



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Teresa Granja Ribeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O papel do ritmo circadiano na fisiopatologia e tratamento de doenças autoimunes” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Bárbara Santos, da Dra. Ana Luís Reis e da Professora Doutora Joana Bicker apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Ana Teresa Granja Ribeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O papel do ritmo circadiano na fisiopatologia e tratamento de doenças autoimunes” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Bárbara Santos, Dra. Ana Luís Reis e Professora Doutora Joana Bicker apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Eu, Ana Teresa Granja Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014209237, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O papel do ritmo circadiano na fisiopatologia e tratamento de doenças autoimunes” 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, dia 2 de setembro de 2019.

Ana Teresa Granja Ribeiro

(Ana Teresa Granja Ribeiro)

## **Agradecimentos**

Um especial agradecimento à minha família, ao meu namorado e aos meus amigos pelo apoio incondicional, incentivo e compreensão ao longo deste percurso.

À minha orientadora interna, Professora Doutora Joana Bicker pela disponibilidade que sempre demonstrou, pelo auxílio, por todos os conselhos e excelente orientação na elaboração da monografia.

À Dra. Ana Luís Reis e a toda a equipa da Farmácia Boa Nova, pela fantástica oportunidade que me deram, pelos ensinamentos e por todo o apoio, disponibilidade e simpatia demonstrada ao longo de todo o estágio.

À Dra. Bárbara Santos e a toda a equipa dos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário do Porto, por tão bem me terem acolhido e por todos os conhecimentos transmitidos.

E um último agradecimento a toda a equipa docente e não docente da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e à cidade de Coimbra, por me terem proporcionado estes cinco anos de aventuras e momentos únicos que levo para a vida.

# ÍNDICE

## Parte I Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

ABREVIATURAS .....	8
1. INTRODUÇÃO .....	9
2. CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DO PORTO.....	10
2.1. Serviços Farmacêuticos.....	10
3. ANÁLISE SWOT .....	11
3.1. Pontos Fortes.....	11
3.1.1. Planificação do estágio .....	11
3.1.2. Diversidade de tarefas realizadas .....	13
3.1.3. Ensaios clínicos .....	15
3.1.4. Equipa de profissionais.....	15
3.1.5. PharmaPick.....	16
3.1.6. Sistema informático.....	16
3.2. Pontos Fracos.....	17
3.2.1. Falta de recursos humanos.....	17
3.2.2. Espaço físico insuficiente .....	17
3.2.3. Impossibilidade de controlar e/ou prever o afluxo de doentes .....	18
3.3. Oportunidades.....	19
3.3.1. Contacto com o meio hospitalar .....	19
3.3.2. Localização e dimensão do CHUP.....	19
3.3.3. Contratação de profissionais qualificados .....	19
3.4. Ameaças .....	20
3.4.1. Limitação do número de ensaios clínicos por falta de profissionais .....	20
3.4.2. Greves .....	20
3.4.3. Ruturas de <i>stock</i> .....	21
3.4.4. Restrições orçamentais para aquisição de equipamentos .....	21
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	21
BIBLIOGRAFIA .....	22

## **Parte 2 Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

ABREVIATURAS .....	24
1. INTRODUÇÃO .....	25
2. FARMÁCIA BOA NOVA.....	26
3. ANÁLISE SWOT .....	26
3.1. Pontos Fortes.....	26
3.1.1. Equipa de profissionais da farmácia.....	26
3.1.2. Localização estratégica .....	26
3.1.3. Gestão e organização da farmácia.....	26
3.1.4. Plano de estágio .....	28
3.1.5. Diversidade de serviços prestados .....	29
3.1.6. Sistema Informático.....	30
3.1.7. Preparação individualizada de medicação.....	31
3.2. Pontos Fracos .....	32
3.2.1. Falhas no <i>stock</i> .....	32
3.2.2. Erros no <i>stock</i> .....	32
3.2.3. Espaço físico insuficiente .....	33
3.2.4. Dificuldade no aconselhamento de produtos de dermocosmética, produtos veterinários e dispositivos médicos .....	33
3.3. Oportunidades.....	34
3.3.1. Atendimento ao público e desenvolvimento da vertente social.....	34
3.3.2. Convivência com os assuntos relacionados com a gestão da FBN.....	35
3.3.3. Utentes fidelizados .....	35
3.3.4. Formações.....	36
3.4. Ameaças .....	36
3.4.1. Ruturas de <i>stock</i> .....	36
3.4.2. Tentativa de aquisição de MSRM (Medicamentos Sujeitos a Receita Médica)...	37
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	37
BIBLIOGRAFIA .....	38
ANEXOS .....	39

**Parte 3 Monografia " O Papel do Ritmo Circadiano na Fisiopatologia e  
Tratamento de Doenças Autoimunes"**

ABREVIATURAS .....	42
RESUMO.....	43
ABSTRACT .....	44
1. INTRODUÇÃO .....	45
2. RITMO CIRCADIANO E OS SEUS CONSTITUINTES .....	45
3. O RITMO CIRCADIANO E O SISTEMA IMUNITÁRIO.....	48
3.1. Sistema imunitário: um breve resumo .....	48
3.2. Regulação circadiana do sistema imunitário .....	51
3.3. Impacto do ritmo circadiano em doenças autoimunes .....	54
3.3.1. Esclerose múltipla .....	54
3.3.2. Artrite reumatóide .....	58
4. CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS .....	62
BIBLIOGRAFIA .....	64

**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1 - O relógio molecular. ....	47
Figura 2 - Mecanismos de imunidade inata e adaptativa.. ....	49
Figura 3- Interacção entre o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA), o sistema nervoso autónomo e o ritmo circadiano. ....	54
Figura 4 - Patogénese da esclerose múltipla. ....	55
Figura 5 - Patogénese da artrite reumatóide. ....	59

**ÍNDICE DE TABELAS**

Tabela 1 - Organização do Estágio Curricular decorrido nos SF do CHUP.....	9
Tabela 2- Oscilações circadianas de células do sistema imunitário e citocinas .....	51

# **Parte I**

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

---

Orientadora: Dra. Bárbara Santos



## **ABREVIATURAS**

CHUP: centro hospitalar universitário do porto

DIDDU: distribuição individual diária em dose unitária

FNM: formulário nacional de medicamentos

MICF: mestrado integrado em ciências farmacêuticas

SF: serviços farmacêuticos

SWOT: do inglês: *strengths, weaknesses, opportunities, threats*

UFO: unidade de farmácia oncológica

## I. INTRODUÇÃO

O presente relatório foi elaborado no âmbito da unidade de estágio curricular, fazendo parte do plano de estudos do 2º semestre do 5º ano do MICE (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas).

O estágio é um momento crucial do curso, pois é a altura em que se torna possível aplicar os conhecimentos adquiridos e adaptá-los a realidade do exercício profissional. Para além disso, permite a aquisição de novas competências e o desenvolvimento e consolidação de conhecimentos.

Tendo em conta que a área da farmácia hospitalar sempre me despertou bastante interesse, decidi optar por esta vertente no momento de escolher um local de estágio para além da farmácia comunitária.

Assim, no dia 7 de janeiro iniciei o meu estágio no CHUP (Centro Hospitalar e Universitário do Porto), sendo que decorreu até ao dia 28 de fevereiro, sob orientação da Dr. Bárbara Santos e restante equipa. Ao longo das oito semanas do meu estágio, a organização do trabalho foi feita pela orientadora de modo a ser possível passar uma semana em cada um dos diferentes setores dos SF (Serviços Farmacêuticos), como descrito na tabela abaixo apresentada.

Este relatório apresenta-se sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), ou seja, são exploradas as oportunidades, ameaças, pontos fortes e pontos fracos nos Serviços Farmacêuticos do CHUP, bem como referentes ao meu estágio e a adequação do plano curricular do MICE.

**Tabela 1** - Organização do Estágio Curricular decorrido nos SF do CHUP.

Semana 1 (07/01 – 11/01)	Ambulatório
Semana 2 (14/01 – 18/01)	Apresentação dos SF do CHUP
Semana 3 (21/01 – 25/01)	Farmacotecnia
Semana 4 (28/01 – 01/02)	Unidade de Farmácia Oncológica
Semana 5 (04/02 – 08/02)	Ensaio Clínicos
Semana 6 (11/02 – 15/02)	Armazém de Produtos Farmacêuticos
Semana 7 (18/02 – 22/02)	DIDDU
Semana 8 (25/02 – 28/02)	Tempo cedido para a elaboração do relatório

## **2. CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DO PORTO**

O Decreto-Lei nº 326/2007, de 28 de setembro criou o agora designado Centro Hospitalar Universitário do Porto, por fusão do Hospital Geral de Santo António com o Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia e a Maternidade Júlio Dinis (1).

O Centro Hospitalar Universitário do Porto nasce da fusão de quatro antigos hospitais do Centro do Porto, três em 2007 e mais um em 2011, o Hospital Joaquim Urbano. Sendo que o Hospital de Crianças Maria Pia foi encerrado em 2011 e em 2016 encerrou-se o Hospital Joaquim Urbano (2).

### **2.1. Serviços Farmacêuticos**

Os SF do CHUP encontram-se atualmente sob a direção clínica da Dra. Patrocínia Maria Pinto de Castro Rocha, especialista em Farmácia Hospitalar, e estão divididos pelos seguintes setores:

- Ambulatório;
- Farmacotecnia;
- UFO (Unidade de Farmácia Oncológica);
- Ensaio Clínicos;
- Armazém de Produtos Farmacêuticos;
- DIDDU (Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária).

Todos os setores estão localizados no piso 0 do edifício Neoclássico, à exceção da UFO e do armazém de grandes volumes que estão localizados no edifício Dr. Luís de Carvalho. Note-se que em todos os setores há um farmacêutico responsável, e que a vasta equipa de profissionais que integram os SF vão passando de forma rotativa por praticamente todos os setores.

É da responsabilidade dos SF do CHUP assegurar a aquisição, armazenamento e a distribuição dos Produtos Farmacêuticos para todos os utentes do hospital e, sempre que necessário, assegurar a Produção de Preparações Estéreis e Não Estéreis.

Desta forma, os SF estão diretamente envolvidos na aquisição e boa gestão dos medicamentos, na sua preparação e distribuição pelos blocos e enfermarias, gerando a informação de natureza clínica, científica ou financeira que o sistema carece, especialmente na avaliação da inovação terapêutica e monitorização dos ensaios clínicos (3).

### **3. ANÁLISE SWOT**

#### **3.1. Pontos Fortes**

##### 3.1.1. Planificação do estágio

Ainda que a duração do estágio tenha sido reduzida, os 2 meses foram suficientes para perceber qual a dinâmica e organização dos serviços farmacêuticos do CHUP. De facto, passar uma semana em cada setor foi o suficiente para conseguir compreender como cada um deles estava organizado e como funcionava na prática. Para além disso, a distribuição dos estagiários pelos setores foi feita de forma rotativa, facilitando o processo.

Na primeira semana de estágio comecei pelo ambulatório onde pude ver como era feita a dispensa dos medicamentos bem como o aconselhamento farmacêutico dado. Os medicamentos dispensados no ambulatório são aqueles que se encontram no FNM (Formulário Nacional de Medicamentos), sendo que o CHUP seleciona de entre esta lista os medicamentos que pretende ter ao dispor dos utentes. Aqui são dispensados medicamentos extremamente caros e de tecnologia de ponta, pelo que exigem um maior controlo. Note-se também que se tratam de medicamentos com total comparticipação por parte do Estado. Assim, o ambulatório existe para que as pessoas possam fazer o tratamento em casa com certos medicamentos de uso hospitalar exclusivo. Desta forma, haverá uma maior probabilidade de sucesso da terapêutica, uma vez que o paciente está num ambiente mais confortável de sua casa. Por outro lado, em ambiente hospitalar o risco de infeção está aumentado, sendo mais seguro fazer a terapêutica em casa e reduzindo assim também os custos de internamento. Os medicamentos apenas são dispensados para um determinado período de tempo, isto dependendo também do medicamento em questão, alguns deles são extremamente caros e estão muitas vezes em rotura de *stock*, pelo que é necessário racionalizar de modo a conseguir dar resposta a todos os utentes.

Na segunda semana de estágio, foi então feita uma apresentação de todos os setores guiada pelo farmacêutico responsável por cada um deles. Foi de facto crucial e permitiu desde logo ter uma noção geral da logística de cada setor e dos aspetos teóricos mais importantes.

A semana que se seguiu foi passada no setor da Farmacotecnia. Sendo que pude passar pela zona de produção dos não estéreis e, seguidamente, pela zona dos estéreis e nutrição parentérica. Nesta última zona referida procede-se a produção de intraviteiros, estéreis e bolsas de nutrição parentérica que podem ser feitas de raiz ou então aditivação de bolsas já existentes. Maioritariamente produzem-se bolsas de raiz destinadas à pediatria mais especificamente ao CMIN. Normalmente são preparadas duas bolsas, uma correspondente a solução I (micro e macronutrientes) e outra correspondente a solução II (lípidos). Este setor

em geral está destinado à formulação e preparação de medicamentos e outras preparações que não se encontram disponíveis no mercado, na dose ou na forma farmacêutica adequadas às necessidades específicas dos doentes, alcançando-se assim uma terapêutica personalizada. Desta forma, este setor trabalha para dar resposta aos pedidos específicos para determinados doentes em regime de internamento, ambulatório, hospital de dia, neonatologia ou pediatria. Aqui o farmacêutico assume um papel crucial assegurando a segurança e eficácia de todas as preparações efetuadas, bem como validando todos os pedidos que vão chegando ao longo do dia.

A semana seguinte de estágio foi passada na UFO (Unidade de Farmácia Oncológica). Aqui são preparados bolus, sacos e bolsas para o tratamento dos utentes do CHUP que se deslocam ao hospital de dia para o receber. Desta forma, por uma questão de logística, rapidez do processo e facilidade de comunicação, este setor encontra-se mais deslocado dos SF, estando junto ao hospital de dia. Aqui são produzidos citotóxicos o que obriga a cuidados redobrados no que diz respeito a manipulação, transporte e administração dos mesmos. Também aqui o farmacêutico tem um papel preponderante, pois é o responsável por validar a prescrição que chega do médico e dar luz verde para a preparação da mesma, caso não identifique nenhum erro. Também é o farmacêutico que é responsável pela rotulagem do produto preparado, com todas as instruções necessárias para que a enfermagem possa administrar a terapêutica corretamente no doente.

A quinta semana de estágio foi direcionada para o setor dos Ensaios Clínicos. Neste momento há inúmeros ensaios abertos no CHUP, sendo uma área emergente e de grande importância para a introdução de novos fármacos e novas terapêuticas. Atualmente, há apenas uma farmacêutica a tempo inteiro neste setor. De uma forma resumida, sempre que se quer iniciar um ensaio no CHUP é feita uma visita de qualificação para avaliar se o centro está apto para receber o estudo. Caso reúna todas as condições necessárias, é então feita uma visita de iniciação em que todos os aspetos preponderantes do ensaio são avaliados e discutidos e o CHUP fica apto para iniciar o mesmo. Durante todo o processo do ensaio vão ainda sendo feitas visitas de monitorização para verificar a conformidade de todos os aspetos e documentação respeitante ao estudo.

A antepenúltima semana de estágio decorreu no Armazém de Produtos Farmacêuticos, este é o local onde se encontram armazenados os medicamentos, sendo preponderante para a aquisição dos mesmos, assegurando sempre que estes se encontrem em quantidades admissíveis, correspondente ao consumo verificado dos mesmos. Assegura ainda que os medicamentos se encontrem em boas condições e dentro do prazo de validade, zelando pela sua qualidade. A gestão dos *stocks* é feita pelo sistema Kanban, que corresponde a um cartão

com a designação do produto, quantidade a encomendar, ponto de encomenda, código de barras, localização e observações. Sempre que se atinge o quantitativo de reposição, o cartão é retirado e procede-se então ao pedido do medicamento ao fornecedor. Este pedido é feito através da inclusão dos medicamentos em questão na designada lista comum. Este sistema permite um maior controlo na gestão de *stocks* de modo a que não ocorram ruturas de medicamentos imprescindíveis às necessidades dos utentes que recorram ao CHUP.

O último setor pelo o qual passei foi a DIDDU (Distribuição Individual Diária em Dose Unitária). Este sistema permite a distribuição da medicação pelo CHUP, baseada na dispensa individual por doente de acordo com a prescrição médica. É função do farmacêutico validar todas as prescrições médicas e detetar erros que possam existir nestas mesmas. Desta forma, os farmacêuticos conhecem o perfil farmacoterapêutico de cada doente e conseguem intervir antecipadamente de modo a garantir um correto uso do medicamento. Para além disso também é responsabilidade deste setor assegurar a dispensa dos hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos.

Desta forma, ao passar por todos os setores tive a possibilidade de interagir com todos os farmacêuticos do serviço e estar em contacto com diferentes métodos de trabalho. Sendo que todos sempre se mostraram recetivos para explicar e auxiliar durante o meu estágio. Considero que a planificação do estágio é de facto uma mais valia e um ponto forte, permitindo em absoluto o cumprimento do principal objetivo, ou seja, ter uma noção geral do mundo do trabalho farmacêutico em ambiente hospitalar.

### 3.1.2. Diversidade de tarefas realizadas

Ao longo dos dois meses de estágio pude desempenhar diversas tarefas nas diferentes áreas, o que não só evitou que o estágio se tornasse rotineiro/monótono, como ainda possibilitou a aquisição de uma série de novos conhecimentos sobre essas áreas e a consolidação de alguns conhecimentos previamente adquiridos ao longo do curso MICEF. Sempre que passava num setor, depois de perceber teoricamente como funcionava, tinha sempre a oportunidade de por em prática os conhecimentos e, dentro dos possíveis, executar algumas tarefas dos farmacêuticos.

Logo de início, no Ambulatório, foi-me dada a oportunidade de trabalhar no sistema informático, sempre sob supervisão de um farmacêutico, o que me permitiu compreender melhor a logística do processo. Por outro lado, também pude estar em contacto com o utente, e perceber a importância do farmacêutico no controlo da dispensa de medicamentos, evitando possíveis efeitos secundários e garantindo a adesão do doente à

terapêutica. Este foi o setor que me possibilitou um contacto direto com o utente o que me despertou um maior interesse.

No setor da Farmacotecnia tive a oportunidade de auxiliar na preparação tanto dos não estéreis como dos estéreis e bolsas de nutrição parentérica. Sendo que para estes últimos foi também preponderante passar pela experiência de trabalhar numa sala branca, nomeadamente numa câmara de fluxo laminar. Também tive a oportunidade de auxiliar na preparação da agenda para o dia seguinte, isto é, por uma questão de organização, todos os dias se listava os pedidos expectáveis para o dia seguinte.

