



Luis Domingues Vilardell Viñolas

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Artrite Reumatoide - Abordagens Terapêuticas” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, do Dr. Serafim Ventura e da Professora Doutora Fernanda Maria Fernandes Roleira e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Luís Domingues Vilardell Viñolas

Artrite Reumatoide – Abordagens Terapêuticas

Relatório de estágio e Monografia intitulada “Artrite Reumatoide – Abordagens Terapêuticas” sob orientação, respetivamente, do Dr. Serafim Ventura e Professora Doutora Fernanda Maria Fernandes Roleira e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



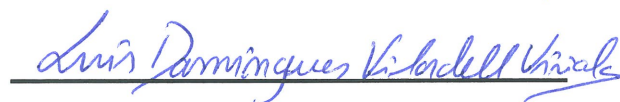
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Declaração de Integridade

Eu, Luís Domingues Vilardell Viñolas, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º de aluno 2011119631, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Artrite Reumatoide – Abordagens Terapêuticas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 5 de julho de 2018.


Luís Domingues Vilardell Viñolas

Abreviaturas

AAS – Ácido acetilsalicílico

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides

ANF – Associação nacional das farmácias

Anticorpo anti-CCP – Anticorpo antipéptido citrulinado

APC – Células apresentadoras de antígenos

AR – Artrite reumatoide

CCF – Centro de conferência de faturas

COX 2 – Ciclo-oxigenase 2

DCI – Denominação comum internacional

DMARD – Agentes modificadores da atividade anti-reumáticos

ECM – Matriz extracelular

FLS – Fibroblastos sinoviais

FR ou RF – Fator reumatoide

HLA-DR – Antígeno humano leucocitário D

IL-1/2/6/10/13 – Interleucinas 1/2/6/10/13

INFARMED, I.P. – Autoridade nacional do medicamento e produtos de saúde, I.P.

Linf. Th – Linfócitos T auxiliares

M-CSF – Fator estimulante de colónias de macrófagos

MMP-MTI – Metaloproteinases da membrana tipo I

MNSRM – Medicamento não sujeito a receita médica

MSRM – Medicamento sujeito a receita médica

MTX – Metotrexato

OMS – Organização mundial de saúde

OSCAR – Recetor associado ao osteoclasto

PCHC – Produtos cosméticos e de higiene corporal

PEG – Polietilenoglicol

PVP – Preço de venda ao público

RANKL – Ligando do recetor ativador do fator nuclear

RAM – Reação adversa medicamentosa

SNS – Serviço nacional de saúde

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TCR – Recetor do linfócito T

TNF α e β – Fator de necrose tumoral α e β

Resumo: A primeira parte deste trabalho é uma monografia sobre a artrite reumatoide, na qual se pretende abordar, em particular, as opções terapêuticas existentes. A artrite reumatoide é uma doença que tem uma prevalência estimada de 0,8 a 1,5% na população portuguesa. A sua fisiopatologia é complexa e ainda não está completamente esclarecida. A principal manifestação clínica é o dano de múltiplas cartilagens e ossos, que leva a uma progressiva incapacidade e a um decréscimo da qualidade de vida do doente. As estratégias terapêuticas passam pela educação do doente e da família, pela medicina de reabilitação física, pelo tratamento farmacológico e pelo tratamento cirúrgico. Os agentes terapêuticos que podem melhorar os sinais e sintomas da AR bem como reduzir a progressão da doença são designados por agentes modificadores da atividade antirreumáticos (DMARD). Os DMARD podem ser sintéticos, presentemente designados neste estudo por terapêutica convencional, ou biológicos. O objetivo das terapêuticas medicamentosas é melhorar os sinais e os sintomas da artrite reumatoide e reduzir a sua progressão, sendo a resposta mais eficaz quando iniciada precocemente. A nível de perspectivas futuras de tratamento estão já em investigação novos alvos terapêuticos bem como novas tecnologias de administração que permitem tornar o fármaco o menos tóxico possível. A segunda parte deste trabalho consiste numa análise SWOT ao estágio curricular realizado em farmácia comunitária e que decorreu na Farmácia São Miguel localizada no distrito da Guarda.

Palavras-chave: Artrite reumatoide; fisiopatologia; qualidade de vida; terapia convencional; terapia biológica; anticorpos; farmácia; fornecedor; público; gestão; encomendas.

