ballarati, C. A. F., Melo, M. R., Sumita, N. M., 2013. Diretriz para a Gestão e Garantia de Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (TLR) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Editora Manole, pp. 4-5.
- Aronson, J. K., 2005. Biomarkers and surrogate endpoints. *Br J Clin Pharmacol*, 59, 491-494.
- Baastrup, P. C., Schou, M., 1967. Lithium as a prophylactic agent. *Arch Gen Psychiatr.*, 16, 162-172.
- Bain, B. J., Bates, I., Laffan, M., Lewis, S., 2016. *Dacie and Lewis Practical Haematology*. Elsevier Health Sciences, London, 12ª edição, pp. 23-35.
- Bender, A. L., Mühlen, C. A., 2008. Testes Laboratoriais Aplicados à Imunologia Clínica. In: Voltarelli, J. C., Donadi, E. A., Carvalho, I. F., Arruda, L. K., Júnior, P. L., Sarti, W. (Eds), *Imunologia Clínica na Prática Médica*. Atheneu, 1ª edição, pp 73-94.
- Braun, D., Stegmann, B., Haen, E., 2016. TDM of psychotropic drugs in body fluids. *Pharmacopsychiatry.*, 26, 6.
- Buchthal, F., Svensmark, O., Schiller, P. J., 1960. Clinical and electroencephalographic correlations with serum levels of diphenylhydantoin. *Arch Neurol.*, 2, 624-631.
- Buclin, T., Gotta, V., Fuchs, A., Widmer, N., Aronson, J., 2012. Monitoring drug therapy. *Br J Clin Pharmacol.*, 73, 917-923.
- Burtis, B., Burns, T., 2016. *Tietz Fundamentos de Química Clínica e Diagnóstico Molecular*. Elsevier Brasil, 2ª edição, p. 431.
- Burton, M. E., Shaw, L. M., Schentag, J. J., Evans, W. E., 2006. *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. Lippincott Williams & Wilkins, 4ª edição, pp 4-5.
- Courtais, C., Dupuy, A. M., Bargnoux, A. S., Pageaux, G.P., Fegueux, N., Mourad, G., Cristol, J. P., 2010. Evaluation of two sirolimus assays using the ARCHITECT-i1000® CMIA or Rx® ACMIA methods in comparison with the IMx® MEIA method. *Clin Chem Lab Med.*, 48, 1523-1525.

- Dasgupta, A., 2008. Handbook of Drug Monitoring Methods – Therapeutics and Drugs of Abuse. Humana Press, 67-86.
- DeCaprio, A. P., 2006. Toxicologic Biomarkers. Taylor & Francis Group, New York, p. 1-3, 5.
- DeLucia, R., Planeta, C. S., Gallacci, M., Avellar, M. C. W., Filho, R. M. O., 2014. Farmacologia Integrada: uso racional de medicamentos. Clube de Autores, 5ª edição. p 12.
- Dhillon, S., Gill, K., 2006. Basic pharmacokinetics. In: Dhillon, S. and Kostrzewski, A. (Eds.), Clinical Pharmacokinetics. Pharmaceutical Press, London, pp. 1-44.
- Ensom, M. H., Davis G. A., Cropp C. D., Ensom R. J., 1998. Clinical pharmacokinetics in the 21st century: does the evidence support definitive outcomes? Clin Pharmacokinet., 34, 265-279.
- FDA-NIH Biomarker Working Group, 2016. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools – Biomarcadores de Diagnóstico. Recuperado em 2018, junho 30, de <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK402285/>>
- FDA-U.S. Food & Drug Administration, 2018. Recuperado em 2018, junho 27, de <<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugDevelopmentToolsQualificationProgram/BiomarkerQualificationProgram/ucm535383.htm>>
- Franconi, F., Campesi, I., 2014. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. Br J Pharmacol., 171, 580-594.
- Gaze, D. C., 2009. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. Drug Metab Pharmacokinet., 24, 333-341.
- Gilardi, E., Iacomini, P., Marsiliani, D., De Marco, G., Covino M., 2014. Biomarkers in the prediction and management of acute coronary syndromes: current perspectives. Res Rep Clin Cardiol., 5, 21-31.
- Gorodischer, R., Koren G., 1992. Salivary excretion of drugs in children: theoretical and practical issues in therapeutic drug monitoring. Dev Pharmacol Ther., 19, 161-177.
- Guimarães, S, Moura, D., Silva, P. S., 2014. Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas. Porto Editora, 6ª edição, pp. 17-32.
- Güneş, A., Ece, A., Aktar, F., Tan, Í., Söker, M., Karabel, D., Balık, H., Uluca, Ü., Şen, V., Yolbaş, Í., 2015. Urinary Kidney Injury Molecules in Children with Iron-Deficiency Anemia. Med Sci Monit., 21, 4023-4059.