Já na UFO tive a possibilidade de ajudar na preparação dos tabuleiros com os compostos necessários para a elaboração do bolus, da bolsa ou do saco, em que o ponto primordial era a validação da prescrição do médico e impressão dos rótulos com as instruções de preparação e administração. Também foi crucial ter a oportunidade de assistir à intervenção do farmacêutico junto do médico quando detetava algum erro na prescrição feita. Para além disto, também pude entrar na camara de preparação de citotóxicos, o que foi preponderante e me permitiu assistir ao processo de elaboração das preparações usadas no tratamento do doente.

No setor dos ensaios clínicos também pude experimentar diversas tarefas, desde dar entrada da medicação respeitante aos ensaios; a organização do armazém onde se encontra a medicação dos diversos ensaios em curso; assisti também a uma visita de qualificação, de iniciação e de monitorização; preenchimento da documentação diária correspondente a cada ensaio e elaboração do procedimento após a visita de iniciação.

No armazém tive a oportunidade de ao fim de cada dia atualizar a lista comum, através do sistema de Kanban. Auxiliei também na reposição do stock de alguns medicamentos.

Por fim, na DIDDU ainda pude experimentar outras tarefas. Foi-me entregue a responsabilidade de fazer a dispensa dos psicotrópicos e estupefacientes. Obrigatoriamente, no que diz respeito a estes, todos os serviços preenchem uma requisição com destacável, onde ficam registados o nome do medicamento, a quantidade, data de consumo e identificação do doente e de quem fez a administração. Estes encontram-se num cofre com acesso restrito e é feito um registo de saída de medicamentos por meio informático. Assim, tive a oportunidade de executar tarefas que incluíram: verificar a conformidade dos destacáveis e das fichas, dar saída dos medicamentos através do sistema informático e fazer a sua separação no interior de cofre.

Ter a oportunidade de executar todas as variadas tarefas acima mencionadas foi sem dúvida um ponto forte, e que me fez sentir parte integrante da equipa de trabalho.

### 3.1.3. Ensaio clínico

Um ensaio clínico corresponde a qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia (4).

De facto, o contacto com o setor dos ensaios clínicos foi sem dúvida crucial e permitiu-me fazer a ponte entre os aspetos teóricos estudados e a prática. O plano curricular do MICF inclui uma unidade (Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância) em que são abordados conceitos relacionados com esta área, o que é desde logo uma mais valia e permite criar algumas bases teóricas acerca desta vertente. Esta era uma área que me despertava bastante curiosidade e interesse, e poder conviver de perto com a dinâmica dos ensaios clínicos foi, sem dúvida, uma grande oportunidade e experiência. A Dr. Ana Cristina, responsável atual por este setor, também se demonstrou sempre disponível a explicar todos os conceitos e a logística de todos os processos que os ensaios clínicos exigiam. Para além disso, ter a oportunidade de assistir as visitas de iniciação e qualificação foi uma mais valia, e foi também preponderante para perceber quais os assuntos que eram discutidos, e qual era o processo pelo qual era necessário passar antes de se iniciar um ensaio clínico no CHUP.

A verdade é que os ensaios clínicos constituem um instrumento indispensável, e é uma área tendencialmente em crescimento, abrindo novas portas para o futuro. Desta forma, é também uma mais valia para o hospital e para os próprios utentes incluídos nos ensaios.

### 3.1.4. Equipa de profissionais

Logo que iniciei o meu estágio apercebi-me da excelente organização que se verifica nos SF, fruto também da coesão que se verifica entre a equipa que inclui os Farmacêuticos, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, Assistentes Técnicos e Assistentes Operacionais. Trabalham todos em conjunto de modo a garantir que se cumpre o circuito do medicamento e que este é dispensado e administrado corretamente. Também a rotatividade que se verifica entre os farmacêuticos por todos os serviços, permite que todos estejam sempre a par da generalidade dos assuntos, atualizações que possam ocorrer em cada setor, bem como problemas que possam surgir. Nota-se também uma confiança na direção do serviço, o que permite uma maior motivação no trabalho. Para além disso, o grupo de profissionais dos SF somam já vários anos de serviço e de experiência acumulada.



De facto, a equipa demonstrou-se também sempre disposta a ensinar, a tirar dúvidas e a dar conselhos, enriquecendo esta minha experiência. A forma como me acolheram facilitou a minha integração na equipa, deu-me motivação para trabalhar e querer aprender mais.

#### 3.1.5. PharmaPick

O PharmaPick é de uma forma simplificada um “armazém de medicamentos” e o CHUP é o único hospital no país que possui este sistema. Trata-se de um dispensador automático de medicamentos sofisticado, rápido e seguro. A grande vantagem deste aparelho é que apenas é possível abrir uma gaveta de cada vez o que evita erros na medicação. Encontra-se na DIDDU e permite a preparação automatizada da dose individualizada para cada doente, facilitando muito o trabalho dos técnicos no processo de distribuição da medicação. De facto, a existência deste aparelho no CHUP é, sem dúvida, um ponto forte uma vez que permitiu redefinir fluxos de trabalho, reduzir desperdícios, pessoas e materiais, bem como eliminar procedimentos desnecessários ou tempo de resposta, para além de que tornou todo o processo mais seguro com menor probabilidade da ocorrência de erros. Foi também importante para mim conhecer e puder ver funcionar este recente e sofisticado sistema, bem como cimentar alguns conhecimentos sobre gestão de recursos e segurança.

#### 3.1.6. Sistema informático

O sistema informático usado no CHUP é o GHAF<sup>®</sup>, trata-se de uma única plataforma que dá resposta a todo o paradigma da logística hospitalar. Num só sistema é possível fazer encomendas e gerir *stocks*, gerar mapas de estatística e análise, rececionar e validar prescrições, sendo que neste último campo possui também uma área reservada para interagir com o médico responsável pela prescrição. Isto é sem dúvida uma mais valia, pois permite estabelecer uma ponte entre os profissionais de saúde que contactam direta ou indiretamente com o doente. Este sistema está em constante atualização, o que permite que todas as informações novas cheguem a todos os profissionais, sejam elas relacionadas com o doente ou até mesmo com o *stock* de medicamentos.

Durante a minha estadia no CHUP não houve nenhum momento em que se tenha verificado falha do sistema nem qualquer tipo de erro. Tendo em conta que estamos a falar de um hospital que alberga um elevado número de utentes, ter um bom sistema informático é sem dúvida crucial e preponderante para garantir eficiência, segurança e eficácia nas tarefas realizadas nos SF.

## **3.2. Pontos Fracos**

### **3.2.1. Falta de recursos humanos**

Desde o primeiro dia que foi visível que de uma forma geral nos variados setores se verificava uma acentuada falta de recursos humanos. Ao longo do meu período de estágio foram frequentes as situações em que havia um volume de trabalho superior àquele que podia ser executado pelos farmacêuticos em serviço. Esta acumulação de trabalho impede o farmacêutico de executar a sua função na íntegra, o que pode culminar em falhas no serviço prestado.

Tomando de exemplo alguns setores, em particular o da Distribuição, era notório que o número de farmacêuticos a desempenhar tarefas não era suficiente, tendo em conta a carga de trabalho que este setor aporta. Um único farmacêutico tem a seu cargo uma grande quantidade de serviços clínicos, o que o impede de fazer uma análise minuciosa das prescrições e obrigando a acelerar o processo de validação.

Também no Ambulatório era notória a falta de recursos humanos, verificando-se em algumas situações falta de farmacêuticos para ocuparem todos os postos. Desta forma, o tempo de espera dos utentes aumentava significativamente, o que em algumas situações originava desacatos e descontentamento por parte dos mesmos.

Outro setor onde considerei a falta de recursos humanos mais demarcada foi nos Ensaio Clínicos. Como já foi referido, neste momento apenas há um farmacêutico a tempo inteiro, o que torna complicado gerir o elevado número de ensaios clínicos a decorrer atualmente.

Para além disto, esta falta de recursos humanos também acabou por afetar o estágio. Em algumas situações, ainda que os profissionais demonstrassem total interesse em explicar os vários conteúdos, o excesso de trabalho era muitas vezes impeditivo.

### **3.2.2. Espaço físico insuficiente**

Outro ponto fraco a destacar, na minha perspetiva, é o espaço físico insuficiente tendo em conta as necessidades atuais do CHUP. Ao passar pelos vários setores fui-me apercebendo que esta situação é evidente particularmente nos setores do Ambulatório, Unidade de Farmácia Oncológica e Ensaio Clínicos.

Começando pelo Ambulatório, foi desde logo evidente que este espaço é demasiado pequeno para aportar com o *stock* de medicamentos necessário. Neste setor estão disponíveis quatro postos de atendimento, por questões de espaço apenas um garante total privacidade ao utente, sendo que os restantes três se encontram muito próximos num curto espaço, o que muitas vezes também dificulta a própria movimentação do farmacêutico.

Também o espaço de espera por atendimento, destinado ao utente, é reduzido e com poucos assentos, várias foram as vezes em que a sala se encontrava cheia. De facto, tendo em conta a elevada afluência de utentes ao ambulatório, o que gera grandes tempos de espera, seria necessário um espaço maior que pudesse albergar com mais pessoas sentadas.

Também na Unidade de Farmácia Oncológica foi bastante evidente a falta de espaço tendo em conta as funções que o setor aporta. Neste local, há *stock* de medicamentos e soros destinados as preparações que de lá saem, há uma sala branca com uma câmara de preparação de citotóxicos, uma secretária destinada aos farmacêuticos que estão a validar as prescrições e a processar as ordens de preparação e ainda um pequeno escritório também destinado aos farmacêuticos, tudo num espaço muito reduzido. O que obviamente dificulta a movimentação do pessoal, impede um maior *stock* de produtos e gera problemas de logística. Uma situação que achei evidente, foi a falta de espaço para colocar os tabuleiros com as ordens de preparação, os rótulos e os reagentes, o que muitas vezes gerava confusão na secretária do farmacêutico, e, ainda que nunca tenha assistido, poderia culminar em erros graves.

Por fim, também no setor dos ensaios clínicos se verificou esta falta de espaço. Neste momento, há inúmeros ensaios abertos no CHUP, o que acarreta muita documentação para cada um deles, dossiês, bem como a medicação do próprio estudo. O armazém com acesso restrito onde se encontra a medicação dos estudos, encontra-se lotado, sendo cada vez mais difícil espaço para novos ensaios. A sala onde o farmacêutico trabalha e recebe as visitas, também possui os armários totalmente lotados com os dossiês respeitantes a cada ensaio clínico. Esta falta de espaço evidentemente dificulta o trabalho, e gera também muitas vezes perdas de tempo a tentar gerir o espaço.

### 3.2.3. Impossibilidade de controlar e/ou prever o afluxo de doentes

De facto, quando falamos de um hospital com as dimensões do CHUP torna-se complicado prever o afluxo de doentes a cada dia. Automaticamente também se torna complicado gerir os recursos humanos de modo a conseguir dar resposta as necessidades diárias. No ambulatório, por exemplo, podemos assistir a dias com elevada afluência de utentes e a dias em que este número decresce significativamente. Assim, torna-se complicado definir o número de farmacêuticos necessários no ambulatório, uma vez que depende dos dias e da afluência verificada. Tal situação também se verifica nos restantes setores, o trabalho dos SF está diretamente dependente do afluxo de doentes, que varia a cada dia. Seja no ambulatório, no hospital de dia ou no internamento, a impossibilidade de controlar o número de doentes complica a tarefa de alocar os recursos necessários.

### **3.3. Oportunidades**

#### **3.3.1. Contacto com o meio hospitalar**

Uma das áreas que sempre me despertou mais interesse foi a farmácia hospitalar, e ter a oportunidade de estagiar nesta área e num hospital conceituado como o CHUP, foi sem dúvida uma grande oportunidade a nível profissional. Pude também familiarizar-me com os medicamentos de uso exclusivo hospitalar e as patologias para as quais são usados, o que foi uma mais valia. Permitiu-me abrir os horizontes e perceber como funcionava o meio hospitalar, alargando as minhas perspetivas para o futuro profissional que se avizinha. Para além disto, tive também a oportunidade de conviver com doentes a nível hospitalar, conhecer uma realidade diferente e perceber as diferentes patologias dos utentes que todos os dias passavam pelos SF.

#### **3.3.2. Localização e dimensão do CHUP**

O CHUP detém uma localização privilegiada no centro da cidade do Porto e trata-se também de um hospital universitário. Apesar de estar instalado num edifício de grande valor histórico e arquitetónico, é um hospital moderno e bem equipado, sendo uma referência de qualidade na prestação de cuidados de saúde. Estagiar num hospital com estas dimensões foi uma grande oportunidade para mim. Trata-se também de um hospital que sofreu algumas fusões, gerando um maior crescimento óbvio desde centro hospitalar. Desta forma, e referente a Maternidade Júlio Dinis e ao CMIN, concentrou-se a preparação de medicação para uso pediátrico (nomeadamente a nutrição parentérica) no CHUP. Ter a oportunidade de observar os protocolos, terapêuticas e métodos de preparação distintos da nutrição parentérica direcionados para a população pediátrica, foi muito gratificante e diferenciador e permitiu-me obter noções essenciais.

#### **3.3.3. Contratação de profissionais qualificados**

Como já foi referido anteriormente, a falta de recursos humanos no CHUP é uma problemática bastante presente. Pelo que, vejo como uma grande oportunidade para o centro, a contratação de profissionais qualificados de modo a manter todas as valências desenvolvidas pelo CHUP. Novos farmacêuticos nos diversos setores são sinónimo de uma maior eficiência e qualidade nos serviços prestados, bem como uma menor sobrecarga de trabalho. Desta forma, já seria possível o farmacêutico realizar as suas funções na íntegra, sem sobrecargas, nomeadamente, a nível da validação das prescrições. O farmacêutico teria tempo para analisar cada prescrição, identificar possíveis interações e, até mesmo, sugerir diferentes fármacos dos prescritos que mais beneficiassem o utente. Falamos da

reconstituição terapêutica, uma função que cabe ao farmacêutico e que não deve ser subestimada.

#### 3.3.4. Realização de estágios em diversas áreas

Os farmacêuticos são profissionais multifacetados, que podem ocupar, desenvolver e estabelecer diversas atividades no setor da saúde, não estando, por isso, confinados apenas à farmácia comunitária. Hoje em dia, o farmacêutico está automaticamente relacionado apenas com a farmácia de oficina, esquecendo-se que se trata de um profissional com capacidades muito para além disso. Neste sentido, a oportunidade de estagiar em áreas diferentes é uma mais valia tanto para o enriquecimento da experiência profissional como para a abertura de muitas outras portas a nível do mercado do trabalho.

### **3.4. Ameaças**

#### 3.4.1. Limitação do número de ensaios clínicos por falta de profissionais

Como já foi referido, atualmente apenas se encontra uma farmacêutica a tempo inteiro no setor dos ensaios clínicos. Assim, identifica-se claramente uma ameaça ao correto funcionamento do setor, com o risco acrescido de futuramente ser necessário recusar ensaios por falta de recursos. Atualmente a realização destes ensaios tem uma importância acrescida, são benéficos para os doentes e permitem obter informações fundamentais sobre os medicamentos e a sua utilização adequada, permitindo assim disponibilizar novas opções terapêuticas. Desta forma, torna-se claro que é imperativo apostar cada vez mais neste setor, e o entrave causado pela falta de profissionais é uma forte ameaça para o hospital.

#### 3.4.2. Greves

Durante o meu estágio assisti a um período de greve, sendo que nestes dias não foi solicitada a comparência ao estágio. Ainda que considere que os farmacêuticos enquanto profissionais podem e devem lutar pelos seus direitos, foi evidente que esta situação constituiu uma clara ameaça ao funcionamento dos SF. Durante os dois dias de greve, apenas funcionaram os serviços mínimos o que comprometeu a integridade das funções a cargo dos SF. Para além disso, também foi motivo de desacetos, essencialmente por parte dos utentes que após algum tempo de espera por atendimento no ambulatório se depararam com o serviço fechado. Situações como esta acabam por abalar a confiança que o utente deposita no farmacêutico trazendo repercussões negativas.

### 3.4.3. Ruturas de stock

Durante o estágio presenciei diversas situações em que medicamentos essenciais se encontravam esgotados, pondo em causa a continuidade da terapêutica farmacológica do utente. Essencialmente no ambulatório, várias foram as situações em que os utentes se depararam com os medicamentos que vinham levantar em falta. Tendo em conta que se tratam de terapêuticas crónicas, esta situação causava descontentamento e preocupação nos utentes que muitas vezes se demonstravam insatisfeitos. Por outro lado, muitos dos utentes do CHUP são de zonas relativamente distantes tendo de se deslocar vários quilómetros muitas vezes em vão. Esta situação é uma clara ameaça ao bom funcionamento dos SF.

### 3.4.4. Restrições orçamentais para aquisição de equipamentos

Como sabemos, é praticamente geral a falta de fundos monetários a nível dos sistemas de saúde públicos. Assim, também nos SF do Santo António se lida com esta problemática que constitui uma clara ameaça. Especialmente no setor da UFO, ao longo do meu estágio pude aperceber-me que a câmara de preparação de citotóxicos deu por várias vezes problemas, colocando em risco a própria saúde dos profissionais. Por outro lado, toda esta situação também acaba por gerar atrasos nas preparações o que por sua vez interfere também com o tempo de espera do utente por tratamento. Tendo em conta que o CHUP se trata de hospital de grandes dimensões, é urgente o investimento em novos equipamentos, mais sofisticados e que permitam a automatização de alguns processos.

Assim, as restrições orçamentais que se impõem impedem o avanço e inovação dos SF, constituindo um claro entrave a melhoria contínua que passa também pela aquisição de equipamentos mais vantajosos.

## **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

De facto, para um estudante, a melhor forma de preparação para o exercício da profissão é sem dúvida o Estágio Curricular, pois este oferece a oportunidade de envolvimento em atividades práticas e aplicação do conhecimento teórico no dia-a-dia profissional.

Os dois meses de estágio no CHUP foram sem dúvida uma experiência enriquecedora tanto a nível pessoal como profissional. Para além disso, tive a oportunidade de fortalecer os meus conhecimentos e criar alguns alicerces acerca da atividade de um farmacêutico hospitalar. Um profissional com grandes responsabilidades que prima sempre pela eficácia, segurança e qualidade do medicamento, tendo sempre em vista o maior benefício para o utente.