Abstract: *The first part of this work is a monograph on rheumatoid arthritis (RA), in which it is intended to address, in particular, the existing therapeutic options. The estimated prevalence of rheumatoid arthritis in the Portuguese population is about 0.8–1.5%. It has a complex pathophysiology and is still not fully understood. The main clinical manifestation is multiple cartilage and bone damage, which leads to progressive disability and decreased quality of life of the patient. Therapeutic strategies include education of the patient and its family, physical rehabilitation medicine, pharmacological therapies and surgical treatment. Therapeutic agents that can ameliorate the signs and symptoms of RA as well as reduce the disease progression are called disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). DMARDs may be synthetic, currently designated in this study by conventional or biological therapies. The improvement of signs and symptoms as well as the regression of the disease is the main goal of drug therapy, which is more effective when it's started on its early stages. The second part of this work consists of a SWOT analysis of the curricular internship carried out in community pharmacy which took place in the Pharmacy São Miguel located in Guarda district.*

Key words: *Rheumatoid arthritis; pathophysiology; quality of life; conventional therapy; biological therapy; antibodies; pharmacy; supplier; public; management; orders.*

Índice

A – Artrite Reumatoide: Abordagens Terapêuticas	1
1. Introdução.....	2
2. Breve Contextualização Histórica da Artrite Reumatoide	3
3. Fisiopatologia da Artrite Reumatoide.....	3
3.1. Imunologia.....	4
4. Quadro Clínico e Diagnóstico.....	5
4.1. Critérios de Classificação.....	6
4.2. Incapacidade Funcional.....	7
5. Estratégias Terapêuticas.....	7
5.1. Educação do Doente e Respetiva Família.....	7
5.2. Medicina Física e Terapêutica Ocupacional	7
5.3. Terapêutica Convencional.....	8
5.3.1. Anti-inflamatórios Não Esteróides (AINEs).....	8
5.3.2. Corticoterapia	8
5.3.3. Terapêuticas de Fundo	9
5.3.3.1. Metotrexato (MTX).....	9
5.3.3.2. Antipalúdicos de Síntese	9
5.3.3.3. Sulfassalazina (Salazopirina)	10
5.3.3.4. Leflunomida.....	10
5.3.3.5. Sais de Ouro	11
5.3.3.6. Azatioprina	12
5.3.3.7. Ciclosporina.....	12
5.3.3.8. Associações Terapêuticas.....	13
5.3.3.9. Outros Fármacos.....	13
5.4. Terapêuticas Biológicas.....	14
5.4.1. Inibidores do Factor de Necrose Tumoral (TNF).....	15
5.4.2. Depletors de Células B	17
5.4.3. Inibidores da Interleucina I	17
5.4.4. Bloqueadores da Coestimulação de Células T	17
5.4.5. Inibidores da Interleucina 6.....	18
5.5. Tratamento Cirúrgico	18
6. Perspetivas Futuras	19
7. Conclusão.....	20
8. Bibliografia.....	21

B – Estágio Curricular na Farmácia São Miguel.....	24
1. Introdução.....	25
2. Organização e Estrutura da Farmácia.....	26
2.1. Localização.....	26
2.2. Instalações e Equipamentos.....	26
2.3. Sistema Informático.....	27
2.4. Documentação Científica.....	27
2.5. Posto Farmacêutico Móvel.....	27
3. Gestão da Farmácia.....	28
3.1. Encomendas.....	28
3.2. Prazo de Validade e Devoluções.....	28
4. Cedência de Medicamentos.....	29
4.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica.....	29
4.2. Psicotrópicos e Estupefacientes.....	30
4.3. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).....	30
4.4. Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal (PCHC).....	30
4.5. Farmacovigilância.....	31
4.6. Aconselhamento Farmacêutico.....	31
5. Faturação e Receituário.....	32
6. Serviços Farmacêuticos Prestados.....	33
6.1. Avaliação dos Parâmetros Bioquímicos.....	33
6.2. Avaliação da Tensão Arterial.....	33
6.3. Valormed®.....	34
7. Análise SWOT.....	35
7.1. Pontos Fortes.....	35
7.2. Pontos Fracos.....	35
7.3. Ameaças.....	35
7.4. Oportunidades.....	36
8. Conclusão.....	37
9. Bibliografia.....	38

Quadros

Tabela I – Critérios de Classificação da Artrite Reumatoide.

Tabela II – Classificação do Estado Funcional.