- Hallworth, M. A., Watson, I., 2017. Therapeutic Drug Monitoring Clinical Guide. Abbott Laboratories, 4ª edição, pp. 5-15.
- Harris, D. C., 2007. Quantitative Chemical Analysis. W. H. Freeman and Company, 7ª edição, pp 397, 474-475, 506-507, 528-529, 556-557.
- Hosohata, K., Ando, H., Fujimura, A., 2012. Urinary vanin-I as a novel biomarker for early detection of drug-induced acute kidney injury. *J Pharmacol Exp Ther.*, 341, 656-662.
- Hulka, B. S., 1990. Overview of biological markers. In: Hulka, B. S., Griffith, J. D., Wilcosky, T. C. (Eds.), *Biological markers in epidemiology*. New York: Oxford University Press, pp. 3-15.
- Jones, P. M., Dietzen, D. J., Haymond, S., Bennett, M. J., 2017. *Pediatric Laboratory Medicine*. McGraw-Hill Education, 1ª edição, p 40.
- Junior, R. R., 2016. *Fundamentos de Patologia Geral*. Simplíssimo, pp. 69-70.
- Kang, J. S., Lee, M. H., 2009. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *Korean J Intern Med.*, 24, 1-10.
- Krasowski, M. D., McMillin, G. A., 2014. Advances in anti-epileptic drug testing. *Clin Chim Acta.*, 436, 224-236.
- Laitinen, H. A., 1989. History of analytical chemistry in the U.S.A. *Talanta*. 36, 1-9.
- Lees, P., Cunningham, F.M., Elliott, J., 2004. Principles of pharmacodynamics and their applications in veterinary pharmacology. *J vet Pharmacol Therap.*, 27, 397-414.
- Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L., Bieger, D., 2005. *Color Atlas of Pharmacology*. Thieme, 3ª edição, p 47 e 60.
- Mayeux, R., 2004. Biomarkers: Potential Uses and Limitations. *NeuroRx.*, 1, 182-188.
- McPherson, R. A., Pincus, M. R., 2011. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. Saunders Company, 22ª edição, pp 1258-1259.
- Miller, K., Synovec, R. E., 2000. Review of analytical measurements facilitated by drop formation technology. *Talanta*, 51, 921-933.
- Mitreá, L. S., 2008. *Pharmacology – Professional Development Series for the Practitioner of Natural Medicine*. Natural Medicine Books. p 18.
- Naylor, S., 2003. Biomarkers: current perspectives and future prospects. *Expert Rev Mol Diagn.*, 3, 525-529.

- Patrono, C., Peskar, B. A., 2012. Radioimmunoassay in Basic and Clinical Pharmacology. Springer Science & Business Media, pp 1-2.
- Patsalos, P. N., Berry, D. J., 2013. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs of saliva. *Ther Drug Monit.*, 35, 4-29.
- Pichini, S., Altieri, I., Zuccaro, P., Pacifici, R., 1996. Drug monitoring in nonconventional biological fluids and matrices. *Clin Pharmacokinet.*, 30, 211-228.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G., 2015. Rang & Dale's Pharmacology. Elsevier Health Sciences, 8ª edição, pp 105, 120, 540, 689-696.
- Rolleston, J. D., 1925. Voltaire and medicine. In: Rolleston, J. D. (Ed), Section of the History of Medicine. SAGE Publications, pp 17-28.
- Sahu, P., Pinkalwar, N., Dhar Dubey, R., Paroha, S., Chatterjee Sh., Chatterjee, T., 2011. Biomarkers: An emerging tool for a disease and drug development. *Asian J Res Pharm. Sci.*, 1, 9-16.
- Schumacher. G., Barr, J. T., 1998. Total testing process applied to therapeutic drug monitoring: impact on patients' outcomes and economics. *Clin Chem.*, 44, 370-374.
- Spruill, W. J., Wade, W. E., DiPiro, J. T., Blouin, R. A., Pruemer, J. M., 2014. Concepts in clinical pharmacokinetics. American Society of Health-System Pharmacists, Maryland, 6ª edição, p 5.
- Strimbu, K., Tavel, J. A., 2010. What are Biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS.*, 5, 463-466.
- Tozer. T. N., Rowland, M, 2006. Introduction to Pharmacokinetics and Pharmacodynamics – The Quantitative Basis of Drug. Therapy Lippincott Williams &Wilkins, pp. 158-159.
- Walsh, C. T., Schwartz-Bloom, R. D., 2013. Pharmacology: Drug Actions and Reactions. Taylor & Francis Group, 7ª edição, p 12.
- Wang, J., Tan, G. J., Han, L. N., Bai, Y. Y., He, M., Liu, H. B., 2017. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *J Geriatr Cardiol.*, 14, 135-150.
- Wild, D., 2013. The Immunoassay Handbook: Theory and Applications of Ligand Binding, ELISA and Related Techniques. Newnes, 4ª edição, p 397.
- Yang, X., Schnackenberg, L. K., Shi, Q., Salminen, W. F., 2014. Hepatic toxicity biomarkers. In: Gupta, R. C., (Ed), Biomarkers in Toxicology. Elsevier Inc, pp 241-291.

Capítulo II Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Introdução

O presente relatório insere-se no âmbito da unidade Estágio Curricular, referente ao 2.º semestre do 5.º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

O estágio foi iniciado no dia 8 de janeiro de 2018 e terminou no dia 28 de fevereiro do mesmo ano, totalizando 270 horas, o equivalente a dois meses, no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, sob a orientação das Doutora Marília Rocha, Cristina Viana (Distribuição) e de outros profissionais dos serviços farmacêuticos (Farmacotecnia), revelando-se fundamental para a compreensão do papel e proficiência do farmacêutico em ambiente hospitalar, assim como em diversas vertentes onde pode intervir e colaborar em articulação com outros profissionais de saúde.

Este relatório encontra-se dividido em três partes. A primeira incidirá sobre os serviços farmacêuticos do hospital, sua organização e funções dos farmacêuticos hospitalares; na segunda será feita a análise SWOT e na terceira, ir-se-ão apresentar alguns biomarcadores que permitem o controlo clínico da terapêutica realizada neste hospital, em que situações são medidos e para que medicamentos são analisados.

A opção de descrever os biomarcadores, realizados neste centro hospitalar, prende-se com a sua relevância e pertinência no relacionamento entre o estágio em Farmácia Hospitalar e o tema da monografia.

I. Farmácia Hospitalar

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

O Decreto-Lei n.º 30/2011 de 2 de março, do Ministério da Saúde, que enquadra a constituição do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, refere que este é constituído pelos Hospitais da Universidade de Coimbra, pelo Hospital Geral (Covões), pelo Hospital Pediátrico de Coimbra, pela Maternidade Dr. Daniel de Matos, pela Maternidade Bissaya Barreto, pelo Hospital Psiquiátrico Sobral Cid, pelo Hospital Psiquiátrico do Lorvão e pelo Centro Psiquiátrico de Recuperação de Arnes.