## **BIBLIOGRAFIA**

- (1) DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO. Decreto-Lei 326/2007, 2007 [Acedido a 15 de fevereiro de 2019] Disponível na internet: <http://data.dre.pt/>
- (2) CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DO PORTO. Relatório & Contas, 2015. [Acedido a 15 de fevereiro de 2019] Disponível na internet: <https://www.chporto.pt/>
- (3) ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Áreas Profissionais - Farmácia Hospitalar. [Acedido a 16 de fevereiro de 2019] Disponível na internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/>
- (4) INFARMED. Lei n.º 21/2014 artigo 2º, 2014. [Acedido a 9 de março de 2019] Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt/>

## **Parte 2**

# **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

---

Orientadora: Dra. Ana Luís Reis



## **ABREVIATURAS**

FBN: farmácia boa nova

IMC: índice de massa corporal

MICF: mestrado integrado em ciências farmacêuticas

MNSRM: medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM: medicamentos sujeitos a receita médica

PNL: programação neurolinguística

SWOT: do inglês: *strengths, weaknesses, opportunities, threats*

## I. INTRODUÇÃO

O presente relatório foi elaborado no âmbito da unidade de estágio curricular, fazendo parte do plano de estudos do 2º semestre do 5º ano do MICF (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas).

O estágio curricular em farmácia comunitária apresenta-se como parte integrante e fundamental do plano de estudos do MICF. Efetivamente, nos dias de hoje a função do farmacêutico vai muito para além da simples dispensa de medicamentos. Trata-se de um profissional especialista do medicamento, com capacidades para informar, esclarecer e orientar em todos os aspetos referentes ao medicamento. Para além disso, também tem um papel preponderante na adoção de estilos de vida saudáveis, prevenção de patologias e promoção da saúde pública. Assim, em farmácia comunitária, o farmacêutico tem a função primordial de garantir a correta distribuição de medicamentos, zelando sempre pela segurança do utente e assegurando que ele pratica um correto uso do medicamento. De facto, a realização deste estágio para mim, farmacêutica recém-formada, foi preponderante e permitiu-me clarificar esta tão importante função do farmacêutico.

Assim, no dia 4 de março iniciei o meu estágio na FBN (Farmácia Boa Nova), sendo que decorreu até ao dia 28 de junho, sob orientação da Diretora Técnica da Farmácia, Dra. Ana Luís Reis.

Este relatório apresenta-se sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), ou seja, são exploradas as oportunidades, ameaças, pontos fortes e pontos fracos na FBN, bem como referentes ao meu estágio e à adequação do plano curricular do MICF.

A nível prático, a organização do meu estágio baseou-se num primeiro contacto com todas as atividades que envolviam o *back office* (organização do armazém, gestão de encomendas, aprovisionamento e gestão de *stocks*) enquanto isso fui também tendo oportunidade de assistir a atendimentos realizados por outros membros da equipa da FBN. Sendo que, quando me senti preparada passei para o atendimento ao público autónomo, onde se inclui a dispensa de medicamentos e produtos de saúde e respetivo aconselhamento farmacêutico, representando aqui uma fase de grande crescimento profissional e pessoal e a integração dos conhecimentos teóricos à realidade da prática farmacêutica. Para além disso, tive ainda a oportunidade de fazer medições de pressão arterial e de parâmetros bioquímicos.

## **2. FARMÁCIA BOA NOVA**

A FBN localiza-se em Valadares, na cidade de Vila Nova de Gaia. Apresenta uma localização estratégica, uma vez que se encontra nas proximidades do Centro de Saúde de Valadares e da Escola EB 2/3 de Valadares.

A farmácia encontra-se aberta de 2<sup>a</sup> a 6<sup>a</sup> feira das 9h às 20h e ao sábado das 9h às 13h, salvo quando enquadrada no turno das farmácias de serviço permanente.

## **3. ANÁLISE SWOT**

### **3.1. Pontos Fortes**

#### 3.1.1. Equipa de profissionais da farmácia

A equipa de profissionais que integra a FBN é constituída por trabalhadores competentes, responsáveis, simpáticos e muito dedicados. Uma equipa que sempre se demonstrou disposta a ajudar, a esclarecer as minhas dúvidas e a partilhar comigo conhecimentos e conselhos. Efetivamente, toda esta disponibilidade, acessibilidade e apoio dos profissionais foi preponderante para a minha integração, e permitiu que desenvolvesse um bom relacionamento com todos os membros da FBN. Para além disso também facilitou a minha aprendizagem, desenvolvimento de capacidades e superação de dificuldades.

Desde início que os farmacêuticos e técnicos fizeram questão que eu me sentisse parte integrante da equipa, deixando-me sempre a par de tudo o que se passava na farmácia. De facto, sentir que a farmácia contava comigo e com o meu trabalho e que este era importante, foi fundamental e permitiu-me desenvolver mais confiança em mim e no meu trabalho e fez-me querer ser cada vez melhor e aprender mais. Desta forma, estar integrada numa equipa assim foi muito gratificante e contribuiu para o meu crescimento como futura farmacêutica.

#### 3.1.2. Localização estratégica

Como já foi referido a FBN encontra-se nas imediações de um centro de saúde, o que logicamente contribui para uma maior afluência à farmácia. E de facto falamos de um perfil de utentes bastante variado, desde idosos até população de mais baixas faixas etárias que todos os dias se deslocam até ao centro de saúde. Por outro lado, o facto de também existir uma escola nas proximidades, faz da farmácia um ponto de passagem obrigatório para várias pessoas o que obviamente também contribui para uma considerável quantidade de utentes diariamente. De facto, falamos de um meio pequeno o que também possibilita um acompanhamento muito mais completo dos utentes e uma empatia natural com os mesmos, possibilitando um atendimento especializado e atento que, naturalmente, favorece uma

fidelização à farmácia. Efetivamente, compreender esta empatia que se cria entre o utente-farmacêutico foi muito importante e deixou-me mais confiante, na medida em que as pessoas reconhecem o nosso trabalho e confiam no farmacêutico que lhes dá segurança e conselhos para a sua terapêutica.

Para além disso, esta localização estratégica, permitiu-me estar em contacto com uma heterogeneidade considerável de pessoas. Efetivamente, a diversidade do público exige que o farmacêutico se adapte às exigências de cada utente, uma vez que não há dois utentes iguais, por isso, a atividade do farmacêutico deverá ser centrada no doente, o que passa pela realização de um atendimento personalizado no qual é importante que o farmacêutico adequa a sua intervenção às necessidades e características de cada pessoa. Embora na farmácia a grande maioria dos utentes fossem idosos, na realidade estes são os que mais precisam de acompanhamento e os que exigem mais tempo despendido para esclarecer todos os aspetos relacionados com a terapêutica que têm a seguir.

### 3.1.3. Gestão e organização da farmácia

A FBN tem como distribuidores a Empifarma e a OCP, sendo que este último constitui o seu principal fornecedor. São realizadas duas encomendas diárias, uma ao fim da manhã e outra ao fim do dia, ao realizar esta tarefa é necessário ter em conta tanto a proposta de encomenda do 4DCare<sup>®</sup> (quando um produto atinge o *stock* mínimo estabelecido, entra automaticamente na proposta de encomenda), bem como os consumos diários e/ ou mensais. A maior parte dos produtos de saúde que fazem parte destas encomendas diárias são pedidos a OCP, o principal distribuidor, só quando os preços o justificam ou quando o produto não está disponível na OCP é que se recorre à Empifarma. Contudo, sempre que haja um pedido urgente de um produto com o *stock* a 0, ou até mesmo um pedido especial de um produto que não haja habitualmente na farmácia faz-se uma encomenda direta via telefone ou através dos gadgets dos fornecedores instalados em todos os computadores.

Desta forma, todos os medicamentos e restantes produtos de saúde são submetidos a uma análise e planeamentos de *stock* rigorosos, de acordo com as estatísticas mensais de venda obtidas através do programa informático.

O contacto com esta tarefa fez-me desenvolver uma mentalidade de gestão de negócio que foi, sem dúvida, muito importante para me preparar para o futuro. Para além disso, pude adquirir uma noção do mercado e das suas condicionantes, mas também, uma perceção do capital investido diariamente em produtos numa farmácia, o que faz com que as atividades de gestão sejam de máxima importância, pois delas pode depender o sucesso e a viabilidade deste espaço de saúde.

Quando as encomendas chegam a farmácia, e após serem rececionadas, é necessário armazenar os produtos. O primeiro passo, sempre, é colocar os produtos de frio no frigorífico, na prateleira referente ao produto. Diariamente é feito um registo dos valores de temperatura e humidade do frigorífico. Para além disso, o próprio aparelho grava o histórico de valores que atinge, que depois podem ser lidos no computador. Relativamente aos restantes medicamentos, os sujeitos a receita médica são guardados nas gavetas ou nas prateleiras referentes por ordem alfabética. Este tipo de medicamentos deve ser acondicionado fora da vista e alcance dos utentes. Os excedentes são encaminhados para o armazém onde são acondicionados nas prateleiras referentes. Os MNSRM (medicamentos não sujeitos a receita médica) e os produtos de cosmética e de higiene corporal são dispostos nos lineares, expositores ou nas gavetas, se for o caso. Em ambos os casos, os excedentes vão igualmente para o armazém.

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, devido ao seu carácter especial, são guardados separados dos restantes medicamentos, numa gaveta própria. Note-se que sempre que são dispensados, é obrigatório registar os dados da pessoa que os levanta na farmácia, sendo que no final da venda é emitido um talão referente ao mesmo. Todos os talões de venda especial são guardados numa capa específica para o efeito, de modo a que no final dos mês seja possível conferir.

De modo a diminuir as situações de devolução por término do prazo de validade, e contribuindo para uma gestão mais rentável da farmácia, todos os meses são verificadas as validades dos produtos, e se necessário são colocados de parte numa prateleira específica para o efeito.

Efetivamente a FBN encontra-se muito bem organizada e gerida, o que claramente é um ponto forte e também permitiu que o meu estágio fosse bem-sucedido, aprendendo mais rápido num meio mais organizado.

#### 3.1.4. Plano de estágio

A organização da farmácia também se espelhou no plano de estágio, um plano estruturado e organizado com uma sequência lógica que possibilitou uma adaptação progressiva à realidade da farmácia.

Primeiro comecei por confirmar o *stock* de medicamentos e produtos da farmácia, e também auxiliei na sua arrumação após a receção das encomendas. Esta primeira fase foi muito importante pois permitiu-me a familiarização com os produtos e com os locais de arrumação o que, posteriormente, tornou mais fácil e rápida a procura de um determinado produto no momento do atendimento.

De seguida passei pela fase de receção de encomendas, foi nesta etapa que pude verificar que as atividades de *back-office* não são menos importantes, sendo a sua boa gestão uma das bases sólidas para o bom funcionamento da farmácia. Durante esta tarefa é muito importante a verificação de preços, especialmente no que diz respeito à marcação dos produtos de venda livre, efetivamente é uma fase crucial para a conjuntura financeira da farmácia. Esta etapa exige bastante atenção, uma vez que facilmente podem ser cometidos erros, levando a alterações de *stocks* e à marcação errada de preços. Por vezes surgem também, “não conformidades” em que é necessário devolver o produto, através de uma nota de devolução como: prazo de validade curto, embalagem danificada, produto trocado ou pedido por engano ou preço de fatura incorreto.

Durante este período inicial também tive a oportunidade de proceder a medições de glicémia, colesterol total e tensão arterial. Foi nesta etapa que tive o primeiro contacto com os utentes e pude dar início ao desenvolvimento da minha capacidade de comunicação bem como de aconselhamento.

Para além disso, ao longo do estágio também me foi explicada a logística envolvida na conferência e organização do receituário e faturação, sendo que tive a oportunidade de auxiliar nesta tarefa. Esta é uma fase de grande importância tanto a nível profissional como a nível económico, uma vez que permite detetar enganos e, na maioria das vezes, corrigi-los. De facto, também permitiu que me fosse familiarizando com os diferentes organismos existentes tendo sido útil, posteriormente, no atendimento. Para além desta tarefa, também passei pelo registo de psicotrópicos e estupefacientes, estes requerem uma atenção especial no que concerne ao seu aprovisionamento, armazenamento, dispensa e controlo do receituário. Assim, acabei também por auxiliar no registo de saídas dos psicotrópicos.

Por fim, cheguei finalmente a fase de atendimento ao público, inicialmente comecei apenas por assistir e, gradualmente, passei a atender, mas sempre acompanhada. Quando já me sentia apta, preparada e segura do meu trabalho, foi-me dada a liberdade de atender de forma autónoma, contado sempre com toda a equipa caso surgisse alguma dúvida. A partir deste ponto, e quando já estava ambientada com a maior parte das funções que se desempenhavam na farmácia, o meu trabalho passou a ser mais dinâmico, passando um pouco todos os dias por todas as tarefas.

### 3.1.5. Diversidade de serviços prestados

O farmacêutico comunitário tem uma posição privilegiada para poder contribuir em áreas como a gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e

promoção de estilos de vida mais saudáveis (1). Efetivamente esta diversidade de serviços prestados constitui claramente um ponto bastante positivo e realça a abrangência do papel do farmacêutico comunitário. Assim, na FBN para além da cedência de produtos de saúde também se procede à determinação de parâmetros bioquímicos (glicémia e colesterol total), à medição da pressão arterial e obtenção do IMC (índice de massa corporal). Para além disso também possui profissionais aptos para proceder a aplicação de injetáveis permitidos em farmácia.

Por outro lado, a FBN tem ao dispor da população outros serviços muito importantes para contribuir para a fidelização das pessoas à farmácia. Tem ao seu dispor uma pedologista, a Dra. Fabíola Gomes, que conta já com vários pacientes que confiam no seu trabalho. Possibilitando também aos utentes da FBN que necessitem de cuidados relacionados com a pedologia, encontrá-los na farmácia. Para além disso, conta também com um massagista, Pedro Lopes, que se encontra na farmácia uma vez por semana, normalmente à quarta-feira das 9h até as 13h. Efetivamente várias são as pessoas que se dirigem a farmácia devido a dores musculares e articulares, pelo que ter um massagista ao dispor uma vez por semana é uma mais valia. Outro serviço também crucial na farmácia é a Nutrição, todas as sextas-feiras a farmácia recebe uma nutricionista, Dra. Gisela, para fazer face as necessidades dos utentes, que são cada vez mais, e que procuram um acompanhamento profissional a nível nutricional. A farmácia uma vez por mês também faz um rastreio de audição com um profissional especializado, um serviço também bastante procurado especialmente por idosos. Por último, e também uma vez por mês, duas profissionais fazem depilação a laser dídodo, um serviço bastante apreciado e procurado.

O facto da FBN dispor de todos estes serviços é um chamariz para mais utentes, e uma mais valia, porque muitas vezes alguns dos problemas relatados por pessoas que todos os dias se deslocam a farmácia podem ser solucionados com a prestação destes serviços. Por outro lado, permite ao utente desenvolver confiança na farmácia e reconhecê-la como o local onde, para além de procurar produtos de saúde e aconselhamento terapêutico, também pode usufruir de vários serviços bastante úteis.

### 3.1.6. Sistema Informático

O sistema informático usado na FBN é o 4Digital Care<sup>®</sup>. Trata-se de um programa muito intuitivo e de rápida habituação, permitindo desempenhar diversas tarefas, tais como a consulta de informação sobre os fármacos, gestão de *stocks*, entradas, saídas e devoluções de encomendas, atualização de preços e prazos de validade, gestão da contabilidade, consulta de movimentos financeiros e faturação de lotes. Relativamente ao atendimento ao público, o

4DCare® permite obter e transmitir informação de grande utilidade para o utente, como posologia e conselhos de utilização. Para além disso, também permite criar uma ficha de cliente, onde consta alguma informação do mesmo, tal como o nome, data de nascimento, número de identificação fiscal e morada completa. Para além dessas informações pessoais, o sistema informático permite aceder ao histórico de vendas de cada cliente e, desta forma, conseguimos consultar os medicamentos que o cliente está a tomar no momento ou que já tomou. Esta consulta é de extrema importância, uma vez que nos permite confirmar o medicamento genérico ou de marca que o doente costuma utilizar. Efetivamente muitas das vezes o utente já não se recorda, mas faz questão de levar sempre o mesmo, e por isso, esta funcionalidade facilita muito. Nos casos em que a farmácia não tem a medicação disponível em *stock* para o cliente, podemos encomendar via gadget e reservar os medicamentos em falta. O sistema informático permite emitir o papel de reserva, que discrimina a designação do produto e a quantidade, este papel é entregue ao cliente para que, após receção de uma mensagem telefónica a confirmar a chegada da encomenda à farmácia, possa levantar os produtos em falta.

De facto, considerei este sistema informático muito completo, com inúmeras funcionalidades, muito intuitivo e fácil de utilizar, constituindo um ponto forte para a farmácia que depende muito de um bom sistema informático.

### 3.1.7. Preparação individualizada de medicação

A Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos aprovou uma norma de orientação profissional sobre Preparação Individualizada da Medicação, um dos serviços farmacêuticos que podem ser prestados nas farmácias comunitárias, ao abrigo da Portaria n.º 97/2018 (2).

Efetivamente, contribuir para assegurar a utilização correta, segura e efetiva do medicamento é uma das funções prioritárias do farmacêutico. Hoje em dia muitos dos cidadãos sujeitos a terapêutica crónica, não tomam corretamente a sua medicação. Tal resulta num enorme desperdício de recursos em saúde, os quais se encontram quantificados. São diversas as causas para a não adesão à terapêutica, no entanto é possível desenvolver-se diferentes serviços clínicos de promoção da adesão à terapêutica, sendo importante desde cedo identificar as causas de não adesão e oferecer serviços adaptados às necessidades do cidadão. Com esse intuito a FBN tem ao dispor da população este serviço de preparação individualizada da medicação. Como já foi referido anteriormente, a FBN insere-se num meio pequeno, onde muitos dos utentes são idosos. Efetivamente, muito deles sem capacidade para tomar a medicação de forma correta autonomamente. Assim, para estes idosos a possibilidade de levar da farmácia a medicação já preparada e pronta a tomar, é sem



dúvida uma mais valia. Durante o meu estágio tive a oportunidade de auxiliar na preparação desta medicação o que foi uma ótima oportunidade para mim, e permitiu-me compreender como funciona este serviço. O dispositivo utilizado tem como propósito o reacondicionamento dos medicamentos, selando-os hermeticamente. Os comprimidos e/ou cápsulas que o paciente deve tomar, são agrupados em função do momento em que devem ser administrados ao longo do dia, contendo as informações necessárias para a correta administração das tomas (Anexo I).

De facto, preparar de forma individualizada a medicação dos utentes que necessitam desse serviço, é a melhor forma de validar o importante papel do farmacêutico na sociedade.