Figuras

Figura 1 – Maturação dos Osteoclastos.

Figura 2 – Interação entre APC e Linfócito T.

Figura 3 – Estrutura Química do Metotrexato.

Figura 4 – Estrutura Química da Hidroxicloroquina e Cloroquina, respetivamente.

Figura 5 – Estrutura Química da Sulfassalazina.

Figura 6 – Estrutura Química da Leflunomida.

Figura 7 – Estrutura Química da Auranofina e do Aurotiomalato, respetivamente.

Figura 8 – Estrutura Química da Azatioprina.

Figura 9 – Estrutura Química da Ciclosporina.

Figura 10 – Estrutura Química da Penicilamina.

Figura 11 – Estrutura Química da Minociclina.

Figura 12 – Modelo da Estrutura Molecular do Infliximab.

Figura 13 – Modelo da Estrutura Molecular do Etanercept.

Figura 14 – Modelo da Estrutura Molecular do Adalimumab.

Figura 15 – Modelo da Estrutura Molecular do Certolizumab (I) e Golimumab (II).

Figura 16 – Alvos Moleculares das Terapias Biológicas.

A – Artrite Reumatoide: Abordagens Terapêuticas

I. Introdução

A artrite reumatoide tem a prevalência de 1% em toda a população mundial, subindo para 2% em pessoas com idade superior a 60 anos e é esperado que, pela Europa, esta taxa cresça com o aumento da esperança média de vida.^[1,2] Além disto é duas a três vezes mais frequente em mulheres do que nos homens.^[3] Segundo a Sociedade Portuguesa de Reumatologia, estima-se que a prevalência desta doença em Portugal seja de 0,8% a 1,5% da população.^[4]

Carateriza-se por ser uma doença sistémica inflamatória crónica, cuja principal manifestação é o dano de múltiplas cartilagens e ossos, que leva a uma progressiva incapacidade e a um decréscimo da qualidade de vida.^[1,3] São predominantemente afetadas as articulações sinoviais, mas tem implicações ao nível de outros sistemas nomeadamente o cardiovascular e endócrino, não só pela doença em si, como também pelo respetivo tratamento.^[1,5] A presença de citocinas inflamatórias de um modo persistente, devido à sua cronicidade, acelera o processo de aterosclerose.^[5] É considerada uma doença autoimune devido à presença de auto-anticorpos caraterísticos, como sendo o fator reumatoide e os anticorpos antipéptidos citrulinados.^[3]

O tratamento tem como objetivo não só diminuir os níveis de inflamação bem como “atrasar” o risco de dano às articulações.^[5] Os recentes avanços na terapêutica têm melhorado os resultados obtidos, sendo mesmo possível atingir o estado de remissão em alguns doentes.^[3]

2. Breve Contextualização Histórica da Artrite Reumatoide

Em Portugal, as afeções do aparelho locomotor tiveram uma especial atenção por parte da rainha Dona Leonor, esposa de Dom João II.^[6] Esta ordenou que se construísse o primeiro hospital termal do mundo, nas Caldas da Rainha, para se poderem tratar as doenças relacionadas com o aparelho locomotor.^[6]

3. Fisiopatologia da Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença autoimune que causa uma poliartrite crónica inflamatória e que leva a dores e inchaço, erosões da cartilagem e dos ossos, podendo mesmo chegar à deformação das articulações.^[7]

Ao contrário do que seria desejável, não se sabe qual o ponto inicial que origina toda esta cadeia de acontecimentos que a seguir vamos descrever.^[8]

Os fibroblastos sinoviais (FLS) são um tipo de célula predominante na camada íntima das articulações sinoviais.^[9] Encontram-se organizados em duas a três camadas interagindo uns com os outros e com a matriz extracelular (ECM), sendo um fator essencial na formação do “forro sinovial”, pois têm a capacidade de estabelecer uma organização compacta bem como de produzir o fluido sinovial.^[9] Numa articulação sinovial inflamada, esta camada de FLS é convertida numa estrutura hiperplástica, designada por “*pannus*”, e que contém um elevado número de FLS ativados e de macrófagos.^[9] Este “*pannus*” estende-se para o espaço articular, ligando-se à cartilagem, invadindo e degradando a matriz e, conseqüentemente, destruindo a cartilagem.^[9]