Os Serviços Farmacêuticos e a Atividade Farmacêutica

Segundo o Decreto-Lei n.º 44 204, de 22 de Fevereiro, do Ministério da Saúde a farmácia hospitalar pode ser definida como “o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber”.

Como refere o Decreto-Lei n.º 44 204, de 22 de Fevereiro, “os serviços farmacêuticos têm por objeto o conjunto de atividades farmacêuticas, exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados. Estes serviços têm autonomia técnica e científica, encontrando-se sujeitos à orientação geral por parte dos Órgãos de Administração dos Hospitais. A direção dos serviços farmacêuticos Hospitalares é obrigatoriamente assegurada por um farmacêutico hospitalar”.

Os serviços farmacêuticos têm como funções:

- Organizar os processos de trabalho e gerir os recursos humanos de forma a prosseguir os objetivos definidos na prestação de cuidados farmacêuticos;
- Gerir o medicamento, nas vertentes da utilização clínica e da gestão económica, integrando procedimentos inerentes à seleção, produção, distribuição e monitorização, de forma a garantir a segurança, eficácia e eficiência da sua utilização;
- Garantir o cumprimento do plano terapêutico, no que respeita às necessidades em medicamentos, a todos os doentes do hospital, em regime de internamento e de ambulatório, neste caso, sempre que a legislação o determinar;

- Promover os programas de formação contínua da sua equipa de trabalho, assim como os projetos e programas na área da qualidade, orientados para a certificação dos diferentes setores dos serviços farmacêuticos;

- Colaborar nas atividades de investigação e ensino, no âmbito da sua área específica (Conselho do Colégio da Especialidade da Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos, 1999).

Na atualidade, as principais funções do farmacêutico hospitalar em Portugal são, segundo Brou et al. (2005), “a organização e a gestão (seleção, aquisição, armazenamento e distribuição) do medicamento e de outros produtos farmacêuticos (dispositivos médicos e reagentes, por exemplo)”, assim como dos medicamentos experimentais e “dos demais medicamentos já autorizados, eventualmente necessários ou complementares à realização dos ensaios clínicos em meio hospitalar, a informação, a farmacotecnia; o controlo de qualidade, a farmacovigilância, a farmacocinética, a radiofarmácia e o acompanhamento farmacêutico” (Decreto-Lei nº 501/99 de 19 de novembro).

São diversas as funções desempenhadas pelos farmacêuticos hospitalares, entre os quais assegurar a terapêutica medicamentosa dos doentes, assim como verificar a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos administrados. Para além disso, tal como refere Brou et al. (2005), os farmacêuticos “são os principais responsáveis pela implementação e monitorização da política de medicamentos, definida pela Comissão de Farmácia e Terapêutica e no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos”, integram, também, as equipas de cuidados de saúde e variadíssimas comissões - Comissão de Farmácia e Terapêutica, Comissão de Ética para a Investigação Clínica, Comissão de Ética para a Saúde e Comissão Controlo da Infecção. Para além destas funções, devem promover ações de investigação científica e de ensino no âmbito da sua área específica.

Localização dos Serviços Farmacêuticos

Os serviços farmacêuticos do Hospital da Universidade de Coimbra encontram-se localizados, essencialmente, no piso -2 do edifício central, sendo que algumas unidades estão situadas em edifícios adjacentes, como é o caso da Unidade de Produção de Citotóxicos, localizada no edifício S. Jerónimo, ou em pisos e serviços diferentes, como é o caso da Radiofarmácia, que se encontra no piso -I do edifício central, integrada no serviço de Medicina Nuclear.

Recursos Humanos

Os Serviços Farmacêuticos são constituídos por uma equipa multidisciplinar constituída por Farmacêuticos Hospitalares, Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica, Assistentes Técnicos Administrativos e Assistentes Operacionais.

Todos estes profissionais em conjunto, cada um com as suas responsabilidades, possibilitam a execução do Circuito do Medicamento, garantindo que este chegue ao doente certo, de forma adequada e no momento certo.

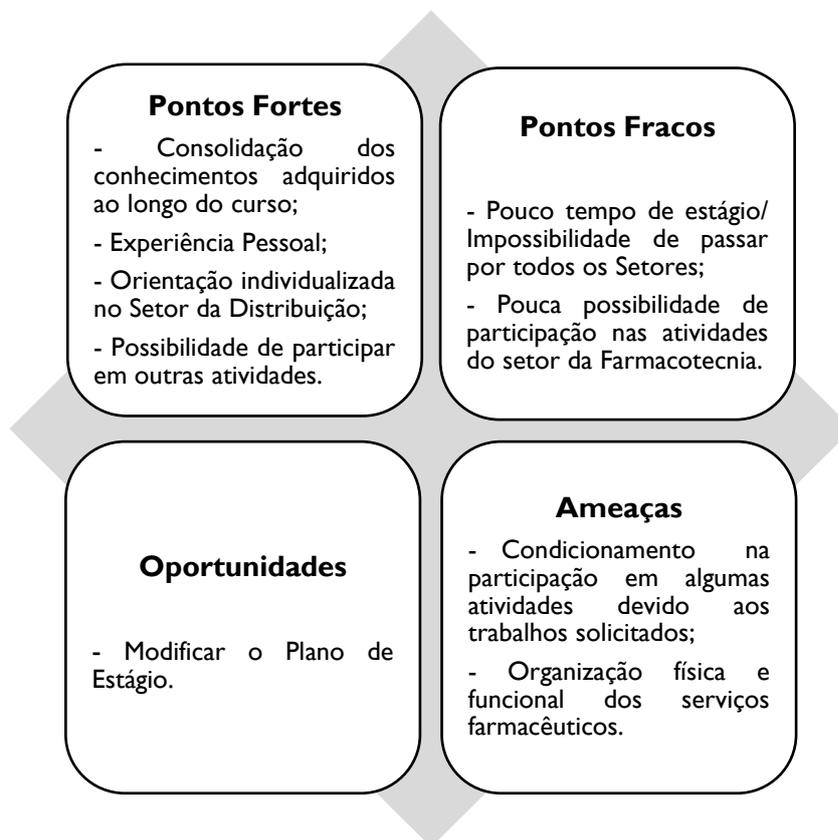
Sistema Informático

O sistema informático usado no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra designa-se Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM). Este sistema permite a comunicação eficaz entre os Serviços Farmacêuticos e os restantes profissionais, garantindo a correta gestão do medicamento, desde a prescrição até à sua dispensa, minimizando os erros e os custos pela falta desta.