### **3.2. Pontos Fracos**

#### **3.2.1. Falhas no stock**

Hoje em dia existem inúmeros laboratórios a produzir a mesma substância ativa, o que torna impossível a farmácia ter ao dispor dos seus clientes todos esses laboratórios de genéricos. Desta forma, ao longo do estágio deparei-me algumas vezes com o descontentamento dos utentes quando não havia em *stock* o laboratório que pretendiam. Por outro lado, a FBN trata-se de uma farmácia relativamente pequena e evidentemente dá-se preferência a produtos com maior rotatividade, quer por falta de espaço, quer pelo risco de perda de validade e quer, naturalmente, por motivos financeiros. Assim, alguns medicamentos e outros produtos de saúde de baixa rotatividade e que esporadicamente eram solicitados encontravam-se em falta, o que claro culminava muitas vezes com a perda do cliente. Por outro lado, muitos dos utentes acabavam por deixar o produto em questão encomendado e regressavam para levar a medicação em falta no próprio dia ou no dia seguinte, conforme disponibilidade.

Embora seja impossível para a farmácia ter todos os medicamentos e restantes produtos de saúde sempre em *stock*, esta falta com a qual alguns utentes se deparam acaba por constituir um ponto fraco.

#### **3.2.2. Erros no stock**

O *stock* de todos os produtos existentes na farmácia é gerido através do sistema informático, e logicamente qualquer erro no *stock* gera destabilização. Em algumas situações verificaram-se erros no *stock*, sendo que o que o sistema informático marcava não batia certo com o *stock* real. Erros como este podem ser devido a falhas no momento da receção da encomenda ou então no momento da venda. Desta forma, muitas vezes o *stock* do sistema informático acabava por induzir em erro, constituindo evidentemente um ponto

fraco. De forma a colmatar esta situação a FBN possui um documento afixado destinado a ser preenchido pela equipa de trabalho sempre que se depara com um erro no *stock*. Desta forma, quando há disponibilidade estes erros são analisados e tenta-se descobrir a sua origem para depois então ser corrigido.

### 3.2.3. Espaço físico insuficiente

Ao longo do meu estágio em algumas situações foi perceptível que o espaço físico da farmácia é insuficiente para responder as necessidades diárias. Por um lado, todos os meses chegam grandes encomendas dos laboratórios mais vantajosos e com mais rotação na farmácia, ora muitas vezes tornava-se complicado conseguir armazenar todos os excedentes na prateleira para esse efeito. Situações destas muitas vezes culminavam com desorganização nestas prateleiras, na tentativa que conseguir armazenar todo o produto.

Por outro lado, há vários produtos de venda livre que necessitam de estar no balcão ou nos lineares, essencialmente quando estão incluídos em grandes promoções. De facto, estas promoções têm de estar bem a vista do público para que este se sinta tentado a comprar. O que acontecia é que o espaço do balcão e dos lineares tornava-se insuficiente para fazer face ao produto que havia para expor.

### 3.2.4. Dificuldade no aconselhamento de produtos de dermocosmética, produtos veterinários e dispositivos médicos

Ainda que a FBN apenas possua algumas gamas de produtos de dermocosmética, o facto de não estar familiarizada com as mesmas, foi desde início um ponto de dificuldade. Especialmente no momento do aconselhamento, nem sempre foi fácil ir ao encontro do produto mais apropriado para as necessidades dos utentes. Outro motivo para esta dificuldade foi o facto de não me sentir preparada para prestar aconselhamento farmacêutico nesta área por considerar que não tinha bases suficientes para o fazer. No entanto, procurei familiarizar-me com os produtos estudando as diferentes gamas existentes na farmácia e os respetivos catálogos, e aproveitei ao máximo os conhecimentos dos farmacêuticos nessa área tirando dúvidas e ouvindo com atenção as suas explicações. Para além disso, a própria experiência do dia-a-dia também me permitiu aprofundar os meus conhecimentos.

O aconselhamento relacionado com produtos veterinários também se tornou difícil e desafiante. Efetivamente não possuía conhecimentos suficientes para fazer um correto aconselhamento, e dar resposta aos problemas que mais frequentemente surgiam na farmácia.

Outra grande dificuldade com que me deparei foi no aconselhamento de determinados dispositivos médicos (meias de compressão, pulsos, meias, joelheiras elásticas, entre outros), pois apercebi-me que o meu conhecimento nesta área era muito escasso, deixando-me insegura durante a transmissão de informação aos utentes, tendo, muitas vezes, de pedir ajuda a um dos membros da equipa. A cedência e aconselhamento relativamente a estes produtos é fulcral, pelo que o farmacêutico tem de possuir conhecimento base sobre os mesmos para que assim seja capaz de prestar um adequado atendimento.

Efetivamente considero que é necessário haver um reajuste das unidades curriculares que exploram estes assuntos acima mencionados, de modo a garantir a formação de um farmacêutico completo, confiante no seu trabalho e com conhecimentos sólidos nas diversas áreas.

### **3.3. Oportunidades**

#### **3.3.1. Atendimento ao público e desenvolvimento da vertente social**

O atendimento ao público constitui a principal função desempenhada numa farmácia e efetivamente o momento da dispensa de medicamentos é o último contacto do utente com um profissional de saúde. Efetivamente, saber comunicar e ter o dom de criar um elo de confiança com o utente é uma qualidade que o farmacêutico tem de possuir para ser um profissional completo. De facto, a profissão de farmacêutico comunitário tem, inerente a ela, uma vertente social e humana muito forte. O contacto diário com um elevado número de pessoas, todas elas com diferentes formas de pensar, de agir e de reagir aos conselhos prestados, faz com que o farmacêutico tenha que se adaptar a cada um sendo sempre capaz de criar uma relação de confiança com o utente.

Para além disso, grande parte dos utentes representava a classe mais idosa, que geralmente é polimedicada e, nalguns casos, revela desconhecimento ou confusão em relação à sua medicação habitual e respetivo esquema terapêutico. Posto isto, estes clientes acabam por confiar muito no farmacêutico e dependem dele para os informar e aconselhar, seguindo as indicações do médico. Para além de ser necessário utilizar um discurso especialmente simples, é também necessário um certo cuidado e amabilidade perante a fragilidade de algumas pessoas. De facto, o atendimento de idosos torna-se um pouco complicado e desafiante, mas foi sem dúvida o que mais me completou e satisfez enquanto farmacêutica estagiária.

Desta forma, esta oportunidade de lidar, pela primeira vez, com inúmeros utentes diariamente contribuiu para o meu desenvolvimento não só profissional, mas também humano. E, efetivamente esta capacidade de comunicação e de me saber moldar consoante a

situação foi algo que fui trabalhando ao longo do estágio e que claramente será muito importante no meu futuro.

### 3.3.2. Convivência com os assuntos relacionados com a gestão da FBN

Efetivamente, um farmacêutico em farmácia comunitária para além de atendimento ao balcão e receção de encomendas, tem a seu cargo muitas outras funções. Ao longo do meu estágio contei sempre com o apoio de todos os profissionais que fizeram questão de me explicar e mostrar todas as tarefas que desempenhavam. Foi muito gratificante para mim poder acompanhá-las e compreender como funciona a gestão da farmácia. Assim, tive a oportunidade de assistir à conferência do receituário e faturação que é feita no final de todos os meses, inclusive foi-me dada a oportunidade de auxiliar nesta tarefa. Também assisti ao processo feito para conferir a venda de psicotrópicos e estupefacientes, que é igualmente feita no final de todos os meses.

De facto, todos os assuntos relacionados com devoluções, cuidados a ter na realização das encomendas para garantir rentabilidade para a farmácia, gestão dos prazos de validade, organização das campanhas promocionais, marcação dos preços de venda-livre, foram-me sempre explicados e clarificados. Considero que, efetivamente, poder contactar com estes assuntos e perceber como funcionam foi uma excelente oportunidade para mim, que seguramente será muito útil no meu futuro a nível profissional.

### 3.3.3. Utentes fidelizados

A FBN conta com uma grande quantidade de clientes fidelizados. A ótima relação farmacêutico/utente, a preocupação com o bem-estar e saúde do utente, a boa disposição, simpatia e profissionalismo da equipa da farmácia e a qualidade dos serviços prestados são o principal motivo para essa fidelização. A maioria dos utentes fidelizados são pessoas de idade mais avançada que confiam na farmácia e encontram nela um local onde podem esclarecer as suas dúvidas, e compreender melhor a posologia e indicações especiais relacionadas com a sua medicação, e que, muitas vezes, não são explicadas pelo médico. Para além disso, muito frequentemente, estes clientes quando se deparam com um problema de saúde dirigem-se primeiro a farmácia, para pedir aconselhamento ao farmacêutico demonstrando a confiança que nele depositam. Efetivamente esta ligação e ambiente familiar na FBN foi uma grande oportunidade para mim e para o meu desenvolvimento pessoal, e fez-me sentir importante na vida dos utentes. Assim, tive a oportunidade de acompanhar os utentes e estabelecer uma ligação profissional e de confiança com alguns deles.

### 3.3.4. Formações

Frequentemente é dado ao farmacêutico comunitário a possibilidade de estar presente em formações promovidas por laboratórios farmacêuticos. Estas formações são bastante vantajosas não só para os profissionais conhecerem os novos produtos que vão entrando no mercado, mas também para ficarem a par das gamas existentes essencialmente relacionadas com dermocosmética. Efetivamente, estas formações são bastante importantes e permitem ao farmacêutico trabalhar com mais segurança e confiança, conhecendo na plenitude todos os produtos que se encontram na farmácia. Durante o meu estágio tive oportunidade de assistir a algumas destas formações, por parte de delegados que se deslocavam a FBN com esse intuito. Assim, pude assistir a formações sobre a gama de produtos de dermocosmética da Bioderma<sup>®</sup> que existiam na farmácia, sobre o suplemento BioActivo Melatonina<sup>®</sup> e também sobre a gama de produtos da Nestlé<sup>®</sup>. Considerei estes momentos de aprendizagem extremamente úteis, e uma oportunidade para conhecer melhor e mais profundamente alguns dos produtos disponíveis na FBN.

Por outro lado, muitas vezes parte também da direção da farmácia proceder a realização de formações para a sua equipa, uma oportunidade que acaba também por ser transversal aos estagiários. Assim, durante o meu estágio tive a grande oportunidade de assistir a uma formação sobre PNL (programação neurolinguística), foi muito gratificante e enriquecedora para mim e ajudou-me no processo de comunicação e adaptação aos diferentes utentes durante o atendimento ao público.

A formação contínua deve constituir a base de desenvolvimento da profissão farmacêutica, uma vez que, o farmacêutico deve manter-se constantemente atualizado. Por isso, estas formações são, sem margem de dúvida, uma oportunidade de aquisição de novos conhecimentos e de melhoria e, uma mais-valia para as farmácias e utentes. Neste sentido, a participação nestas formações foi uma experiência bastante enriquecedora.

## **3.4. Ameaças**

### 3.4.1. Ruturas de stock

Durante o estágio presenciei diversas situações em que medicamentos essenciais se encontravam esgotados, pondo aqui em causa a continuidade da terapêutica farmacológica do utente. Efetivamente estas situações são extrínsecas à farmácia, no entanto muitos dos utentes não têm a capacidade de compreender isso e acabam por culpar a farmácia.

Esta situação de falta de medicamentos é cada vez mais comum, e estamos a falar de medicamentos essenciais cuja falta dos mesmos acaba por comprometer o bem-estar e a

terapêutica do utente. Em alguns casos, torna-se ainda mais preocupante quando não há outras opções idênticas ou então quando o utente não pretende mudar, isto é, optar pelo genérico ou por outro laboratório, dependendo dos casos. Nestas situações a única opção é falar com o médico para que este possa avaliar a melhor alternativa.

Efetivamente estas situações representam uma ameaça na medida que acabam por abalar a confiança que o utente deposita no farmacêutico e causam descontentamento.

#### 3.4.2. Tentativa de aquisição de MSRM (Medicamentos Sujeitos a Receita Médica)

Durante o meu estágio, várias foram as situações em que os utentes solicitaram MSRM, sem a respetiva receita. Os motivos para a falta de receita são vários, sendo os mais frequentes a dificuldade de marcação de consulta com o médico, o doente deixou terminar a medicação antes de ir ao médico ou o facto de a comparticipação do medicamento não compensar o dinheiro que se gasta na consulta médica. Dentro do possível a farmácia tentava facilitar, e quando se tratava de um cliente assíduo e que efetivamente já era hábito levar aquela medicação, fazia-se uma venda suspensa com o compromisso que o utente trouxesse a receita. No entanto, notava-se uma grande falta de compreensão por parte de algumas pessoas em casos em que a cedência sem receita não era possível, como por exemplo no caso de antibióticos. Tornava-se complicado em algumas situações, pois mesmo tentado explicar ao utente, muitas vezes estes não compreendiam e teimavam em levar a medicação. Efetivamente, estas situações acabavam por criar algum mau ambiente no atendimento, constituindo uma ameaça para a farmácia e para o próprio utente que se tentava automedicar sem conhecimento das consequências.

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estágio curricular no final do curso promove um contacto intensivo com a realidade da farmácia comunitária, permitindo a introdução aos aspetos práticos da profissão e a aplicação de todo o conhecimento teórico adquirido ao longo do curso. Estes meses de estágio representam um constante processo de aprendizagem, evolução e desenvolvimento tanto a nível profissional como a nível humano. Contactar com a realidade profissional e sentir a confiança que os utentes depositam no farmacêutico, permitiu-me comprovar a sua importância na sociedade bem como, a grande dimensão humana e social intrínseca a esta profissão.

De facto, não posso deixar de afirmar o quão afortunada me senti por poder trabalhar numa equipa como a da FBN. É uma equipa que considero ser de excelência, por ser extremamente profissional, organizada e sempre pronta a auxiliar no meu desenvolvimento

profissional, com uma enorme capacidade e vontade de ensinar, que me acolheram e integraram, desde início, no seio da sua equipa.

Por fim, este estágio foi uma grande e gratificante experiência que vai, sem margem de dúvidas, fazer a diferença neste meu novo percurso que se avizinha enquanto farmacêutica e em que ambiciono crescer cada vez mais, aceitar novos desafios e contribuir para o reconhecimento do autêntico valor da arte farmacêutica.

## **BIBLIOGRAFIA**

(1) ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Áreas Profissionais - Farmácia Hospitalar. [Acedido a 6 de julho de 2019] Disponível na internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/>

(2) DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO. Portaria n.º 97/2008, 2008 [Acedido a 22 de julho de 2019] Disponível na internet: <http://data.dre.pt/>

# ANEXOS

## Anexo I. Preparação individualizada da medicação

VIA

www.farmamais.pt

farma+  
acrescentamos valor























NOME: AMÉLIO CANELAS

TELEFONE: \_\_\_\_\_ DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_\_\_

FARMÁCIA: \_\_\_\_\_ TELEFONE: \_\_\_\_\_

FARMACÊUTICO: \_\_\_\_\_ MÉDICO ASSISTENTE: \_\_\_\_\_

Em caso de dúvida ou emergência, consulte o seu médico ou farmacêutico

	 MANHÃ	 ALMOÇO	 JANTAR	 DEITAR
Seg.				
Ter.				
Qua.				
Qui.				
Sáb.				
Dom.				

MANTER FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS E NUM LUGAR FRESCO E SECO. PROTEGER DA LUZ.

MEDICAÇÃO PARA O PERÍODO DE: \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_ CÓDIGO: \_\_\_\_\_



## **Anexo 2. Caso Clínico**

Uma senhora com cerca de 40 anos dirigiu-se à farmácia referindo estar com diarreia que lhe causava bastante incómodo, pedindo algo para um alívio rápido. Antes de aconselhar o que seria mais adequado, questionei relativamente à toma de outros medicamentos, bem como sobre a existência de sintomas adicionais à diarreia. Para além disso também questionei sobre a presença ou não de sangue nas fezes e febre, de modo a despistar uma situação mais complicada como uma gastroenterite. Tendo em conta que nenhum destes sintomas se verificava, cedi o Imodium Rapid® para um alívio eficaz, evidenciando que deveria tomar dois comprimidos orodispersíveis de imediato, e depois um sempre que fizesse diarreia, mas nunca excedendo os oito comprimidos por dia. Para além disso, recomendei ainda algumas medidas não farmacológicas: beber muita água e evitar bebidas alcoólicas, produtos lácteos e alimentos com muita gordura ou condimentos.

## **Parte 3**

### **Monografia**

# **“O papel do ritmo circadiano na fisiopatologia e tratamento de doenças autoimunes”**

---

Orientadora: Professora Doutora Joana Bicker

## **ABREVIATURAS**

ADN: ácido desoxirribonucleico

AR: artrite reumatóide

Bik: Bcl-2 *interacting killer*

BMAL-1: *brain and muscle ARNT-like protein-1*

CIA: artrite induzida por colagénio (do inglês: *collagen induced arthritis*)

CKI: caseína quinases I (do inglês: *casein kinase I*)

CLOCK: *circadian locomotor output cycles kaput*

CRY: *cryptochrome*

DMARD: medicamentos modificadores da artrite reumatóide (do inglês: *disease modifying anti-rheumatic drugs*)

EAE: encefalomielite autoimune experimental

EM: esclerose múltipla

HPA: eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (do inglês: *hypothalamic–pituitary–adrenal axis*)

IL: interleucina

INF- $\gamma$ : interferão gama

MHC: complexo principal de histocompatibilidade (do inglês: *major histocompatibility complex*)

MMP: metaloproteinase de matriz

MTX: metotrexato

MCP-1/JE: proteína-1 do monócito quimiotática

NF- $\kappa$ B: fator nuclear kappa B

NK: *natural killer*

NSQ: núcleo supraquiasmático

PAMPS: padrões moleculares associados a patógenos (do inglês: *pathogen-associated molecular patterns*)

PER: *period*

PAR bZIP: *proline and acidic amino acid-rich basic leucine zipper*

PRR: recetores de reconhecimento de padrões (do inglês: *pattern recognition receptors*)

ROR: *RAR-Related Orphan Receptor*

RRE: elementos responsivos a ROR (do inglês: *ROR responsive elements*)

SNC: sistema nervoso central

SNS: sistema nervoso simpático

TCR: recetor de células T (do inglês: *T-cell receptor*)

TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral- $\alpha$  (do inglês: *tumor necrosis factor- $\alpha$* )

## RESUMO

O ritmo circadiano influencia a regulação e homeostase de diversos sistemas dos seres vivos através da deteção de estímulos externos, tais como a luz. Por esse motivo, assume um papel preponderante em vários mecanismos cruciais para o bom funcionamento do organismo e, como tal, a sua disrupção pode conduzir ao desenvolvimento de várias doenças. Entre os sistemas por ele regulados encontra-se o sistema imunitário. Assim sendo, o primeiro objetivo da presente monografia foi demonstrar de que forma é que os componentes do sistema imunitário são influenciados por oscilações circadianas. Seguidamente analisou-se a sua relevância específica em duas doenças autoimunes, a esclerose múltipla (EM) e a artrite reumatóide (AR). Por último, avaliou-se o impacto que o ritmo circadiano poderá ter na otimização da terapêutica farmacológica instituída para estas doenças.