A cartilagem é um tecido único constituído por um número reduzido de condrócitos residentes rodeados pela ECM, na qual estão presentes as fibras de colagénio tipo II (90% do colagénio total da articulação) que possuem uma estrutura helical com 3 cadeias α e o proteoglicano *agrecan*, entre outros constituintes.^[10] É esta estrutura helical do colagénio que forma um “novelo fibrilar”, dando suporte e estrutura à articulação, ao mesmo tempo que o proteoglicano *agrecan* ajuda a manter a água na cartilagem, dotando-a de propriedades de resistência à compressão.^[10] A invasão da cartilagem pelo “*pannus*” expõe o proteoglicano *agrecan* à ação das *agrecanases* e as fibras de colagénio à ação de metaloproteinases da membrana tipo I (MMP-MT I), entre outras, causando assim a sua destruição.^[10]

As características clínicas da AR levam-nos a outro aspeto da fisiopatologia desta doença, que é a perturbação do balanço entre a formação e a reabsorção óssea.^[11,12] A erosão óssea

deve-se à formação aumentada de osteoclastos que não é acompanhada pela atividade ao nível dos osteoblastos.^[11] Estudos sugerem que a formação dos osteoclastos ocorre localmente, na membrana sinovial inflamada, através do contacto de células precursoras monocíticas com citocinas como, por exemplo, o fator estimulante de colónias de macrófagos (M-CSF) e o ligando do recetor ativador do fator nuclear (RANKL) e que direcionam a sua diferenciação para osteoclastos.^[11,12]

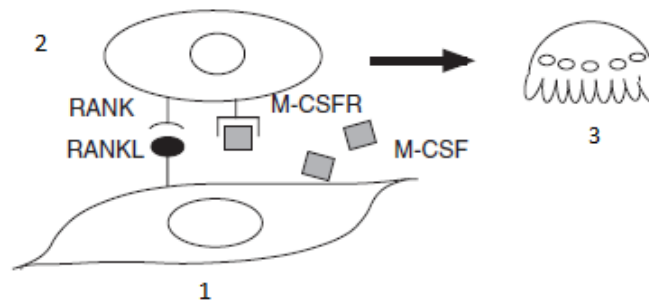


Figura 1 – Maturação dos Osteoclastos. (Adaptado de SATO K., Th17 Cells and Rheumatoid Arthritis – From standpoint of osteoclast differentiation 2008).

Legenda: 1 – Osteoblasto; 2 – Célula precursora de osteoclasto; 3 – Osteoclasto maduro

Além desta via de formação de osteoclastos mediadas por citocinas, existe uma via que não depende de citocinas na qual está envolvido o recetor associado ao osteoclasto (OSCAR) e que co-estimula a atividade destes.^[11] O OSCAR é um recetor maioritariamente expresso nos osteoclastos, mas que também pode ser encontrado em monócitos, células precursoras de osteoclastos e células dendríticas, que partilham um precursor com o osteoclasto.^[11]

3.1. Imunologia

As células apresentadoras de antígeno (APC), como o nome indica, captam o antígeno e depois “apresentam-no” aos linfócitos T auxiliares (Th), através da ligação do recetor do linfócito T (TCR) com o recetor de membrana da APC (HLA-DR).^[8] Esta ligação é reforçada pela ação de moléculas co-estimuladoras da APC, o CD80 e o CD86 e do Th, o CD28 e o CTL-4, como se pode observar na Figura 2.^[8] Como resultado, são produzidas numerosas citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF- α), pelos Th1 que estimulam a expansão dos clones de linfócitos T e a migração para o local de leucócitos.^[8] Simultaneamente são ativados os Th2 que produzem citocinas com ação anti-inflamatória (IL-4, IL-10 e IL-13) mas, na sinovite reumatoide, verifica-se um desequilíbrio a favor das Th1.^[8,12] Segue-se a ativação dos linfócitos B, a sua transformação plasmocitária e a produção de anticorpos, de

entre os quais o fator reumatoide (FR).^[8] Supõe-se que este anticorpo possa formar imunocomplexos com antígenos tecidulares e promover a ativação do sistema de complemento, mas tem havido uma certa controvérsia sobre o eventual papel deste.^[8]

As citocinas IL-1 e TNF- α vão ativar os fibroblastos sinoviais e os condrócitos, levando-os à produção de metaloproteinases.^[8] Já a nível ósseo, estas mesmas citocinas, juntamente com a IL-6 constituem os principais ativadores de osteoclastos.^[8]

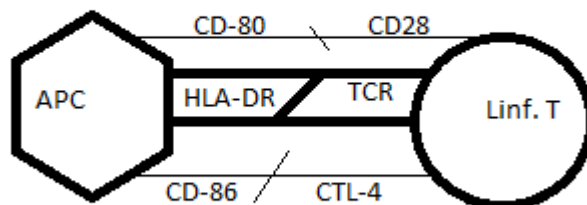


Figura 2 – Interação entre APC e Linfócito T. (Adaptado de QUEIROZ M.V. et al., Reumatologia 2 – Clínica e Terapêutica de Doenças Reumáticas I, Editora LIDEL. 1ª edição 2002).