No SGICM é possível registar o historial clínico do doente, o que possibilita o seu acompanhamento farmacoterapêutico, para além de permitir a validação da terapêutica pelo farmacêutico hospitalar, a consulta de exames e de resultados bioquímicos.

2. Análise SWOT

A análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) constitui uma metodologia estruturada e sistematizada de avaliação crítica de um processo, pessoa ou instituição, sendo realizada a dois níveis – externo e interno – com a identificação de quatro vertentes que constroem o acrónimo SWOT. A nível interno, avaliam-se os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*) e externamente procuram-se as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) relativas às atividades realizadas durante o estágio em Farmácia Hospitalar no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.



2.1 Pontos Fortes

Consolidação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso

Este estágio permitiu-me consolidar os conhecimentos que adquiri ao longo do curso nas várias unidades curriculares, possibilitando, desta forma, por em prática os conhecimentos teóricos aprendidos numa prática farmacêutica real a nível hospitalar.

Experiência pessoal

Uma das razões que me levou a estagiar em Farmácia Hospitalar foi a necessidade e a curiosidade de perceber melhor as funções dos farmacêutico hospitalar, as atividades realizadas por estes e como se enquadravam no ambiente hospitalar. Posso dizer que depois de estagiar nos serviços farmacêuticos, fiquei a conhecer melhor as atividades em que os farmacêuticos participam e a forma como são realizadas.

Orientação individualizada no setor da Distribuição

Quando comecei a estagiar no setor da Distribuição, a grande diferença que senti em relação ao da Farmacotecnia foi o facto de termos apenas um orientador o que, possibilitou

ser sempre a essa pessoa que reportávamos as nossas dúvidas, resultando num esclarecimento profícuo e maior disponibilidade na orientação do estágio. No caso das unidades da Farmacotecnia, isto não aconteceu, uma vez que existiam vários farmacêuticos com as mesmas funções e isso resultava numa “atenção dividida” contudo, integraram-me da melhor forma que lhes era possível, esclarecendo todas as minhas dúvidas e esforçando-se por me fornecerem informações complementares para uma melhor compreensão das tarefas que realizavam.

Possibilidade de participar em outras atividades

Durante a semana em que estive na Unidade de Manipulação de Intravenosos fui convidada a participar numa angiografia realizada pelo Dr. Vítor Carvalheiro do serviço de Imagiologia, onde foi utilizado um medicamento que tive a oportunidade de ver ser preparado nesta mesma unidade.

Durante a semana em que estagiei na Radiofarmácia, pude observar a realização de vários exames envolvendo radiofármacos preparados nesta unidade.

Quando estagiei na Distribuição pude ajudar a Dr.^a Cristina Viana a reorganizar os medicamentos, fazendo etiquetas para o efeito, assim como retirar todos aqueles que não deveriam estar presentes na enfermaria D de Medicina Interna.

A participação nestas atividades proporcionou-me a oportunidade de adquirir inúmeros conhecimentos técnicos e científicos, que contribuíram, incontestavelmente, para o meu crescimento profissional.

2.2 Pontos Fracos

Pouco tempo de estágio / Não ser possível passar por todas os setores

O tempo limitado de estágio, com a duração de dois meses, coibiu a consolidação dos conhecimentos adquiridos nas unidades onde decorreu o estágio (Farmacotecnia e Distribuição) e, dada a impossibilidade de integrar todas as unidades funcionais dos serviços farmacêuticos, pois a nossa participação restringe-se aos setores que nos são atribuídos, impediu uma experiência e um conhecimento mais abrangente em relação às várias áreas de atuação do farmacêutico hospitalar e uma participação mais ativa nas atividades realizadas nos setores, tornando o estágio pouco prático.

Pouca possibilidade de participação nas atividades do setor da Farmacotecnia

Dados os elevados custos relativos ao desperdício dos materiais utilizados e tratando-se de pessoas reais, os farmacêuticos não podiam arriscar que fossem cometidos erros na preparação dos medicamentos, o que conduziu a uma fraca participação nas atividades realizadas no setor da Farmacotecnia e que o estágio se tornasse maioritariamente observacional.

2.3 Oportunidades

Modificar o Plano de Estágio

Dado que as atividades de Radiofarmácia em que podemos participar ocorrem apenas no período da manhã, seria mais produtivo e enriquecedor que da parte de tarde pudéssemos estar a estagiar noutra unidade, como por exemplo a Unidade de Manipulação de Intravenosos, para consolidar, pondo em prática os conhecimentos transmitidos, dado que a tarde está reservada para as farmacêuticas tratarem de documentação afeta às atividades de Radiofarmácia.

2.4 Ameaças

Condicionamento na participação em algumas atividades devido aos trabalhos pedidos

Dado que ao longo do estágio foi solicitado a realização vários trabalhos, que sendo importantes e enriquecedores para o nosso conhecimento, por vezes impossibilitavam a participação em algumas atividades com o nosso orientador (como no caso da Distribuição), uma vez que a elaboração de alguns destes implicava a utilização do sistema informático.

Organização física e funcional dos serviços farmacêuticos

Neste momento, os serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra tornam-se pequenos em dimensão e insuficientes em recursos humanos para os encargos e responsabilidades que têm, precipitando numa sobrecarga de trabalho dos farmacêuticos hospitalares e de outros profissionais de saúde, constituindo uma ameaça na medida que pode resultar numa menor disponibilidade dos farmacêuticos na orientação e no acompanhamento que necessitamos durante estágio.