Foi possível constatar que o número de células do sistema imunitário em circulação e a sua função, bem como os seus mediadores, variam ao longo do ciclo de 24 horas. Por exemplo, as células efectoras T CD8<sup>+</sup> em circulação aumentam durante a fase ativa e diminuem durante a fase de descanso, estando a causa destas oscilações associada à secreção de adrenalina. Estas oscilações também se verificam em citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  e IL-6) que se encontram aumentadas durante a fase de descanso, graças à menor produção de cortisol, responsável por suprimir a sua secreção. Adicionalmente, em modelos animais de EM constatou-se que a imunização é mais eficiente durante a fase de repouso, o que está relacionado com o recrutamento e saída de linfócitos dos gânglios linfáticos. Na AR, por sua vez, observa-se que os níveis de IL-6 apresentam oscilações significativas verificando-se o seu aumento noturno, com um pico pela manhã. No tratamento da EM a administração de glucocorticóides aparenta ser mais eficaz na fase de descanso, quando os níveis de cortisol são mais baixos. O mesmo ocorreu em doentes com AR, dado que a substituição do esquema posológico habitual de metotrexato por uma toma diária na hora de dormir, demonstrou ser vantajosa ao contrariar o aumento noturno de citocinas pró-inflamatórias. Assim, é possível concluir que o ritmo circadiano afeta o funcionamento do sistema imunitário, com impacto em doenças autoimunes e na sua terapêutica.

**Palavras-chave:** ritmo circadiano, doenças autoimunes, esclerose múltipla, artrite reumatóide.

## **ABSTRACT**

The circadian rhythm influences the regulation and homeostasis of various body systems through the detection of external stimuli, such as light. In fact, it has a preponderant role in several mechanisms crucial for the proper functioning of the organism. Consequently, its disruption can lead to the development of various diseases. Among the systems it regulates is the immune system. Therefore, the first purpose of this monograph was to demonstrate how the components of the immune system are influenced by circadian oscillations. Afterwards, their role was analyzed specifically in two autoimmune diseases, multiple sclerosis (MS) and rheumatoid arthritis (RA). Lastly, the impact of the circadian rhythm in the optimization of the pharmacological therapies established for these diseases was assessed.

It was found that the circulation and function of immune cells and their mediators vary throughout the 24 h cycle. Notably, T CD8<sup>+</sup> effector cells increase during the active phase and decrease during the rest phase, which is related to the secretion of adrenaline. These oscillations also occur in cytokines, including proinflammatory TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  and IL-6 that are increased during the rest phase, due to the lower production of cortisol that suppresses their secretion. Additionally, in animal models of MS it was discovered that immunization is more efficient during the resting phase, which is related to lymphocyte recruitment and outflow from lymph nodes. In RA, it was observed that IL-6 levels show significant oscillations, given their nocturnal increase with a peak in the morning. During MS treatment, glucocorticoid dosing appears to be more effective in the rest phase when cortisol levels are lower. Similarly, the replacement of the usual regimen of methotrexate in RA by a daily dose at bedtime was shown to be advantageous, in order to counterbalance the nocturnal increase of proinflammatory cytokines. Thus, it can be concluded that the circadian rhythm influences the immune system, with an impact on autoimmune diseases and their therapeutics.

**Keywords:** circadian rhythm, autoimmune diseases, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis.

## **I. INTRODUÇÃO**

Quase todos os organismos regulam a sua fisiologia, comportamento e metabolismo de acordo com o ciclo solar de 24 horas. As alterações tempo-dependentes nesses parâmetros evoluíram para permitir que plantas e animais maximizem a sua aptidão de acordo com sinais externos. Por sua vez, os "relógios" internos evocam um conjunto de respostas antecipadas a mudanças verificadas no seu ambiente, conhecidas como ritmos circadianos (1).

Efetivamente, ao longo dos anos, têm vindo a ser realizados muitos estudos que evidenciam o papel preponderante do ritmo circadiano em vários mecanismos fisiológicos e até na doença. Nos dias de hoje, a adaptação à vida social e profissional obriga muitas vezes a uma desregulação de horários e estas situações causam disrupção do ritmo circadiano com consequências que, na maioria das vezes, são subestimadas. O estilo de vida atual tornou as restrições ao sono cada vez mais comuns e a variabilidade nos horários de trabalho, bem como voos em diferentes fusos horários, favorecem mudanças nos ritmos biológicos dos seres humanos. Tais mudanças incluem a falta de sono e a exposição a novas variáveis ambientais que podem constituir fatores de risco para doenças autoimunes ou exacerbar os seus sintomas (2).

De facto, os ritmos biológicos são fundamentais para a homeostase e estão envolvidos em processos regulatórios de órgãos e sistemas. São vários os sistemas do organismo que exibem ritmos biológicos autónomos no desempenho da sua função, incluindo o sistema imunitário, cujas células apresentam o seu próprio ritmo circadiano (2). No âmbito de patologias associadas ao sistema imunitário surgem as doenças autoimunes, baseadas num ataque do sistema imunológico ao próprio organismo (3). Os mecanismos que as regem são de difícil compreensão e, como tal, a terapêutica é um processo complexo.

Assim, o principal objetivo desta monografia é demonstrar que o ritmo circadiano tem um papel muito importante a nível das doenças autoimunes. Esta relação poderá ser utilizada para compreender algumas características das doenças, bem como para otimizar as terapêuticas usadas.

## **2. RITMO CIRCADIANO E OS SEUS CONSTITUINTES**

A cronobiologia é o estudo dos ritmos biológicos que regulam o tempo de vários processos da vida e lida com todos os ciclos biológicos temporais relacionados com as órbitas solar e lunar da Terra. O mais importante é o ritmo circadiano, que segue um ciclo de oscilações com a duração de aproximadamente 24 horas (4).

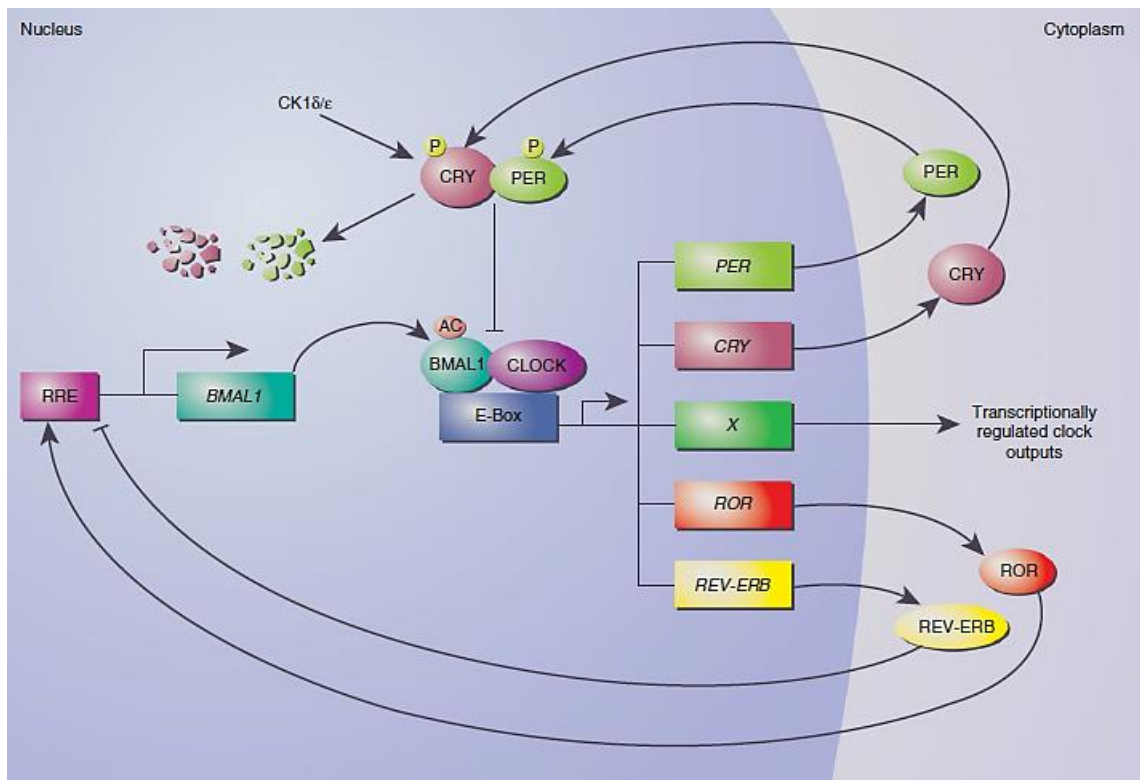
O ritmo circadiano resulta do sincronismo entre o relógio biológico intrínseco e sinais ambientais externos como a luz, a temperatura, o ambiente e a alimentação. Estes são

conhecidos coletivamente como *zeitgebers* (alemão para *time giver*). No entanto, a investigação científica até ao momento tem-se focado essencialmente na luz, ainda que os restantes sinais também sejam considerados *zeitgebers* (5).

Por conseguinte, é o ritmo circadiano que permite que o organismo acompanhe a hora do dia e se adapte às mudanças diárias recorrentes e previsíveis no ambiente. As alterações rítmicas diárias são demonstradas através de vários processos fisiológicos, como a atividade do sono, o apetite, a secreção de hormonas e o metabolismo (6).

O sistema circadiano dos mamíferos é composto por um relógio central responsivo à luz, localizado no núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo, que gera sinais neurais e hormonais para relógios periféricos presentes em praticamente todas as células do corpo. Os ritmos produzidos pelo sistema nervoso central (SNC) são conduzidos e sincronizados com a luz através do trato neuro retino-hipotalâmico que vai da retina até ao SNC. Assim, quando a luz alcança o SNC, ativa cascatas de sinalização responsáveis pela transmissão de sinais aos relógios periféricos. No entanto, o ritmo circadiano é capaz de se regular na ausência de sinais luminosos externos. Desta forma, mantém-se continuamente mesmo privado de luz, embora apenas seja por um período de pouco mais de 24 horas (4).

A nível molecular, os mecanismos envolvidos no controlo do ritmo circadiano são multifacetados (Figura 1). Em quase todos os tipos de células existem, como já foi referido, "relógios" moleculares que funcionam através de genes-relógio para regular e manter o ritmo circadiano. As oscilações geradas ao longo das 24 horas do ciclo são criadas essencialmente por dois circuitos principais de *feedback loop* transcripcional-translacional. O circuito inicia-se por meio de dois reguladores transcripcionais positivos, o CLOCK (*circadian locomotor output cycles kaput*) e o BMAL-1 (*brain and muscle ARNT-like protein-1*). O BMAL-1 e o CLOCK heterodimerizam, ligam-se à E-box, correspondente a sequências nucleotídicas presentes na região promotora de diversos genes, e regulam a sua expressão. Deste modo, é possível induzir a transcrição de genes-alvo juntamente com um conjunto de proteínas reguladoras incluindo *PERIOD* (PER 1, 2 e 3), *CRYPTOCHROME* (CRY 1 e 2), *REV-ERB* (REV-ERB  $\alpha$  e  $\beta$ ) e *RAR-Related Orphan Receptor* (ROR  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ). As proteínas REV-ERB e ROR ligam-se a elementos responsivos a ROR, os RREs, para regular a transcrição do BMAL-1, enquanto o PER e o CRY dimerizam e inibem a transcrição mediada por CLOCK/BMAL-1. Posteriormente, o complexo PER/CRY é degradado, deixando de exercer a sua ação inibitória e iniciando-se um novo ciclo. A fosforilação e degradação do PER e CRY é governada pelas caseína quinases I  $\delta$  e  $\epsilon$  (CKI $\delta/\epsilon$ ) (5).



**Figura 1** - O relógio molecular. AC, dímero acetilado; BMAL-1, brain and muscle ARNT-like protein-1; CK1δ/ε, caseína quinases 1 δ e ε; CLOCK, circadian locomotor output cycles kaput; CRY, CRYPTOCHROME; P, fosforilação; REV-ERB, subfamília de recetores nucleares 1, grupo D; ROR, RAR-Related Orphan Receptor; RRE, elementos responsivos a ROR (5).

Estes mecanismos de retroalimentação (*feedback loops*) são os alicerces fundamentais do relógio celular. No entanto, existem muitos outros genes diretamente regulados pelo relógio molecular, o que resulta na expressão rítmica de genes controlados pelo relógio por meio de E-boxes, D-boxes e RREs (5).

Desta forma, é evidente que o ritmo circadiano assume uma importante e crucial função, regulando várias atividades. Porém, esta regulação pode ser facilmente afetada, sendo possíveis causas de rutura o *jet-lag*, responsável por uma dessincronia entre o relógio interno e o ambiente (luz-escuridão), bem como a condição dos trabalhadores noturnos (7). Atualmente, existem inúmeros estudos sobre doenças que se crê que possam estar associadas a uma disrupção do ritmo circadiano, desde diversos tipos de cancro, até doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson e também doenças autoimunes (8). Por exemplo, pensa-se que sejam vários os processos através dos quais a disfunção circadiana possa acelerar a patogénese da doença de Parkinson. O relógio molecular regula mecanismos como a função mitocondrial, a homeostase de espécies reativas de oxigénio, a reparação do ácido desoxirribonucleico (ADN) e a resposta imunitária. Possivelmente, a disrupção do ritmo circadiano poderá contribuir para uma inflamação crónica, disfunção



mitocondrial e danos no ADN. Acredita-se que todos esses processos contribuam para o surgimento e agravamento da doença de Parkinson (9).

Por outro lado, também existem evidências de que uma disrupção do ritmo circadiano afeta o sistema imune e poderá desencadear o aparecimento de doenças autoimunes. Crê-se que o fator de transcrição BMAL-1, um dos componentes centrais do relógio molecular, regula a acumulação e ativação de várias células do sistema imune dependendo da hora do dia. Demonstrou-se que em células mielóides com um relógio molecular funcional, o BMAL-1 mantém a resposta anti-inflamatória e reduz a proliferação de células T, proporcionando um ambiente menos pró-inflamatório em geral. Contudo, a perda de BMAL-1 cria um ambiente inflamatório no SNC e induz encefalomielite autoimune experimental (EAE) em murganhos. Assim, pensa-se que a disrupção do relógio em células de linhagem mielóide por perda de BMAL-1 propicia o surgimento de autoimunidade e mais concretamente, esclerose múltipla (EM) (10).

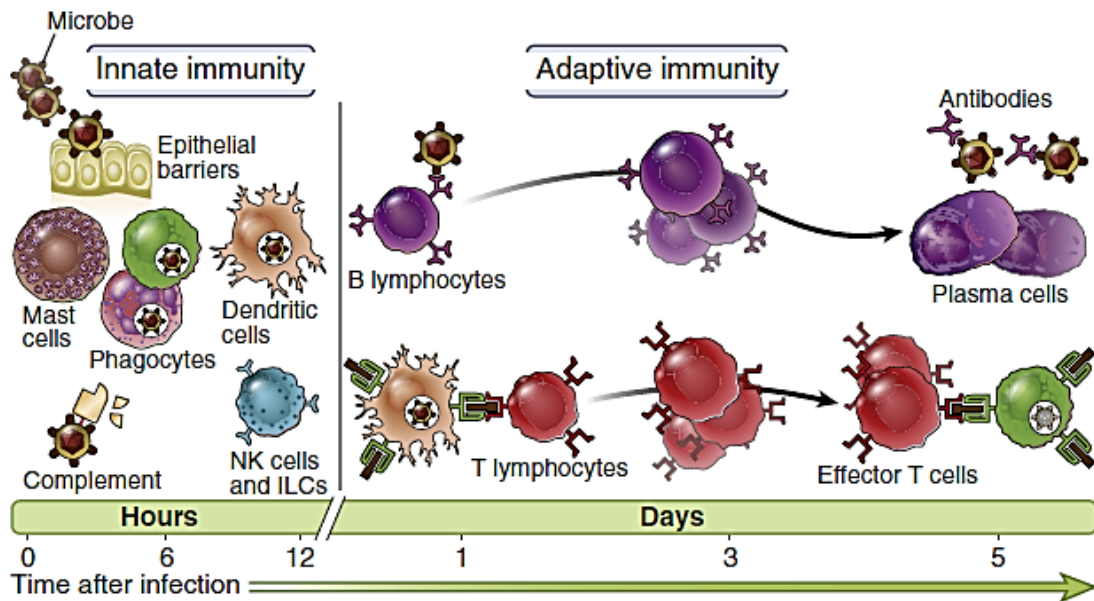
Da mesma forma, a patogênese de outra doença autoimune, a artrite reumatóide (AR), poderá resultar de um diálogo entre a disrupção do ritmo circadiano e a função imune através da inflamação. Efetivamente, os processos imunológicos e a intensidade dos sintomas na AR são caracterizados por oscilações durante o dia, seguindo um padrão de ritmicidade circadiana (11).

Esta influência do ritmo circadiano na patogênese da EM e AR será explorada mais adiante na presente monografia.

### **3. O RITMO CIRCADIANO E O SISTEMA IMUNITÁRIO**

#### **3.1. Sistema imunitário: um breve resumo**

O sistema imunitário abrange um conjunto complexo de mecanismos fisiológicos que defendem o organismo contra agentes infecciosos e células cancerígenas (12). Encontra-se dividido em imunidade inata e imunidade adaptativa (Figura 2). A principal diferença entre a imunidade inata e adaptativa centra-se no modo distinto de atuação contra os agentes patogénicos: as células do sistema inato estão preparadas para agir rapidamente, enquanto as células do sistema imune adaptativo geram uma proteção específica contra os antígenos, levando mais tempo a desenvolver-se, mas possuindo uma componente de memória de longa duração (13).



**Figura 2** - Mecanismos de imunidade inata e adaptativa. As células dendríticas estabelecem a ponte entre ambas e fazem apresentação de antígenos a células T, tal como os macrófagos e linfócitos B. Após estimulação com PAMPs, as células dendríticas secretam citocinas que ativam as células natural killer (NK) e também auxiliam a diferenciação das células T efetoras  $CD4^+$  e  $CD8^+$  (14).