Outra característica da AR é a presença, no soro, de anticorpos antipeptídeos citrulinados (anticorpos anti-CCP).^[13] Estes anticorpos detetam proteínas que tenham sofrido uma modificação pós-translacional, designada por citrulinização, na qual uma arginina é convertida em citrulina.^[13] Esta citrulinização cria novos auto-antígenos que vão provocar uma resposta auto-imune.^[13] O fibrinogénio e o colagénio tipo II são dois exemplos de proteínas que podem sofrer citrulinização e que estão presentes nas articulações sinoviais.^[13]

4. Quadro Clínico e Diagnóstico

A AR caracteriza-se por um envolvimento simétrico, abrupto ou progressivo das pequenas articulações das mãos ou dos pés, por norma acompanhada de dor, edema e incapacidade funcional.^[14] As articulações mais frequentemente atingidas são as metacarpofalângicas das mãos e a articulação do punho.^[14] Apenas em 1/3 dos casos é possível detetar os nódulos reumatóides ao nível dos cotovelos.^[14] Somente após vários meses a anos é que surgem as deformações típicas, nomeadamente o desvio cubital dos dedos das mãos e as deformações dos dedos.^[14]

O diagnóstico é, sobretudo, clínico através da recolha da história clínica do doente e do seu exame objetivo.^[14] Não existe nenhum exame específico para o diagnóstico final, podendo os exames complementares, como os radiológicos, ser bastante úteis no caso de

existirem dúvidas.^[14] A presença do fator reumatoide também pode ser detetada em indivíduos normais, pelo que, a sua presença não significa que se esteja exclusivamente na presença de AR.^[14] Mais recentemente tem sido utilizado um marcador biológico mais específico: o anticorpo antipéptido citrulinado (anticorpo anti-CCP).^[14] Existem, ainda, alterações no hemograma, na velocidade de sedimentação, no fibrinogénio e nos níveis de proteína C reativa, que se apresentam elevados.^[8] Para auxiliar no diagnóstico e/ou na monitorização terapêutica, podem ser utilizados os exames radiológicos.^[14]

4.1. Critérios de Classificação

Os critérios de classificação desenvolvidos pelo *American College of Rheumatology* encontram-se resumidos na tabela seguinte.^[14]

Tabela I – Critérios de Classificação da Artrite Reumatoide. (Adaptado de PONCE P. *et al.*, Manual de Terapêutica Médica, Editora LIDEL. 2ª edição 2010).

Critério
1. Rigidez matinal (até 1h)
2. Artrite em pelo menos 3 articulações
3. Artrite das mãos
4. Artrite simétrica
5. Nódulos reumatoides
6. Fator reumatoide no soro (teste com intervalo de confiança igual ou superior a 95%)
7. Alterações radiológicas

Devem estar presentes durante, pelo menos, 6 semanas, os critérios de 1 a 4 e, quando estão presentes 4 dos 7 critérios, considera-se que o doente tem AR.^[14] A principal limitação desta tabela é o facto de apenas poder ser aplicada ao estabelecimento de uniformidade para estudos epidemiológicos ou ensaios clínicos, não devendo ser utilizada para o diagnóstico clínico.^[14]

4.2. Incapacidade Funcional

O *American College of Rheumatology* fez uma revisão, em 1991, da classificação do estado funcional da AR, originalmente descrito por *Steinbrocker*, agrupando-a em quatro classes de acordo com a tabela seguinte.^[8]

Tabela II – Classificação do Estado Funcional. (Adaptado de QUEIROZ M.V. *et al.*, Reumatologia 2 – Clínica e Terapêutica de Doenças Reumáticas I, Editora LIDEL. 1ª edição 2002).