3. Biomarcadores medidos no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Uma vez que o tema da minha monografia é o “Controlo Clínico da Terapêutica” e tendo estagiado em Farmácia Hospitalar no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, decidi pesquisar os biomarcadores que são avaliados neste centro hospitalar de forma a relacionar o estágio com o tema da minha monografia. Assim, com a colaboração das farmacêuticas dos Serviços Farmacêuticos, foi elaborada uma tabela (Tabela I) onde estão expostos os biomarcadores avaliados e clarificar em que situações ou em que medicamentos administrados são medidos.

Tabela I – Biomarcadores medidos no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Biomarcador medido	Doença pelo qual é medido	Exemplo de medicamento	Observações
Creatinina	Suspeita de enfarte do miocárdio/angina		
Cinase MB	Necrose cardíaca		
LDH	Necrose cardíaca		
Mioglobina	Necrose cardíaca		
Proteína C reativa	Necrose cardíaca		
Troponina I	Necrose cardíaca		
ALT	Necrose do fígado, com necrose do coração e do músculo esquelético	Bosentano Fingolimod	
ALP	Dano hépato-biliar		
AST	Dano no fígado ou no tecido extra-hepático		
GGT	Dano hépato-biliar		
Bilirrubina total	Dano hépato-biliar, função hepática (secretora), aumento da hemólise		
Bilirrubina indireta	Aumento da hemólise e deficiência da função hepática		
	Bilirrubina Direta	Deficiência da bÍlis em eliminar a bilirrubina	
Ácidos biliares	Dano hepático e mudanças da função hepático-biliar		
Fatores de coagulação (e plaquetas)	Insuficiência hepática		
IgG e IgM	Suspeita de hepatite		
Albumina (microalbuminémia)	Dano glomerular e desnutrição		
Azoto ureico	Dano renal	Inibidores da calcineurina	Ciclosporina e tacrólimus são 1ª escolha em transplantados renais.
Creatinina	Dano renal	Antibióticos Antifúngicos	A quantidade administrada depende da clearance destes fármacos.

Glicémia	Transplantes renais	Inibidores da calcineurina	
K ⁺ , Na ⁺ , Cl ⁻			Valores alterados podem levar a diálise.
Microglobulina β ₂	Dano tubular proximal		
Osmolaridade			Valores alterados podem levar a diálise.
Proteínas	Dano glomerular agudo e dano tubular proximal		
Ácido úrico	Efeito secundário da quimioterapia (lise tumoral)		
Antitrombina III	Problemas a nível da cascata de coagulação		
Colesterol total	Hipercolesterolémia familiar		Valores não baixam mesmo com terapêutica.
Fator de von Willebrand	Doença de von Willebrand		
Fatores de coagulação	Hemofilia		
INR		Varfarina	
Tempo de protrombina	Problemas a nível da cascata de coagulação		
Tempo de tromboplastina parcialmente ativado	Problemas a nível da cascata de coagulação		Medida em casos de exames ou cirurgias para colocar <i>pacemakers</i> e angiografias.

Fonte: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Conclusão

O farmacêutico hospitalar assume um papel preponderante na equipa de saúde, contribuindo, inequivocamente, para a promoção e garantia da qualidade dos cuidados de saúde a nível hospitalar através da gestão de todo o circuito do medicamento hospitalar, isto é, da correta terapêutica medicamentosa, assim como da qualidade, eficácia e segurança do mesmo, através de um acompanhamento farmacoterapêutico individualizado, tendo sempre em vista a otimização do tratamento dos doentes.

O trabalho dos serviços farmacêuticos é de uma importância vital para um funcionamento normal de um hospital, principalmente em hospitais de elevada importância e capacidade, como os hospitais distritais, como é o caso do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, uma vez que aumenta a responsabilidade, a complexidade e o volume do trabalho aqui realizado.

A realização deste estágio permitiu-me perceber melhor as funções do farmacêutico hospitalar, as atividades realizadas por estes e como se enquadravam no ambiente hospitalar.

Nesta perspetiva, o estágio realizado em Farmácia Hospitalar nos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra constituiu uma oportunidade de reconhecimento da atividade do farmacêutico hospitalar, nas várias vertentes, permitindo a integração e consolidação de conceitos teóricos, obtidos durante a minha formação académica, a casos clínicos reais.

Os pontos fortes identificados no contexto do estágio resultaram numa experiência rica em aprendizagens pois, de modo geral, estes superaram os pontos fracos e as ameaças, o que me faz considerar esta área numa boa hipótese para o meu futuro profissional.

Como em qualquer profissão, a atividade do farmacêutico deve pautar-se por uma aprendizagem contínua ao longo da vida, com constante melhoria e aquisição de novas aptidões, tendo em vista o crescimento pessoal e profissional. Nesta perspetiva, é da minha responsabilidade, rentabilizar os conhecimentos e competências adquiridos durante esta experiência, no sentido de cumprir da melhor forma possível as minhas funções e dignificar a profissão.

Bibliografia

Brou, M. H. L., Feio, J. A. L., Mesquita, E, Ribeiro, R. M. P. F., Brito, M. C. M., Cravo, C, Pinheiro, E., 2005. Manual da Farmácia Hospitalar - Ministério da Saúde. Gráfica Maladouro, pp. 10-12.

Conselho do Colégio da Especialidade da Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos, 1999. Boas Práticas da Farmácia Hospitalar. 1ª edição.