A imunidade inata permite uma resposta inespecífica que na maioria dos casos é suficiente para controlar uma infecção. A sua principal função é identificar, capturar e destruir o agente patogénico invasor, garantindo uma resposta rápida. Esta primeira linha de defesa inclui barreiras físicas, o sistema de complemento e processos de fagocitose. Outro mecanismo de defesa consiste na secreção de compostos antimicrobianos que matam o agente patogénico, como é o caso do óxido nítrico, que corresponde a um mediador celular com capacidade antimicrobiana em altas concentrações (13). O reconhecimento de agentes patogénicos ocorre através de padrões moleculares associados ao mesmo, designados PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*), que caracterizam o grupo de patógenos, mas não discriminam pequenas diferenças entre patógenos específicos. Para que isto ocorra são cruciais os recetores de reconhecimento de padrões (PRRs: *pattern recognition receptors*) que permitem que as células do sistema imune inato, principalmente fagócitos, detetem a presença dos agentes infecciosos e desencadeiem uma resposta inflamatória (12). Isso leva à secreção de citocinas e quimiocinas que ativam as células imunológicas e as atraem para o local da infecção. A libertação de mediadores pró-inflamatórios como a histamina, possibilita a dilatação dos vasos sanguíneos e torna as paredes capilares mais permeáveis. O local da infecção é assim invadido por células do sistema imunitário (15). As principais células que participam na resposta imune inata são as células *natural killer* (NK) que correspondem a grandes linfócitos granulares com a capacidade para matar células tumorais e certas células

infetadas; os fagócitos mononucleares que incluem os monócitos circulantes no sangue e os macrófagos residentes em tecidos; e os granulócitos que abrangem os neutrófilos, eosinófilos, basófilos e mastócitos. Os neutrófilos são geralmente as primeiras células do sistema imune inato a ser recrutadas para o local da infecção. A imunidade inata também alertará o sistema imune adaptativo, responsável por uma resposta mais lenta, baseada em anticorpos específicos contra o antígeno, permitindo assim a completa eliminação ou inativação dos agentes patogénicos (12).

O sistema imune adaptativo implica cooperação entre células apresentadoras de antígenos e linfócitos B e T. Os gânglios linfáticos apresentam aqui um papel importante, porque são órgãos linfóides secundários que filtram a linfa e assim recolhem vírus, bactérias e outros micro-organismos, de modo a que estes depois possam ser detetados por linfócitos T e B. A expansão clonal dos linfócitos permite uma resposta imune altamente eficaz e também a geração de memória imunológica, responsável por uma proteção específica e de longo prazo contra a infecção (15). Adicionalmente, a expansão clonal de linfócitos B ativados conduz à formação de células B de memória e células efetoras, designadas plasmócitos, que medeiam a produção de anticorpos como parte da resposta humoral. Para além disso, os linfócitos B, juntamente com macrófagos e células dendríticas, operam como células apresentadoras de antígenos. Estas são capazes de realizar fagocitose de micro-organismos presentes no hospedeiro, digeri-los em peptídeos e apresentar esses peptídeos na superfície externa da sua membrana, através do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), de modo a serem reconhecidos por linfócitos T *naive* através do seu recetor de linfócitos T (TCR). Após o reconhecimento do antígeno, os linfócitos T proliferam extensivamente e diferenciam-se em células efetoras capazes de eliminar o agente infeccioso. Os linfócitos T CD4<sup>+</sup> (auxiliares) reconhecem antígenos ligados a moléculas do MHC classe II, enquanto as células T CD8<sup>+</sup> (citotóxicas) reconhecem antígenos associado a moléculas do MHC classe I. Os linfócitos T CD4<sup>+</sup> secretam citocinas que são essenciais para auxiliar a resposta das células e ativar os macrófagos. Entre os linfócitos T CD4<sup>+</sup> destacam-se os Th1, caracterizados por produzir interferão gama (INF- $\gamma$ ), responsável por estimular linfócitos T CD8<sup>+</sup> e macrófagos; Th2 que produzem essencialmente interleucina-4 (IL-4) capaz de estimular os linfócitos B a produzir anticorpos; e por fim, os linfócitos Th17 que secretam maioritariamente IL-17, envolvida na proteção contra bactérias extracelulares e fungos. Desta forma, a ação coordenada das células T e B leva à eliminação do agente infeccioso. Após a eliminação do patógeno, um subconjunto de linfócitos B e T diferencia-se em células de memória. Como foi mencionado anteriormente, essas células serão responsáveis por

conferir proteção de longa duração contra a reinfeção, permitindo uma resposta rápida e muito sensível (12,14).

### 3.2. Regulação circadiana do sistema imunitário

Recentemente, o interesse pelo ritmo circadiano e o efeito que este pode ter sobre o sistema imunológico cresceu, e têm sido efetuados progressos significativos para desvendar os mecanismos envolvidos no seu funcionamento. No entanto, ainda há muito por descobrir e por entender (5).

Como já foi referido, existem relógios em praticamente todas as células do organismo, havendo evidências que também se encontram em diferentes células do sistema imune, incluindo macrófagos, monócitos e linfócitos (16-18). Assim, os principais constituintes do sistema imune no sangue exibem ritmos circadianos, mais notoriamente relativamente ao número circulante de células do sistema imune, bem como de citocinas (19). Estas oscilações dependem se a fase ativa das espécies em estudo é diurna (ex.: humanos) ou noturna (ex.: roedores), como é possível verificar na Tabela 2.

**Tabela 2** - Oscilações circadianas de células do sistema imunitário e citocinas

Elementos do sistema imunitário	Oscilação [espécie]	Causa	Referências bibliográficas
<b>Células</b>			
Células estaminais hematopoéticas	↘ Fase ativa ↗ Fase de descanso [murganhos]	Estas flutuações são reguladas por genes centrais do relógio molecular através da secreção circadiana de catecolaminas pelo sistema nervoso simpático, mais especificamente noradrenalina.	(20,21)
Células <i>naive</i> T CD4 <sup>+</sup> e T CD8 <sup>+</sup>	↘ Fase ativa ↗ Fase de descanso [humanos]	Estas células estão negativamente correlacionadas com o ritmo do cortisol, verificando-se a sua diminuição quanto há um aumento do cortisol. Em humanos, os níveis de cortisol são mais baixos à noite (fase de descanso) e atingem o seu máximo no início do dia de modo a preparar o organismo para as exigências do período ativo. O cortisol promove a redistribuição de linfócitos T <i>naive</i> para os órgãos linfóides via recetor CXCR4.	(22,23)

Células efectoras T CD8 <sup>+</sup>	↗ Fase ativa ↘ Fase de descanso [humanos]	Diretamente relacionadas com a secreção de catecolaminas, neste caso a adrenalina, via recetores β-adrenérgicos e da quimiocina fractalquina (CX3CR1).	(22)
Células Th17	↘ Fase ativa ↗ Fase de descanso [murganhos]	A diferenciação de células Th17 é promovida pelo RORγt (isoforma do RORγ - Figura 1). O NFIL3, um fator básico de transcrição que regula vários processos imunológicos, reprime a transcrição do RORγt e suprime a diferenciação de células Th17 na fase ativa. A acumulação destas células é impedida de forma sincronizada, garantindo-se assim que não ocorre em momentos aleatórios do ciclo dia-noite.	(24)
<b>Citocinas e mediadores</b>			
Granzima B, perforina e INF-γ	↗ Fase ativa ↘ Fase de descanso [murganhos]	A produção destes fatores é efetuada por células NK. Crê-se que a noradrenalina, cujos níveis no baço são maiores na fase de descanso, inibe a atividade citolítica de células NK.	(25,26)
Quimiocina CXCL12 Molécula de adesão VCAM-1 na medula óssea	↗ Fase ativa ↘ Fase de descanso [murganhos]	A noradrenalina promove a clivagem de CXCL12 na medula óssea durante a fase de descanso. Por sua vez, os baixos níveis de expressão de CXCL12 estão associados ao pico de libertação de células hematopoiéticas. É provável que o aumento noturno de CXCL12 e de VCAM-1 proporcione uma ancoragem celular hematopoiética máxima à noite (fase ativa) e o recrutamento destas células para os tecidos.	(27)
Citocina anti-inflamatória (IL-10)	↗ Fase ativa ↘ Fase de descanso [humanos]	Quando há uma interrupção do sono, os glucocorticóides aumentam a produção de IL-10 por linfócitos Th2. As citocinas anti-inflamatórias são induzidas pelo despertar e exibem efeitos inibitórios sobre o sono.	(5,28,29)
Citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, INF-γ e IL-6)	↘ Fase ativa ↗ Fase de descanso [humanos]	A produção de cortisol pelo eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal durante a fase ativa, suprime a secreção de citocinas pró-inflamatórias.	(5,28,30)

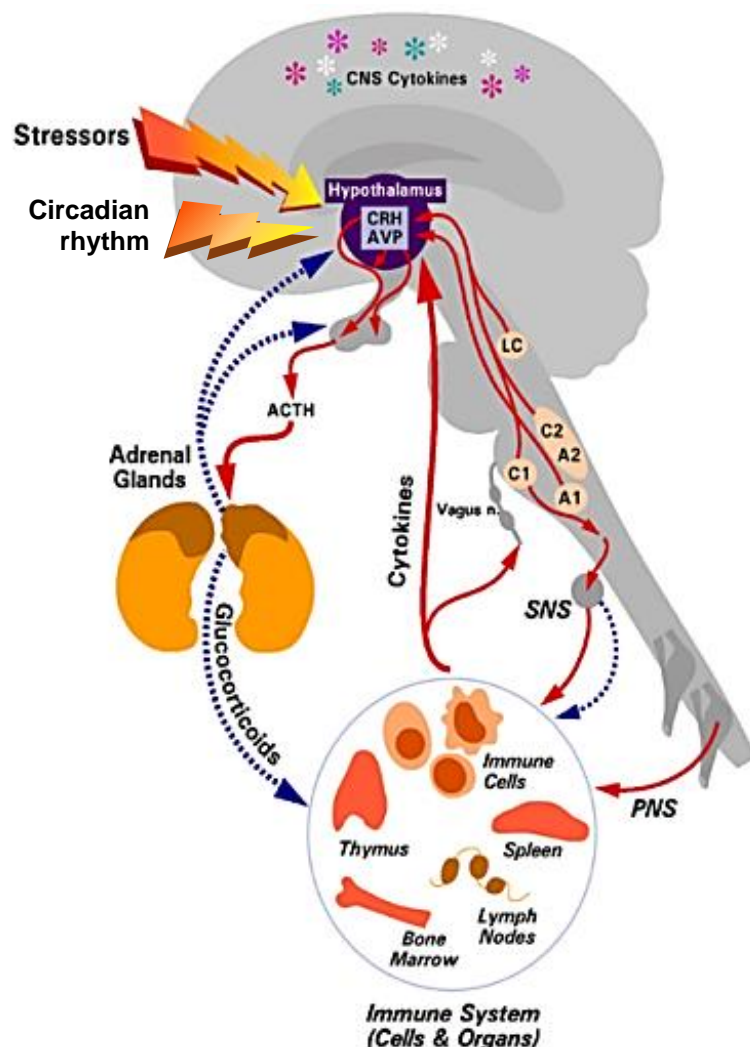
CX3CR1, C-X3-C motif chemokine receptor 1; CXCL2, C-X-C motif chemokine ligand 2; CXCR4, C-X-C motif chemokine receptor 4; IL, interleucina; INF, interferão; NFIL3, nuclear factor interleukin 3 regulated; NK, natural killer; RORγt, isoforma gama do RAR-Related Orphan Receptor; Th, linfócito T auxiliar; TNF-α, fator de necrose tumoral-α; VCAM-1, molécula de adesão celular vascular-1.

Como podemos verificar nesta tabela, são vários os componentes do sistema imune que estão largamente interligados com o ritmo circadiano. Isso manifesta-se não só ao nível do número de células em circulação, mas também da sua atividade. De facto, um estudo feito em murganhos provou que uma das funções dos macrófagos, como a fagocitose, exhibe um ritmo circadiano regulado pelo relógio molecular. O mecanismo de fagocitose revelou uma variação circadiana com um pico durante o período de luz (fase de descanso). A expressão dos genes relógio, particularmente o BMAL-1, demonstra ritmos circadianos robustos em macrófagos. Efetivamente, os padrões de expressão dos genes relógio nos macrófagos foram semelhantes aos do NSQ e de tecidos periféricos. Nesse estudo, avaliou-se ainda a expressão de um fator de inflamação, a proteína-1 quimiotática de monócitos (MCP-1/JE), cuja atividade é regulada pelo fator nuclear kappa B (NF-kB). Observou-se que a atividade do NF-kB nos macrófagos *knockdown* BMAL-1 foi menor do que em células controlo. Consequentemente, a expressão circadiana da MCP-1/JE em macrófagos é regulada pelo BMAL-1 através da ativação do NF-kB. Como os macrófagos desempenham um papel importante na patogénese de artropatias, estes resultados poderão auxiliar a compreensão do processo inflamatório subjacente a estas doenças (31).

No entanto, para além disso, há outras evidências que reforçam esta ligação entre ritmo circadiano e sistema imunitário. Por exemplo, estudos feitos em ratos envelhecidos demonstraram que a microglia isolada a partir do hipocampo apresentou ritmos circadianos dessincronizados, com supressão dos ritmos de PER1 e PER2, resultando numa resposta inflamatória aumentada ao longo do dia. As respostas neuro-inflamatórias são atenuadas na mesma hora do dia em que a microglia isolada é menos reativa. Isso sugere que a microglia pode mediar diferenças circadianas na resposta neuro-inflamatória. Assim, é evidente que o ritmo circadiano deve ser considerado no momento do planeamento de cirurgias ou outros procedimentos que desencadeiem uma resposta inflamatória (32).

Claramente, a causa das flutuações apresentadas na Tabela 1 está muitas vezes relacionada com o SNC que possui uma rede de vias para regular a inflamação. O sistema imune pode ser modulado pelo SNC através do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA), sistema nervoso simpático (SNS) e sistema nervoso parassimpático (Figura 3). As citocinas pró-inflamatórias libertadas durante uma resposta imune são processadas pelo SNC, resultando em sinais anti-inflamatórios vindos do HPA e do SNS. A ativação do HPA resulta na produção de glucocorticóides com efeitos sistémicos nos leucócitos e órgãos linfóides. Por outro lado, a ativação do SNS resulta na libertação de noradrenalina, que chega aos leucócitos através da enervação simpática dos órgãos linfóides. Desta forma, as interações entre sistemas ajudam a manter a homeostase (33).

Dadas as evidências demonstradas em estudos feitos em modelos animais e humanos, torna-se claro que a resposta imune exibe um ritmo circadiano, que poderá ser estudado para aumentar a eficácia do tratamento de doenças relacionadas com o sistema imunológico.



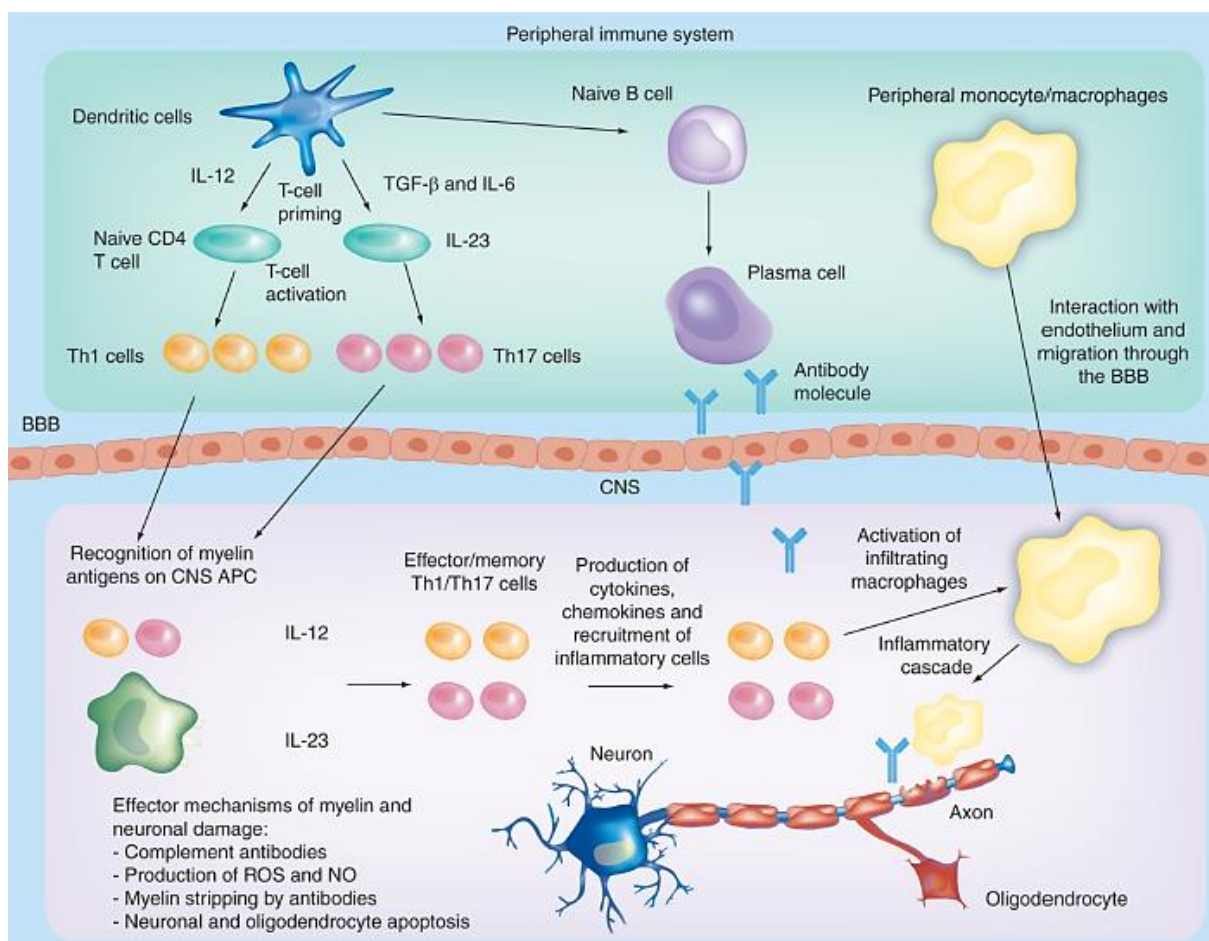
**Figura 3** - Interação entre o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA), o sistema nervoso autônomo e o ritmo circadiano. As setas sólidas indicam interações positivas e as setas a tracejado indicam interações negativas. ACTH, hormona adrenocorticotrófica; CNS, sistema nervoso central (SNC); SNS, sistema nervoso simpático; PNS; sistema nervoso parassimpático. Adaptado a partir de Marketon 2010 (34).