Classe I	Consegue realizar todas as atividades de vida diária, profissional e de lazer
Classe II	Consegue cuidar de si e trabalhar, mas limitado nas atividades de lazer
Classe III	Consegue cuidar de si, mas limitado nas atividades profissionais e de lazer
Classe IV	Limitado nas atividades de vida diária, profissionais e lazer

Para auxiliar nesta avaliação é indiscutível o papel dos questionários de avaliação funcional, sendo normalmente utilizadas versões curtas do Questionário de Avaliação da Saúde (HAQ - respondido em 5 min e validado na população portuguesa) e das Escalas de Medição do Impacto da Artrite (AIMS do inglês *Arthritis Impact Measurement Scales*-respondido em 20 min).^[8]

5. Estratégias Terapêuticas

5.1. Educação do Doente e Respetiva Família

O baixo nível de educação do doente é um dos principais fatores de mau prognóstico da doença, uma vez que a adaptação à patologia e à dor pode ser difícil e condicionar o estilo de vida.^[8,14] Por outro lado, a família também tem um papel importante na integração em ambiente social e familiar, devendo facilitá-la, pelo que a educação desta não deve ser excluída.^[14] Ao nível do local de trabalho também poderão ser úteis alguns apoios para uma adaptação adequada ao défice do próprio e, por último, um aconselhamento dietético também não deve ser descurado pois é óbvio o efeito da carga do excesso de peso nas articulações.^[14]

5.2. Medicina Física e Terapêutica Ocupacional

O calor, o frio ou os ultrassons são meios físicos que podem aliviar as dores e, juntamente com o repouso corporal, podem diminuir a resposta inflamatória sistémica.^[14] Assim que a inflamação diminua, deverá considerar-se um plano de exercícios de intensidade

crecente e pensado por profissionais, para ajudar a manter a função articular e a amplitude dos movimentos.^[14] Também devem ser tomadas medidas de proteção articular e a utilização de ortóteses para a prevenção das deformações.^[8,14]

5.3. Terapêutica Convencional

Os agentes terapêuticos que podem melhorar os sinais e sintomas da AR e reduzir a progressão da doença são designados por agentes modificadores da atividade antirreumáticos (DMARD).^[3] Os DMARD podem ser sintéticos, presentemente designados por terapêutica convencional, ou biológicos, apresentados mais à frente neste estudo.^[3] O objetivo da terapêutica em geral é atingir a “baixa atividade da doença” ou mesmo a completa remissão, do modo mais rápido e seguro possível.^[3] A resposta aos fármacos é melhor e mais duradoura se a terapêutica for iniciada, ainda, nos primeiros estadios da doença.^[3] Atualmente, a terapêutica convencional é a primeira linha de tratamento de doentes com AR, de modo a que, apenas se não houver resposta aos tratamentos, se passa para os medicamentos biológicos.^[7]

5.3.1. Anti-inflamatórios Não Esteróides (AINEs)

A utilização de AINEs é bastante comum, inclusive antes de se efetuar o diagnóstico da AR.^[14] O principal objetivo é a diminuição da dor e redução do edema articular.^[14] A escolha do AINE deverá ter em conta a sua potência, comodidade da administração, preço e os efeitos secundários.^[14] A utilização do ácido acetilsalicílico (AAS) tem caído em desuso devido aos seus efeitos a nível gástrico bem como pelo aparecimento de AINEs cujo mecanismo de ação inibe preferencialmente a ciclo-oxigenase 2 (COX-2) como por exemplo: o diclofenac e a nimesulida.^[14] Em doentes com patologia gástrica prévia recomenda-se a utilização de fármacos altamente específicos na inibição da COX-2, como é o caso do celecoxib e do etoricoxib.^[14] Também podem ser associados inibidores da bomba de protões.^[14] Se ao fim de 4 a 6 semanas não houver eficácia de um determinado AINE, dever-se-á mudar para outra classe de AINE.^[14]

5.3.2. Corticoterapia

A sua utilização nas fases iniciais da AR é habitual, enquanto as terapêuticas de fundo ainda não exercem o respetivo efeito.^[14] Normalmente a sua administração faz-se por via oral em doses reduzidas e, quando associados aos AINEs, permitem combater a rigidez matinal e promover a mobilização, pois combatem a dor.^[14] Por outro lado, a sua utilização a nível local, através de injeções intra-articulares, com substâncias de ação retardada (ex:

acetato de metilprednisolona) permite a supressão da inflamação na articulação – sinovectomia química.^[14]