Ministério da Saúde, 1962. Decreto-Lei nº 44 204 de 2 de fevereiro. Recuperado em 2018, março 3, de <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto_lei_44204-1962.pdf>

Ministério da Saúde, 2011. Decreto-Lei nº 30/2011 de 2 de março. Recuperado em 2018, março 3, de <<http://www.sg.min-saude.pt/NR/rdonlyres/4C47465E-C2F2-46F3-98FB-CD3F726C53B0/0/0127401277.pdf>>

Ministério da Saúde, 1999. Decreto-Lei nº 501/99 de 19 de novembro. Recuperado em 2018, março 3, de <<https://dre.pt/application/conteudo/634934>>

Capítulo III Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Introdução

O presente relatório insere-se no âmbito da unidade Estágio Curricular, referente ao 2.º semestre do 5.º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

O estágio foi iniciado no dia 5 de março de 2018 e terminou no dia 8 de junho do mesmo ano, totalizando 648 horas, na Farmácia Moço sob a orientação da Doutora Maria do Carmo Moço e dos outros profissionais, técnicos e farmacêuticos que lá trabalham, revelando-se fundamental para a compreensão do papel do farmacêutico e da abrangência deste em ambiente comunitário, assim como em diversas vertentes onde pode intervir e colaborar em articulação com os doentes, assim como com outros profissionais de saúde.

Este relatório encontra-se dividido em três partes. A primeira incidirá sobre a localização, a sua organização, serviços disponibilizados e funções dos farmacêuticos; na segunda será feita a análise SWOT; na terceira, ir-se-á demonstrar de que forma os biomarcadores e como o controlo clínico da terapêutica se podem relacionar com a farmácia comunitária.

Uma vez que não é possível realizar um "verdadeiro" controlo clínico da terapêutica nas farmácias, a menção e reflexão sobre até que ponto é que este controlo é possível, no contexto referido, prende-se com a sua relevância e pertinência no relacionamento entre o estágio em Farmácia Comunitária e o tema da monografia.

I. Farmácia Comunitária

Farmácia Moço

A Farmácia Moço encontra-se localizada na Avenida Fernando Namora nº252, Santo António dos Olivais, 2030-185, Coimbra. Encontra-se sob a direção técnica da Doutora Maria do Carmo Moço, que é também a proprietária da mesma.

Encontra-se composta por diversas áreas, definidas pelo Artigo 29 do Decreto-Lei n.º 171/2012 de 1 de agosto, entre elas a sala de atendimento ao público, com cinco balcões de atendimento, um laboratório para a preparação de manipulados, um armazém para a receção de encomendas, armazenamento e gestão dos produtos recebidos, instalações sanitárias, o gabinete da direção técnica e dois gabinetes de atendimento personalizados, onde se proporcionam diversos serviços.

Encontra-se aberta de segunda a sexta, das 9H às 21H30 e aos sábados e feriados, das 9H às 19H.

Recursos humanos

A equipa que trabalha na Farmácia Moço é jovem e dinâmica, mas não, por isso, menos experiente e qualificada. A equipa é constituída pelos farmacêuticos Dr.^a Maria do Carmo Moço, Dr. João Aveiro, Dr.^a Inês Lucas, Dr.^a Ana Lúcia Fonseca e pela estagiária Jéssica Lopes, assim como pela Técnica de Diagnóstico e Terapêutica Márcia Bastos e pelo ajudante técnico Pedro Marques.

Sistema Informático

Na Farmácia Moço o sistema de gestão utilizado é o SIFARMA 2000®. Entre as muitas funcionalidades deste sistema, são de salientar a realização e receção de encomendas, vendas com e sem participação, suspensas e a crédito, consulta de informação científica sobre os medicamentos, assim como de informações sobre a sua aquisição e venda, controlo dos prazos de validade, gestão e regularização de devoluções e a gestão de clientes.

Este sistema, para além de disponibilizar informação científica, fornece, também outras informações, como as indicações, composição, posologia e doses, interações, contraindicações e precauções a ter durante a administração dos medicamentos. Assim como informação sobre o utente: que medicação faz e se existe adesão à terapêutica. Desta forma, o aconselhamento farmacêutico será baseado na melhor informação disponível.

Para além do SIFARMA 2000®, a farmácia dispõe de um caixeiro automático (*Cashlogy*), ou caixa automática, onde são efetuados os pagamentos em dinheiro e o qual faz automaticamente o troco, levando à diminuição da ocorrência de erros.

Distribuidoras

Os principais fornecedores da farmácia Moço são a Empifarma, a Plural, a *Alliance Healthcare* e a OCP, podendo algumas das encomendas serem realizadas diretamente aos laboratórios como é o caso dos produtos de dermofarmácia e cosmética e das meias de compressão. A escolha destas distribuidoras deve-se ao facto de fornecerem as melhores condições comerciais para a farmácia, isto é, melhores margens e descontos, rigidez nos horários das entregas e facilidade de devoluções. Estas condições, aliadas à correta introdução das encomendas no sistema, são vitais para a melhor gestão da farmácia, permitindo um *stock* correto e um melhor acondicionamento dos produtos, levando a menos erros e à diminuição do tempo perdido na procura dos produtos durante o atendimento.

Serviços Farmacêuticos

O farmacêutico comunitário tem uma posição privilegiada para poder contribuir em áreas como a gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de alguns parâmetros, identificação de pessoas em risco e promoção de estilos de vida mais saudáveis. Para tornar estes serviços viáveis existem dois gabinetes de atendimento personalizado. Nestes são realizados diversos serviços, como por exemplo: medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (como a glicémia e a tensão arterial, entre outros), administração de medicamentos injetáveis, assim como consultas de cessação tabágica e consultas com uma nutricionista e com uma podologista.

Um outro serviço que a Farmácia Moço disponibiliza é o de entregas ao domicílio. Durante muitos anos, a Farmácia Moço encontrava-se situada em Almalaguês. Quando a farmácia mudou as suas instalações para Coimbra, a forma encontrada para não deixar a população desprovida de acompanhamento e prestar cuidados de proximidade, foi a de abrir uma parafarmácia: a Parafarmácia “Farmamoço”. A população dirige-se diariamente a esta parafarmácia sempre que necessita de alguma informação e quando necessita de medicação, aciona-se o serviço de entregas ao domicílio. Um elemento da equipa recolhe as receitas e os pedidos, que são processados na Farmácia Moço, que serão posteriormente entregues na casa dos utentes. No momento da entrega são prestados todos os aconselhamentos e esclarecidas

as dúvidas do doente. A acessibilidade ao medicamento e a equidade na prestação de cuidados de saúde de qualidade a todos os cidadãos, independentemente da sua localização geográfica são pilares preconizados pelo Serviço Nacional da Saúde.