### 3.3. Impacto do ritmo circadiano em doenças autoimunes

#### 3.3.1. Esclerose múltipla

A EM é uma doença inflamatória, autoimune e crónica, durante a qual ocorre uma desregulação do sistema imunitário que, por sua vez, promove a degeneração da bainha de mielina dos axónios, responsáveis pela transmissão de impulsos nervosos. Crê-se que a infiltração de células do sistema imunitário possa estar relacionada com um comprometimento da barreira hematoencefálica, o que culmina na ativação de mecanismos

locais de defesa imunológica (Figura 4). Isso resultará na degradação da mielina, causando, como já foi referido, danos axonais irreversíveis (4).



**Figura 4 -** Patogênese da esclerose múltipla. APC, célula apresentadora de antígenos; BBB, barreira hematoencefálica; CNS, sistema nervoso central (SNC); IL, interleucina; NO, óxido nítrico; ROS, espécies reativas de oxigênio, TGF-β, fator de crescimento transformador-β; Th, linfócito T auxiliar (35).

A complexidade da EM e a falta de conhecimento sobre a sua causa definitiva dificultam o tratamento da doença. No entanto, pensa-se que o seu surgimento possa ter por base uma combinação de vários fatores ambientais com suscetibilidade genética. Efetivamente, verificaram-se variações temporais e geográficas associadas ao risco de desenvolvimento da doença (36). A sua incidência global aumenta com a distância ao equador, o que poderá ser explicado pelas grandes oscilações nas horas de exposição solar durante o ano, promovendo uma desregulação do ritmo circadiano. Porém, esta hipótese não foi ainda comprovada (4). Outro fator de risco possivelmente implicado na patogênese da EM inclui distúrbios na secreção de melatonina provocados por trabalho por turnos ou privação de sono. Crê-se que estes distúrbios estão associados a um aumento da atividade pró-inflamatória, podendo constituir um fator agravante nas reações inflamatórias do processo fisiopatológico da EM



(37). Inicialmente foi descrito que a melatonina, cujos níveis são mais elevados à noite em humanos, teria um efeito anti-inflamatório devido ao seu papel antioxidante e à sua capacidade de reduzir a regulação positiva de uma variedade de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, há também evidências indiretas de que a melatonina inibe a síntese de moléculas de adesão de leucócitos a células endoteliais (38). De facto, foram identificados níveis mais baixos de melatonina no soro de doentes com EM, comparativamente com controlos saudáveis (39). Porém, começaram a surgir evidências de que a melatonina também aparentava ter um efeito pró-inflamatório, dependendo do grau de inflamação, da sua concentração e especialmente em certas patologias autoimunes. Desta forma, não é recomendado aconselhar melatonina na EM, devido à sua natureza autoimune (40).

Com o objetivo de comprovar que o ritmo circadiano pode desempenhar um papel preponderante na patogénese da EM, têm vindo a ser realizados vários estudos recentes no modelo animal de EAE. Num deles, demonstrou-se que a imunização de murganhos EAE durante a fase de repouso é mais eficiente, o que estará relacionado com o recrutamento e saída de linfócitos dos gânglios linfáticos. De facto, os linfócitos B e T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> entram mais ativamente nos gânglios linfáticos durante a noite (fase ativa) e saem maioritariamente durante o dia (fase de repouso). Este fenómeno também tinha sido previamente observado para linfócitos T *naive* (Tabela 1). Torna-se então evidente que a migração de linfócitos é controlada por mecanismos circadianos. O estudo em questão demonstrou que estas oscilações se caracterizam por ser um fenómeno amplo, robusto e não restrito a locais específicos do organismo (41). Um outro estudo, também realizado no modelo EAE, permitiu confirmar que a expressão dos genes CLOCK e PER 2 e os ritmos hormonais de corticosterona e leptina se encontravam alterados na EM (42). Verificou-se que em murganhos controlo, a expressão de PER 2 foi baixa durante a fase de repouso e alta durante a fase ativa. Pelo contrário, em murganhos EAE, observou-se uma diminuição significativa na expressão deste gene durante a fase ativa. Relativamente à expressão do gene CLOCK, constatou-se uma menor diferença entre a fase ativa e a fase de repouso em murganhos controlo. No modelo EAE, esta diferença foi ainda menos significativa. Adicionalmente, também os níveis séricos de corticosterona e leptina apresentaram alterações significativas em murganhos EAE. Ao longo de 24 horas, verificou-se que à medida que os níveis de corticosterona se tornaram mais elevados, os níveis de leptina foram sendo suprimidos. Isto poderá ser devido ao facto de a corticosterona e a leptina desempenharem papéis diferenciais na inflamação e na regulação imunológica. Note-se que a leptina já foi apontada como tendo um papel regulador na inflamação, especificamente com ação pró-inflamatória. Os resultados deste estudo reforçam a ideia de que os mecanismos circadianos

podem contribuir para a regulação dos processos inflamatórios, sendo assim possível melhorar o impacto das terapias anti-inflamatórias nas doenças autoimunes (42). Por último, destaca-se outro estudo em que foi explorada a provável associação entre a variabilidade genética dos principais reguladores do ritmo circadiano (CLOCK e BMAL-1) e o risco de desenvolver EM. Os dados obtidos sugeriram que alguns polimorfismos de BMAL-1 e CLOCK podem estar associados a um maior risco de desenvolver EM (37).

Deste modo, é perceptível que são vários os estudos que permitem interligar a EM com o ritmo circadiano, sendo uma área promissora que poderá contribuir para melhorias a nível da terapêutica instituída para esta doença autoimune. Com esse intuito, também têm sido conduzidos estudos com base na terapia atual, de forma a compreender esta relação e otimizar o tratamento da EM.

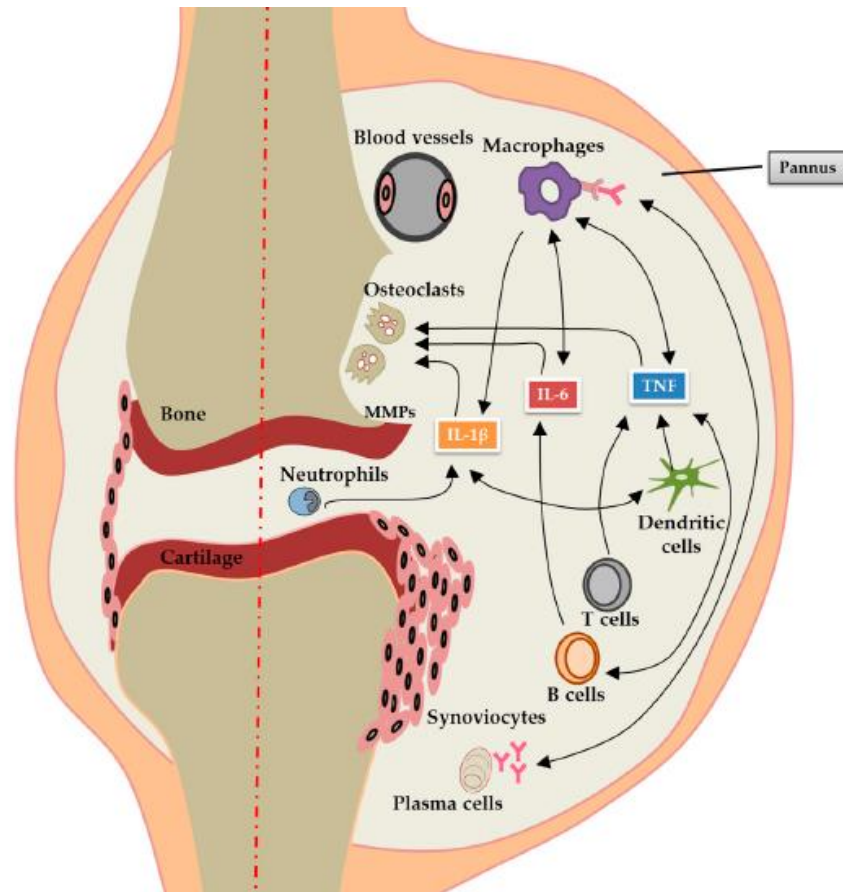
A terapia com glucocorticóides está entre os tratamentos mais utilizados. É efetuada quando ocorre um surto de EM, com o propósito de controlar a inflamação aguda. Porém, um dos principais problemas na terapêutica com glucocorticóides prende-se com o equilíbrio entre a obtenção da eficácia máxima do tratamento e a minimização dos efeitos adversos (43). Um ensaio clínico randomizado realizado em 17 doentes com diagnóstico de EM remitente-recorrente, demonstrou vantagens do tratamento noturno com corticoides comparativamente com o tratamento diurno. Os doentes foram aleatoriamente designados para o tratamento diurno (10h-14h) ou noturno (22h-2h), juntamente com a infusão de placebo num outro momento. Caso os doentes tratados pelo protocolo noturno apresentassem um episódio de recaída, eram tratados com o protocolo diurno e vice-versa. Efetivamente, o grupo de tratamento noturno apresentou uma melhoria clínica mais rápida e em maior grau. Para além disso, também a tolerabilidade ao tratamento apresentou melhorias, com um número de efeitos adversos mais reduzido. Os doentes demonstraram uma preferência clara pelo tratamento noturno, reflexo da sua perceção da eficácia clínica e da diminuição dos efeitos adversos (44). A hipótese explicativa para esta vantagem do tratamento noturno relaciona-se com os níveis de cortisol no plasma. De facto, estes são mais baixos durante a noite, sendo que também o seu impacto na função imunológica é menor e os efeitos terapêuticos podem ser particularmente pronunciados nesse momento (45). Mais tarde, foi feito um outro estudo, onde também foram comparados os efeitos do tratamento intravenoso diurno e noturno com glucocorticóides. Neste estudo foram incluídos 35 pacientes com EM remitente-recorrente. Tal como no anterior estudo, os doentes foram aleatoriamente selecionados para o tratamento noturno ou diurno. Salienta-se que foram recolhidas amostras de soro de todos os pacientes antes do início do tratamento com glucocorticóides e 7 dias após o mesmo. Utilizaram vários indicadores

imunológicos com destaque para a metaloproteinase de matriz-9 (MMP-9) que faz parte da família de enzimas proteolíticas da matriz extracelular e está apontada como sendo um marcador imunológico. Os níveis séricos de MMP-9 foram diferencialmente afetados pelo regime de tratamento com glucocorticóides e significativamente menores após o tratamento noturno. Assim, é possível que parte da atividade imunossupressora dos glucocorticóides na EM possa ser mediada pela supressão da transcrição de MMP-9, com consequente efeito na infiltração de leucócitos no SNC. Neste sentido, conclui-se que a melhor resposta clínica associada a níveis mais baixos de MMP-9 observados no grupo noturno, realça as vantagens da terapêutica com glucocorticóides baseada na cronobiologia (43).

### 3.3.2. Artrite reumatóide

A AR é uma doença inflamatória sistêmica, progressiva, crônica e autoimune, altamente debilitante. Caracteriza-se por inflamação sinovial (sinovite), edema nas articulações, produção de auto-anticorpos (ex.: fator reumatóide, anticorpos antiproteínas citrulinadas), destruição cartilágnea e óssea, e manifestações sistêmicas, incluindo distúrbios cardiovasculares, pulmonares, músculo-esqueléticos e neurológicos (46). O edema articular na AR reflete a inflamação da membrana sinovial devido à ativação do sistema imune, com infiltração de leucócitos no compartimento sinovial. Este “ataque” do sistema imune leva à formação do *pannus* (Figura 5), que corresponde a tecido conjuntivo de origem inflamatória. A composição celular da sinovite inclui células do sistema imune como linfócitos Th1 e Th17, linfócitos B, plasmoblastos e plasmócitos. O meio inflamatório no compartimento sinovial é regulado por uma complexa rede de citocinas e quimiocinas. Pensa-se que dessa rede, o fator de necrose tumoral (TNF), a IL-6 e o fator estimulante de colônias de monócitos-granulócitos (GM-CSF) sejam essenciais no processo. Com efeito, há evidências que provam que o líquido sinovial na AR possui níveis substancialmente elevados de IL-6 (47). As citocinas e quimiocinas levam à indução ou agravamento da resposta inflamatória, ativando células endoteliais e atraindo leucócitos que se acumulam dentro do compartimento sinovial. Por sua vez, a cartilagem sofre danos significativos devido ao catabolismo verificado em condrócitos após a sua estimulação por citocinas. A matriz da cartilagem é degradada por MMPs da matriz (Figura 5) e outras enzimas (48).

Sabe-se que esta ativação de células do sistema imune ocorre por meio de um ou mais fatores ambientais, com consequente ativação da cascata de inflamação (49). Além do edema agudo e dor, este estado inflamatório crônico leva a uma remodelação articular, causando incapacidade grave. Note-se que a AR se caracteriza por apresentar variações diárias na gravidade dos sintomas e sinais (46).



**Figura 5** - Patogênese da artrite reumatóide (AR): formação do pannus e inflamação sistêmica. A inflamação na AR é causada pela ativação de células B, células T, plasmócitos, neutrófilos, células dendríticas e macrófagos, que libertam citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6. Estas citocinas causam danos nas articulações devido ao aumento da produção de MMPs e ativação de osteoclastos. O TNF- $\alpha$ , a IL-1 $\beta$  e a IL-6 também atingem a corrente sanguínea, resultando em inflamação sistêmica. TNF- $\alpha$ , fator de necrose tumoral- $\alpha$ ; IL, interleucina; MMPs, metaloproteinases da matriz (49).

Porém, apesar de existirem evidências de que a AR tem uma sintomatologia rítmica, ainda há muito por entender. A análise da expressão de vários genes relacionados com o relógio molecular demonstrou que doentes com AR apresentam alterações a nível do ritmo circadiano. Em circunstâncias normais, os genes BMAL-1 e PER-1 encontram-se expressos em antifase devido ao *feedback loop* negativo, como já foi explicado anteriormente. Assim, por norma, os picos de expressão do BMAL-1 e do PER-1 não ocorrem ao mesmo tempo, como se comprovou no grupo controlo usado, em que a alta expressão do BMAL-1 coexistia com a baixa expressão do PER-1. Em contraste, no grupo de doentes com AR não se verificou este tipo de expressão antifase. Desta forma, foi sugerido que os doentes com AR tendem a perder o ritmo normal do relógio circadiano. Isso pode explicar o facto de estes doentes apresentarem fadiga como se estivessem numa situação de *jet lag* constante. Por outro lado, sabendo que a destabilização do relógio circadiano afeta o desenvolvimento

e a função das células imunes, torna-se possível que os problemas imunológicos, neuronais e endócrinos observados em doentes com AR possam ser causados por uma disfunção do relógio molecular (50).

Neste âmbito, também está comprovado já há muitos anos que os doentes com AR apresentam uma rigidez articular aumentada ao acordar e que tende a melhorar à medida que a manhã progride. Adicionalmente, encontra-se bem estabelecido que os marcadores de doença associados a AR apresentam variações dependendo da fase do dia (51). Particularmente, a citocina IL-6 apresenta oscilações significativas em indivíduos com AR. Está demonstrado que os níveis circulantes de IL-6 em doentes com AR se encontram aumentados no início da manhã, comparativamente com indivíduos saudáveis, diminuindo depois ao longo do dia. Consequentemente, este aumento noturno da IL-6 com um pico pela manhã poderá estar relacionado com a maior rigidez matinal relatada por indivíduos com AR (52). De facto, a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, exibe uma ritmicidade com níveis mais altos durante a noite (fase de descanso) e início da manhã, quando a melatonina está aumentada. Como já foi referido, surgiram evidências que a melatonina aparentava ter um efeito pró-inflamatório, graças a níveis significativamente mais elevados da mesma, verificados à noite em doentes com inflamação crónica tal como na AR, comparativamente com indivíduos saudáveis (7,53,54). Normalmente, as concentrações séricas de melatonina são indetectáveis durante o dia, mas aumentam durante a noite na ausência de estimulação ótica de luz. Contudo, em doentes com AR, as suas concentrações encontram-se aumentadas comparativamente com controlos saudáveis e além disso, o pico de melatonina tem início mais cedo e prolonga-se por mais tempo (53). Por este motivo, crê-se que a administração de melatonina esteja contraindicada na AR, tal como na EM. Com todos estes dados, torna-se claro que o tratamento poderá passar por prevenir o aumento noturno de citocinas pró-inflamatórias (fase de descanso) (40).

À semelhança da EM, também na AR são realizados estudos num modelo animal da doença, designado CIA (artrite induzida por colagénio). Num estudo efetuado por *Hand et al.*, foi monitorizada a ritmicidade diária de uma ampla gama de marcadores pró-inflamatórios, especificamente no local da articulação inflamada. Constatou-se que os processos pró-inflamatórios nas articulações de murganhos com CIA são reprimidos durante a noite (fase ativa). Efetivamente, nos membros gravemente inflamados e que mostravam edema da pata, verificou-se que o tamanho da pata foi significativamente maior na fase de luz (fase de descanso) quando comparada com a fase escura (fase ativa). Ao examinar o perfil temporal da resposta inflamatória no local da articulação ao longo do ciclo de 24 horas, observou-se que os níveis de citocinas pró-inflamatórias CXCL5, IL-6, CXCL2 e IL-1 $\beta$  foram

mais elevados durante a fase de luz (fase de descanso). Curiosamente, embora considerada uma citocina pró-inflamatória, o INF- $\gamma$  aparenta possuir um papel protetor na patogênese da doença em murganhos CIA, uma vez que a sua disfunção genética resultou num aumento da atividade da doença. Tanto o INF- $\gamma$  como o INF- $\beta$ , que possui propriedades anti-inflamatórias na CIA, demonstraram estar aumentados durante a fase ativa. Estes dados sugerem que o relógio exerce um efeito sinérgico sobre as vias pró e anti-inflamatórias para alcançar a repressão geral da inflamação durante a noite (fase ativa) (46).

Por fim, relativamente à terapêutica, como já foi mencionado, esta passa por prevenir o aumento de citocinas pró-inflamatórias na fase de descanso, ou seja, à noite (humanos). Nesse sentido, foi elaborado um estudo tendo por base a terapia com metotrexato (MTX). O MTX já é utilizado há largos anos no tratamento da AR, tendo um efeito anti-inflamatório e imunossupressor, com comprovada eficácia e segurança. No referido estudo, avaliou-se a resposta em doentes tratados com MTX uma vez por dia na hora de dormir, em vez do esquema padrão no qual o MTX é administrado três vezes por semana (dia 1: após o pequeno-almoço e jantar; dia 2: somente após o pequeno almoço). Demonstrou-se que nestes doentes, a atividade da doença e a capacidade funcional melhoraram, enquanto a segurança associada ao MTX foi mantida. Desta forma, a aplicação da cronoterapia permite melhores resultados terapêuticos e efeitos mais promissores (55).