5.3.3. Terapêuticas de Fundo

As terapêuticas de fundo, também designadas como fármacos de ação lenta, têm como objetivo modificar o curso e a progressão da AR.^[14] Como o próprio nome indica, o seu início de ação pode ser bastante lento, nunca sendo inferior a 4 – 6 semanas.^[14] Além disto, a sua toxicidade também não deve ser desprezada.^[14] Por norma, mais de 50% dos doentes abandona a terapêutica ou reinicia outra ao fim de 2 anos, devido não só à falta de eficácia, como também aos efeitos tóxicos.^[14]

5.3.3.1. Metotrexato (MTX)

O metotrexato, cuja estrutura química está representada na Figura 3, além de ser o fármaco mais utilizado, é também o mais eficaz.^[14] O seu mecanismo de ação passa pela interferência com a síntese do ácido desoxirribonucleico (ADN), uma vez que inibe a enzima responsável pela regeneração do ácido fólico.^[15] É administrado na dose de 7,5 a 25 mg semanalmente.^[14] As suas piores complicações ocorrem ao nível dos pulmões e do fígado e não deve ser administrado a insuficientes renais.^[14] A adição de ácido fólico ou ácido folínico 1 a 2 vezes por semana parece reduzir os potenciais efeitos tóxicos, sem diminuição da eficácia terapêutica.^[14]

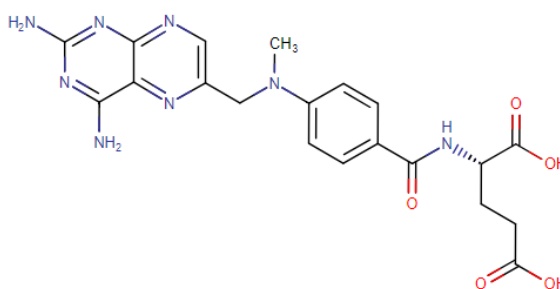


Figura 3 – Estrutura Química do Metotrexato. (Retirado de *DrugBank database* acedido a 5/6/2018 disponível na Internet em: <https://www.drugbank.ca/drugs>).

5.3.3.2. Antipalúdicos de Síntese

Os antipalúdicos hidroxicloroquina e cloroquina, cuja estrutura química está representada na Figura 4, são utilizados há bastante tempo no tratamento da AR, embora a sua eficácia seja reduzida quando administrados isoladamente.^[14] Deste modo, a sua associação com o MTX e a sua reduzida toxicidade justificam, ainda, a sua utilização nos dias

de hoje.^[14] O seu principal efeito secundário ocorre a nível ocular, uma vez que estes se podem depositar na retina, pelo que se recomenda uma avaliação oftalmológica inicialmente e posteriormente 1 a 2 vezes por ano.^[14]

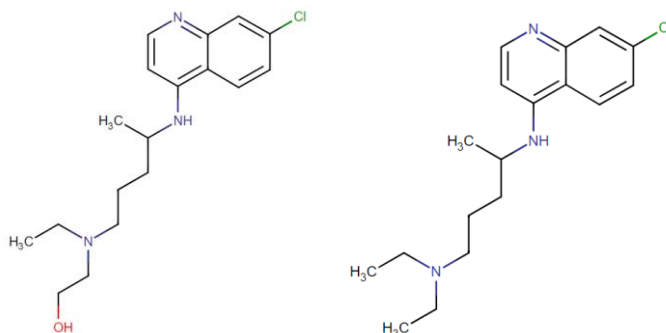


Figura 4 – Estrutura Química da Hidroxicloroquina e Cloroquina, respetivamente. (Retirado de *DrugBank database* acedido a 26/6/2018 disponível na Internet em: <https://www.drugbank.ca/drugs>).

5.3.3.3. Sulfassalazina (Salazopirina)

A sulfassalazina, representada na Figura 5, à semelhança do MTX, também interfere com o metabolismo dos folatos, tendo uma eficácia ligeiramente inferior, mas originando uma melhoria clínica e laboratorial significativa.^[14] É administrada por via oral com uma dose inicial de 500 mg diárias, podendo haver subidas quinzenais na dose de modo a que se façam 2 a 3 g diárias.^[14] A sua toxicidade é rara mas podem ocorrer queixas dispépticas e alterações da função hepática, entre outras.^[14]

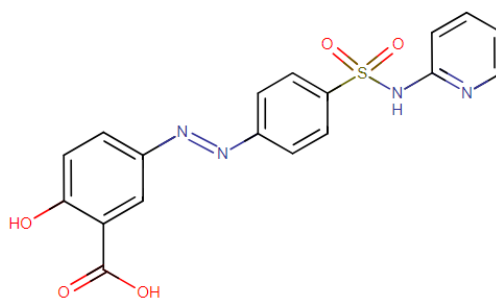


Figura 5 – Estrutura Química da Sulfassalazina. (Retirado de *DrugBank database* acedido a 26/6/2018 disponível na Internet em: <https://www.drugbank.ca/drugs>).