Na área da Saúde Pública, é importantíssimo o contributo da Farmácia Moço na preservação do ambiente, através da participação em diversos programas de reciclagem e recolha de medicamentos fora de uso ou que já não são utilizados, embalagens de medicamentos vazias e elementos vazios ou com restos. Este serviço tem o nome de “Valormed” e tem como missão manter o planeta mais limpo, diminuindo a contaminação do ambiente por parte de resíduos de medicamentos (VALORMED, s/d).

Responsabilidades dos farmacêuticos comunitários

A atividade central do farmacêutico, e aquela na qual a sua preparação académica lhe aporta certamente uma maior diferenciação face aos restantes profissionais de saúde, sempre foi, e continuará a ser, a área do medicamento.

Os farmacêuticos comunitários têm como responsabilidade profissional assegurar que os doentes retirem o maior benefício terapêutico dos seus tratamentos pelo uso de medicamentos, contribuindo, inequivocamente, para a qualidade, eficácia e segurança das terapêuticas, através de um acompanhamento farmacoterapêutico.

O farmacêutico é altamente competente em farmacoterapia sendo, assim, determinante o seu papel na promoção do uso racional do medicamento, em articulação com os restantes profissionais de saúde, assegurando um bem-estar e um benefício terapêutico máximo, resultante do tratamento com medicamentos (Lei nº 131/2015 de 4 de setembro) ou não, do e para o doente, assim como para todas as pessoas em geral, tendo como finalidade que todos obtenham um tratamento eficaz, seguro e de qualidade.

O farmacêutico, sendo um profissional de saúde, deve cumprir todas as tarefas referentes aos medicamentos, às análises clínicas ou análises de outra natureza que contribuem para a salvaguarda da saúde pública, assim como promover ações de educação dirigidas às populações no sentido de promoção de saúde e de prevenção da doença. Para além disso, deve também exercer com grande profissionalismo e alto grau de responsabilidade, qualidade e excelência em todas as tarefas relacionadas com o exercício da sua profissão, tendo também o dever ético de a praticar com a maior diligência e dedicação (Lei nº 131/2015 de 4 de setembro).

Outros deveres dos farmacêuticos são o “contacto com outros profissionais de saúde, o controlo de psicotrópicos e estupefacientes, a dispensa clínica de medicamentos, o

acompanhamento farmacoterapêutico, o contacto com os centros de informação dos medicamentos, a gestão da formação dos colaboradores, a gestão das reclamações e as atividades de farmacovigilância” (Ordem dos Farmacêuticos, 2015).

2. Análise SWOT

A análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) constitui uma metodologia estruturada e sistematizada de avaliação crítica de um processo, pessoa ou instituição, sendo realizada a dois níveis – externo e interno – com a identificação de quatro vertentes que constroem o acrónimo SWOT. A nível interno, avaliam-se os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*) e externamente procuram-se as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) relativas às atividades realizadas durante o estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia Moço. Esta metodologia ajuda à formulação de reflexões e conclusões, considerando a frequência do estágio, a adequação do mesmo às perspetivas profissionais atuais e futuras, os conhecimentos adquiridos, através das experiências vivenciadas de modo a orientar o meu desenvolvimento pessoal e profissional.



2.1 Pontos Fortes

Consolidação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso em Ciências Farmacêuticas

Após uma aprendizagem que decorre ao longo do curso, no estágio em Farmácia Comunitária podemos aplicar os conhecimentos obtidos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, ao mesmo tempo que os atualizamos e adquirimos uma imensidão de informação destinada a garantir os serviços essenciais à saúde do utente, quer na vertente preventiva quer na vertente terapêutica e a aplicação prática das competências técnicas do farmacêutico comunitário, respondendo assim às necessidades em saúde, em constante mutação, dos doentes e dos cidadãos em geral.

Durante o estágio pude realizar diversas atividades tais como a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, aconselhamento e dispensa de medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica, armazenamento de medicamentos e outros produtos, assim como o controlo dos seus prazos de validade, entre outros.

Experiência Pessoal / Possibilidade de contactar com as várias populações medicadas

Pela primeira vez ao longo do curso (no caso de não se ter realizado um estágio de verão) estamos em contacto com a “realidade”. A grande afluência de utentes diversificados permitiu deparar-me com situações muito diferentes no dia-a-dia, dando-me a perceção clara das exigências deontológicas da realidade profissional do farmacêutico comunitário.

A farmácia comunitária constitui, muitas das vezes, o primeiro local a que uma pessoa recorre sempre que necessita de alguma informação, aconselhamento ou quando tem algum problema de saúde. Assim, procurei inspirar confiança nos utentes de forma a desmistificar crenças e aconselhar alternativas mais viáveis, tendo sempre atenção ao utente a quem se destinava.

Formações de Dermofarmácia e Cosmética e Veterinária, entre outras

Um dos pontos mais positivos é o facto de a Farmácia Moço realizar muitas formações nas áreas da Dermofarmácia e Cosmética e de Veterinária. Estas formações são importantíssimas para podermos aconselhar com confiança os produtos aos utentes. Estas sessões serviram,

não só para conhecermos melhor as gamas apresentadas, as suas características e a quem melhor se destinam, mas também para tirar dúvidas relativas a estes produtos.

2.2 Pontos Fracos

Pouco tempo de balcão

A minha passagem pela farmácia comunitária começou pelo desenvolvimento de tarefas na área do aprovisionamento, armazenamento e gestão de *stocks*, contudo, dado que o volume de encomendas recebidas diariamente é enorme, o tempo de atendimento ao balcão não foi o suficiente para interagir com o público.