Um outro estudo sugeriu a existência de um mecanismo farmacológico adicional para o MTX. Neste estudo foi avaliada a expressão do fator de transcrição circadiano *proline and acidic amino acid-rich basic leucine zipper* (PAR bZIP), da molécula proapoptótica Bcl-2 *interacting killer* (Bik) e de PER durante o tratamento com MTX. Após análise dos resultados foi apresentada uma ação inédita para o MTX em fibroblastos sinoviais reumatóides, nomeadamente a capacidade de regular positivamente o PAR bZIP para transcrever PER e Bik. Desta forma, o MTX atua como modulador do ambiente circadiano de fibroblastos sinoviais reumatóides, conduzindo à sua apoptose (56). Note-se que estas células contribuem para a perpetuação da AR através da destruição das articulações e medeiam a inflamação, o dano tecidual direto e a persistência da infiltração celular na doença já estabelecida. Assim, conclui-se que o MTX atua a nível do ritmo circadiano, culminando na apoptose de fibroblastos sinoviais reumatóides (56,57).

Por outro lado, a administração de prednisolona demonstrou ser mais eficaz na redução da rigidez matinal, quando administrada em baixas doses e usando uma formulação de libertação modificada administrada à noite. Como já foi referido, a AR caracteriza-se por uma rigidez matinal grave e duradoura e os seus sintomas variam de forma circadiana, acompanhando a variação de citocinas inflamatórias, como a IL-6. Assim, justificou-se o

desenvolvimento de uma formulação de libertação modificada que aproveitando as flutuações de citocinas inflamatórias, é administrada na hora de dormir de modo a ser libertada aproximadamente nas quatro horas seguintes. Esta nova formulação tem a capacidade de maximizar a relação risco/benefício, reduzindo significativamente os níveis de IL-6 e os sintomas matinais, sem aumentar o risco de supressão adrenal (58).

Por último, torna-se importante referir também a terapêutica com bDMARDs, ou seja, medicamentos modificadores da artrite reumatóide (DMARDs) biológicos desenvolvidos para atuar contra citocinas pró-inflamatórias específicas. Após examinar a expressão de genes relógio em leucócitos de doentes com AR antes e depois do tratamento com bDMARDs, constataram-se variações na sua expressão. Primeiramente verificou-se que a expressão de PER 1, CRY 1, CRY 2 e CLOCK foi menor em pacientes com AR comparativamente com os controlos saudáveis. Após o tratamento com bDMARDs observou-se que a expressão de PER 2, por exemplo, foi significativamente aumentada. Assim, os autores do estudo sugeriram que talvez os genes relógio possam ser usados como biomarcadores que predizem a atividade da doença e a eficácia terapêutica dos bDMARDs. Este estudo incluiu 6 controlos saudáveis e 15 pacientes com AR tratados com bDMARDs (59).

#### **4. CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS**

É possível concluir que o ritmo circadiano influencia o sistema imunitário e o seu funcionamento, estando interligado com doenças autoimunes. Por esse motivo, este deverá ser tido em consideração no tratamento destas doenças para aumentar a eficácia dos tratamentos, mantendo a segurança. Uma das direções mais interessantes, usando os conhecimentos circadianos aplicados no tratamento, é efetivamente a cronoterapia. Na cronoterapia, os tratamentos são aplicados tendo por base o relógio molecular, permitindo que as ações terapêuticas sejam maximizadas. Embora estas estratégias de tratamento já estejam a ser consideradas, ainda enfrentam alguns obstáculos, uma vez que a base de evidências de intervenções terapêuticas ainda é pequena, mas em expansão. Todos os estudos mencionados ao longo da monografia devem servir como base para pesquisas mais completas, e são recomendados estudos com cronoterapia multicêntricos e com mais marcadores laboratoriais de efeitos imunológicos e endócrinos.

Por isso, considero que a cronoterapia tem atualmente um importante papel no tratamento de doenças autoimunes e um potencial crescente para o futuro. Ainda é necessária uma melhor compreensão sobre como o relógio molecular se conecta com o sistema imunológico, bem como sobre o envolvimento do mesmo na patogénese das

doenças. Quando as dúvidas que ainda existem forem esclarecidas, provavelmente será também possível encontrar novos alvos terapêuticos para o tratamento de patologias relacionadas com o sistema imunitário.



## **BIBLIOGRAFIA**

- (1) ANDREANI, T. S., ITOH, T. Q., YILDIRIM, E., HWANGBO, D. S., ALLADA, R. - Genetics of circadian rhythms. *Sleep Med. Clin.* 10 (2015) 413-421.
- (2) TORRES-RUIZ, J., SULLI, A., CUTOLO, M., SHOENFELD, Y. - Air Travel, Circadian Rhythms/Hormones, and Autoimmunity. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 53 (2017) 117-125.
- (3) WANG, L., WANG, F. S., GERSHWIN, M. E. - Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *J. Intern. Med.* 278 (2015) 369-395.
- (4) DE SOMMA, E., JAIN, R., POON, K., TRESIDDER, K., SEGAL, J., GHASEMLOU, N. - Chronobiological regulation of psychosocial and physiological outcomes in multiple sclerosis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 88 (2018) 73-83.
- (5) GEIGER, S. S., FAGUNDES, C. T., SIEGEL, R. M. - Chrono-immunology: Progress and challenges in understanding links between the circadian and immune systems. *Immunology* 146 (2015) 349-358.
- (6) ANGELOUSI, A., NAISIRI-ANSARI, N., SPILIOTI, E., MANTZOU, E., KALOTYXOU, V., CHROUSOS, G., KALTSAS, G., KASSI, E. - Altered expression of circadian clock genes in polyglandular autoimmune syndrome type III. *Springer.* 59 (2017) 109-119.
- (7) CUTOLO, M. - Circadian rhythms and rheumatoid arthritis. *Elsevier Masson SAS.* 86 (2018) 327-333.
- (8) SMOLENSKY, M. H., HERMIDA, R. C., REINBERG, A., SACKETT-LUNDEEN, L., PORTALUPPI, F. - Circadian disruption: New clinical perspective of disease pathology and basis for chronotherapeutic intervention. *Chronobiol. Int.* 33 (2016) 1101-1119.
- (9) WILLISON, L. D., KUDO, T., LOH, D. H., KULJIS, D., COLWELL, C. S. - Circadian dysfunction may be a key component of the non-motor symptoms of Parkinson's disease: Insights from a transgenic mouse model. *Exp. Neurol.* 243 (2013) 57-66.
- (10) SUTTON, C. E., FINLAY, C., RAVERDEAU, M., EARLY, J., DECOURCEY, J., ZASLONA, Z., O'NEIL, L., MILLS, K., CURTIS, A. - Loss of the molecular clock in myeloid cells exacerbates T cell-mediated CNS autoimmune disease. *Nat. Commun.* 8 (2017) 1-11.
- (11) DE CATA, A., D'AGRUMA, L., TARQUINI, R., MAZZOCCOLI, G. - Rheumatoid arthritis and the biological clock. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 10 (2014) 687-695.
- (12) LABRECQUE, N., CERMAKIAN, N. - Circadian clocks in the immune system. *J. Biol. Rhythms* 30 (2015) 277-290.

- (13) MELLMAN, I. - Dendritic Cells: Master Regulators of the Immune Response. *Cancer Immunol. Res.* 1 (2013) 145-149.
- (14) ABBAS, A., H. LICHTMAN, A., PILLAI, S. - *Basic Immunology: functions and disorders of the immune system.* 5<sup>a</sup> Ed. Canada: Elsevier, 2016. ISBN 978-0-323-39082-8.
- (15) BURMESTER, G., PEZZUTTO, A. – *Color Atlas of Immunology.* New York: Thieme Stuttgart, 2003. ISBN 0-86577-964-3.
- (16) BOIVIN, D. B., JAMES, F., WU, A., CHO-PARK, P., XIONG, H., SUN, Z. - Circadian clock genes oscillate in human peripheral blood mononuclear cells. *Blood.* 102 (2003) 4143-4145.
- (17) BOLLINGER, T., LEUTZ, A., LELIAVSKI, A., SKRUM, L., KOVAC, J., BONACINA, L., BENEDICT, C., LANGA, T., WESTERMANN, J., OSTER, H., SOLBACH, W. - Circadian clocks in mouse and human CD4<sup>+</sup> T cells. *Plos One.* 6 (2011) 1-11.
- (18) KELLER, M., MAZUCH, J., ABRAHAM, U., EOM, G., HERZOG, E., VOLK, H., KRAMES, A., MAIER, B. - A circadian clock in macrophages controls inflammatory immune responses. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106 (2009) 21407-21412.
- (19) SCHEIERMANN, C., KUNISAKI, Y., FRENETTE, P. - Circadian control of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 13 (2013) 190-198.
- (20) MÉNDEZ-FERRER, S., LUCAS, D., BATTISTA, M., FRENETTE, P. S. - Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations. *Nature.* 452 (2008) 442-447.
- (21) HAUS, E., LAKATUA, D. J., SWOYER, J., SACKETT-LUNDEEN, L. - Chronobiology in hematology and immunology. *Am. J. Anat.* 168 (1983) 467-517.
- (22) DIMITROV, S., BENEDICT, C., HEUTLING, D., WESTERMANN, J., BORN, J., LANGE, T. - Cortisol and epinephrine control opposing circadian rhythms in T cell subsets. *Blood.* 113 (2009) 5134-5144.
- (23) SHIMBA, A., CIU, G., TANI-ICHI, S., OGAWA, M., ABE, S., OKASAKI, F., KITANO, S., MIYACHI, H., YAMADA, H., HARA, T., YOSHIKAI, Y., NAGASAWA, T., SCHUTZ, G., IKUTA, K. - Glucocorticoids Drive Diurnal Oscillations in T Cell Distribution and Responses by Inducing Interleukin-7 Receptor and CXCR4. *Immunity.* 48 (2018) 286-298.
- (24) YU, X., ROLLINS, D., RUHN, K., STUBBLEFIELD, J., GREEN, C., KASHIWADA, M., ROTHMAN, P., TAKAHASHI, J., HOOPER. - TH17 cell differentiation is regulated by the circadian clock. *Science.* 342 (2013) 727-730.

- (25) DOKUR, M., BOYADJIEVA, N., SARKAR, D. K. - Catecholaminergic control of NK cell cytolytic activity regulatory factors in the spleen. *J. Neuroimmunol.* 151 (2004) 148-157.
- (26) LOGAN, R. W., ARJONA, A., SARKAR, D. K. - Role of sympathetic nervous system in the entrainment of circadian natural-killer cell function. *Brain. Behav. Immun.* 25 (2011) 101-109.
- (27) SCHEIERMANN, C., KUNISAKI, Y., LUCAS, D., CHOW, A., JANG, J., ZHANG, D., HASHIMOTO, D., MERAD, M., FRENETTE, P. - Adrenergic nerves govern circadian leukocyte recruitment to tissues. *Immunity* 37 (2012) 290-301.
- (28) KRUEGER, J. M., OBÁL, F., FANG, J. - The Role of Cytokines in Physiological Sleep Regulation. *Ann. NY Acad. Sci.* (2001) 211-221.
- (29) IRWIN, M. R. - Why Sleep Is Important for Health. 66 (2016) 143-172.
- (30) PETRZILKA, S., TARABORRELLI, C., CAVADINI, G., FONTANA, A., BIRCHLER, T. - Clock gene modulation by TNF- $\alpha$  depends on calcium and p38 MAP kinase signaling. *J. Biol. Rhythms* 24 (2009) 283-294.
- (31) HAYASHI, M., SHIMBA, S., TEZUKA, M. Characterization of the molecular clock in mouse peritoneal macrophages. *Biol. Pharm. Bull.* 30 (2007) 621-6.
- (32) FONKEN, L. K., KITT, M., GAUDET, A., BARRIENTOS, R., WATKINS, L., MAIER, S. - Diminished circadian rhythms in hippocampal microglia may contribute to age-related neuroinflammatory sensitization. *Neurobiol. Aging* 47 (2016) 102-112.
- (33) HELD, K., LANE, T. - Spinal cord injury, immunodepression, and antigenic challenge. *Semin. Immunol.* 26 (2014) 415-420.
- (34) WEBSTER MARKETON, J. I. & STERNBERG, E. M. - The glucocorticoid receptor: A revisited target for toxins. *Toxins.* 2 (2010) 1357-1380.
- (35) O'BRIEN, K., GRAN, B. & ROSTAMI, A. - T-cell based immunotherapy in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Immunotherapy.* 2 (2010) 99-115.
- (36) MARRIE, R. A. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *The Lancet.* 3 (2004) 709-718.
- (37) LAVTAR, P., RUDOLF, G., MAVER, A., HODZIC, A., CIZMAREVIC, N., ZIVKOVIC, M., JAZBEC, S., KETIS, Z., KAPOVIC, M., DINCIC, E., RALCEVIC, R., SEPCIC, J.,

- LOVRECIC, L., STANKOVIC, A. - Association of circadian rhythm genes ARNTL/ BMAL1 and CLOCK with multiple sclerosis. *Plos One*. (2018) 3-9.
- (38) REITER, R. J., CALVO, J. R., KARBOWNIK, M., QI, W. & TAN, D. X. - Melatonin and Its Relation to the Immune System and Inflammation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (2006) 376-386.
- (39) FARHADI, N., ORYAN, S., NABIUNI, M. - Serum levels of melatonin and cytokines in multiple sclerosis. *Biomed. J.* 37 (2014) 90-92.
- (40) HARDELAND, R. - Melatonin and inflammation-Story of a double-edged blade. *J. Pineal Res.* 65 (2018) 1-73.
- (41) Druzd, D., MATVEEVA, O., INCE, L., HARRISON, U., HE, W., SCMAL, C., HERZEL, H., TSANG, A., KAWAKAMI, N., LELIAVSKI, A., UHL, O., YAO, L., SANDER, L., CHEN, C., KRAUS, K., JUAN, A., HERGENHAN, S., EHLERS, M., KOLETZKO, B., HAAS, R., SOLBACH, W., OSTER, H., SCHEIERMANN, C. - Lymphocyte Circadian Clocks Control Lymph Node Trafficking and Adaptive Immune Responses. *Cell Press*. 46 (2017) 120-132.
- (42) BUENAFE, A. C. - Diurnal rhythms are altered in a mouse model of multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 243 (2012) 12-17.
- (43) GLASS-MARMOR, L., PAPERNA, T., GALBOIZ, Y., MILLER. - A. Immunomodulation by chronobiologically-based glucocorticoids treatment for multiple sclerosis relapses. *J. Neuroimmunol.* 210 (2009) 124-127.
- (44) GLASS-MARMOR, L., PAPERNA, T., BEN-YOSEF, Y., MILLER, A. - Chronotherapy using corticosteroids for multiple sclerosis relapses. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 78 (2007) 886-888.
- (45) BERGH, F. T. - The clock keeps ticking for intravenous methylprednisolone. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 78 (2007) 788.
- (46) HAND, L. E., HOPWOOD, T., DICKSON, S., WALKER, A., LOUDON, A., RAY, D., BECHTOLD, D., GIBBS, J. - The circadian clock regulates inflammatory arthritis. *FASEB J.* 30 (2016) 3759-3770.
- (47) ARVIDSON, N., GUDBJORNSSON, B., ELFMAN, L., RYDEN, A., TOTTERMAN, T., HALLGREN, R. - Circadian rhythm of serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 53 (1994) 521-524.
- (48) SMOLEN, J., ALETACHA, D., MACLNNES, I. - Rheumatoid arthritis. *The Lancet.* 388 (2017) 53-79.

- (49) CHUANG, S.Y., LIN, C.H., HUANG, T. H., FANG, J.Y. - Lipid-Based Nanoparticles as a Potential Delivery Approach in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Nanomaterials*. 42 (2018)1-16.
- (50) KOURI, V. P., OLKKONEN, J., KAIVOSOJA, E., AINOLA, M., JUHILA, J., HOVATTA, L., KONTTINEN, Y., MANDELIN, J. - Circadian Timekeeping Is Disturbed in Rheumatoid Arthritis at Molecular Level. *Plos One*. 8 (2013) 1-10.
- (51) PERRY, M. G., KIRWAN, J. R., JESSOP, D. S., HUNT, L. P. - Overnight variations in Cortisol, interleukin 6, tumour necrosis factor  $\alpha$  and other cytokines in people with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 68 (2009) 63-68.
- (52) BUTTGEREIT, F., SMOLEN, J. S., COOGAN, A. N., CAJOCHEN, C. - Clocking in: Chronobiology in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*. 11 (2015) 349-356.
- (53) CUTOLO, M., VILLAGIO, B., PTSA, K., AAKRE, O., SULLI, A., SERIOLO, B. - Altered circadian rhythms in rheumatoid arthritis patients play a role in the disease's symptoms. *Autoimmun. Rev*. 4 (2005) 497-502.
- (54) CUTOLO, M., STRAUB, R. H., BUTTGEREIT, F. - Circadian rhythms of nocturnal hormones in rheumatoid arthritis: translation from bench to bedside. *Ann. Rheum. Dis*. 67 (2008) 905-908.
- (55) TO, H., YOSHIMATSO, H., TOMONARI, M., IDA, H., TSURUMOTO, T., TSUJI, Y., SONEMOTO, E., SHIMASAKI, N., KOYANAGI, S., SASAKI, H., LEIRI, I., HIGUCHI, S., KAWAKAMI, A., UEKI, Y. - Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis. *Chronobiol. Int*. 28 (2011) 267-274.
- (56) SUZUKI, K., YOSHIDA, K., UEHA, T., KANESHIRO, K., NAKAI, A., HASHIMOTO, N., UCHIDA, K., HASHIMOTO, T., KAWASAKI, Y., SHIBANUMA, N., NAKAGAWA, N., SAKAI, Y., HASHIRAMOTO, T. - Methotrexate upregulates circadian transcriptional factors PAR bZIP to induce apoptosis on rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Res. Ther*. 20 (2018) 1-10.
- (57) TURNER, J. D., FILER, A. - The role of the synovial fibroblast in rheumatoid arthritis pathogenesis. *Curr. Opin. Rheumatol*. 27 (2015) 175-182.
- (58) BELTRAMETTI, S. P., IANNIELLO, A., RICCI, C. - Chronotherapy with low-dose modified-release prednisone for the management of rheumatoid arthritis: A review. *Dove Press*. 12 (2016) 1763-1776.

(59) Kaneshiro, K., YOSHIDA, K., MORII, K., OKETANI, Y., UCHIDA, K., YAEKURA, A., OKUMURA, I., HASHIMOTO, T., KAWASAKI, Y., NAO, S., SAKAI, Y., HASHIRAMOTO, A. -. Expressions of circadian clock genes represent disease activities of RA patients treated with biological DMARDs. *Mod. Rheumatol.* (2019) 1-18.