Pouca participação na produção de manipulados

Tal como referido no ponto anterior, devido ao tempo destinado às atividades relacionadas com as encomendas e com os medicamentos, não era possível a participação de mais de uma pessoa na preparação de medicamentos manipulados. Ainda assim, foi possível participar na produção de uma solução alcoólica de ácido bórico à saturação, um antisséptico, neste caso para aplicação auricular.

2.3 Oportunidades

Contacto com outras áreas onde participa o farmacêutico

O estágio em farmácia comunitária colocou-me em contacto com outras áreas onde o farmacêutico também é parte integrante, como é o caso das áreas de dermofarmácia e cosmética (da qual fazem parte das áreas de investigação e desenvolvimento, assim como da informação, como é o caso dos delegados que promovem formações sobre estes produtos) e da área da distribuição. Este contacto despertou-me o interesse por outras áreas onde poderei trabalhar, uma vez que a amplitude do curso assim o permite.

2.4 Ameaças

Sermos desconhecidos para a população assídua da farmácia

O facto de sermos novos e desconhecidos para as pessoas que habitualmente se deslocam à farmácia Moço constituiu um obstáculo no início do meu estágio, dado que os doentes se

sentem mais à vontade com elementos da equipa da farmácia porque acreditam que estes, ao conhecerem a sua história medicamentosa, garantem o sucesso terapêutico.

À medida que o estágio foi decorrendo, os utentes foram-se habituando à minha presença e também foram aumentando a confiança depositada em mim, dado que começaram a sentir-se mais à vontade para expor as suas dúvidas e inquietações relacionadas com o medicamento ou com o seu estado de saúde.

3. Controlo Clínico da Terapêutica na farmácia comunitária

Como diria uma das farmacêuticas com quem tive oportunidade de estagiar, “Os farmacêuticos comunitários são os profissionais de saúde que mais trabalham às cegas”, dado que a comunicação entre os farmacêuticos comunitários e os outros profissionais de saúde não é tão facilitada como no caso dos farmacêuticos hospitalares, que trabalham em equipas multidisciplinares e onde a partilha é coadjuvada, por isso, entre outros fatores, nem sempre é fácil o controlo clínico da terapêutica (realizado dentro do possível) nas farmácias comunitárias.

Existem vários medicamentos cujas terapêuticas têm uma duração de vários meses ou até mesmo crónicas e, por isso, têm de ser mais ou menos controladas com alguma frequência. Porém, grande parte das informações necessárias são apenas possíveis de ser obtidas a nível hospitalar ou em locais próprios, como laboratórios de análises clínicas, sempre sob orientação médica.

Apesar de na farmácia comunitária não ser possível realizar um “verdadeiro” controlo clínico da terapêutica, existem alguns casos em que é possível controlar se a terapêutica está a fazer efeito. Nesses casos são avaliados biomarcadores de diagnóstico, como é o caso da medição da glicose no caso dos antidiabéticos orais e das insulinas na diabetes, do colesterol e dos triglicéridos no caso das estatinas nas colesterolémias e a pressão arterial no caso dos antihipertensores.

Existem outros casos em que os biomarcadores de diagnóstico são e serão utilizados na farmácia comunitária, como é o caso dos presentes nos testes de gravidez, nos testes de auto-diagnóstico para infeções vaginais, como é o caso do Ginocanestest® e nos testes de diagnóstico para o HIV e para as hepatites.

Conclusão

O papel do farmacêutico tem vindo a revelar-se determinante nas últimas duas décadas, dado que a atividade do farmacêutico centra-se cada vez mais no cidadão, tendo vindo a desenvolver-se serviços de apoio essenciais à saúde do utente, quer na vertente preventiva quer na vertente terapêutica. Como estes serviços são frequentemente utilizados pela comunidade servida pela farmácia, usa-se a designação de Farmácia Comunitária.

Os farmacêuticos comunitários têm um papel importantíssimo na comunidade, principalmente em áreas onde as farmácias são a única estrutura de saúde disponível e o farmacêutico o único profissional capaz de aconselhar perante problemas de saúde menores e orientação sobre o uso correto de medicamentos não sujeitos a receita médica e medicamentos não sujeitos a receita médica de venda exclusiva em farmácia.

Nas farmácias comunitárias o controlo clínico da terapêutica não é fácil de se realizar, dada a sua complexidade contudo, são feitas medições simples de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, como por exemplo a determinação da glicémia e da tensão arterial.

As oportunidades e os pontos fortes identificados no contexto do estágio resultaram numa experiência rica em aprendizagens pois, de modo geral, superaram os pontos fracos e as ameaças, o que me faz considerar esta área numa boa hipótese para o meu futuro profissional, dado que esta experiência se constituiu desafiante e gratificante.

Como em qualquer profissão, a atividade do farmacêutico deve pautar-se por um desenvolvimento profissional contínuo, através de uma atualização permanente e desenvolvimento sistemático de conhecimentos, competências e aptidões ao longo da sua vida ativa, respondendo assim às constantes mutações na área da saúde, das necessidades dos doentes e dos cidadãos em geral.

Bibliografia

Ministério da Saúde, 2012. Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. Recuperado em 2018, junho 11, de <<https://dre.pt/pesquisa/-/search/179072/details/maximized>>

Ministério da Saúde, 2015. Lei n.º 131/2015 de 4 de setembro. Recuperado em 2018, junho 11, de <https://dre.pt/home/-/dre/70186240/details/maximized?p_auth=HZv9hSZ4&serie=i>

Ordem dos Farmacêuticos. 2015. Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma geral sobre o farmacêutico e pessoal de apoio. Recuperado em 2018, junho 12, de <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_sobre_o_farmac_e_o_pessoal_de_apoio_5695580485ab147f4836e5.pdf>

VALORMED, s/d. Recuperado em 2018, junho 11, de <<http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>>