5.3.3.4. Leflunomida

A leflunomida, representada na Figura 6, é um inibidor da síntese das pirimidinas que, em estudos, tem demonstrado uma eficácia comparável ao MTX e à salazopirina, sendo bem tolerada.^[14] A sua administração faz-se por via oral na dose de 100 mg diários durante três

dias, seguidos de uma dose de manutenção de 20 mg por dia.^[14] Como principais efeitos secundários apresenta: diarreia, queda de cabelo, agravamento da hipertensão arterial e elevação das enzimas hepáticas, mas estes são reversíveis com uma diminuição da dose.^[14]

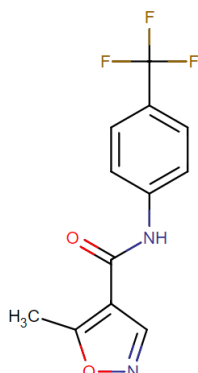


Figura 6 – Estrutura Química da Leflunomida. (Retirado de *DrugBank database* acessado a 26/6/2018 disponível na Internet em: <https://www.drugbank.ca/drugs>).

5.3.3.5. Sais de Ouro

Os sais de ouro, representados na Figura 7, podem ser administrados por via oral (auranofina) ou por via intra-muscular (aurotiomalato), sendo esta última via associada a maior toxicidade, mas também a uma maior probabilidade de eficácia.^[14] Os efeitos secundários mais frequentes são mucocutâneos, *rash* e estomatite, sendo a causa de interrupção no tratamento de alguns doentes e os mais sérios envolvem a possibilidade de toxicidade renal.^[14] É obrigatória a monitorização do hemograma e uma análise à urina antes da administração de cada injeção, tendo o tratamento de ser suspenso em caso de deteção de proteinúria.^[14] São cada vez menos utilizados devido à baixa eficácia demonstrada, estando reservados para casos de doença potencialmente ligeira.^[14]

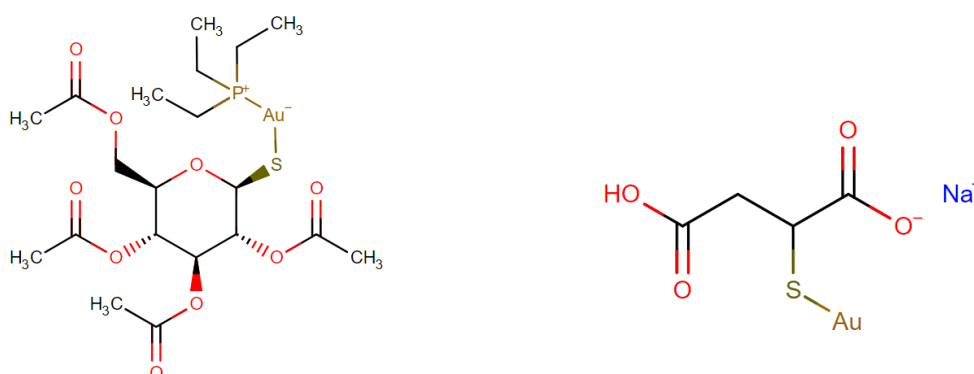


Figura 7 – Estrutura Química da Auranofina e do Aurotiomalato, respetivamente. (Retirado de *DrugBank database* acessado a 26/6/2018 disponível na Internet em: <https://www.drugbank.ca/drugs>).

5.3.3.6. Azatioprina

A azatioprina, representada na Figura 8, é um análogo das purinas sendo utilizado na AR em doentes que não responderam a outras terapêuticas.^[14] É administrada por via oral na dose de 1 a 2,5 mg/Kg/dia e em associação com outras terapêuticas de fundo.^[14] A monitorização dos seus efeitos tóxicos deverá ser apertada.^[14]

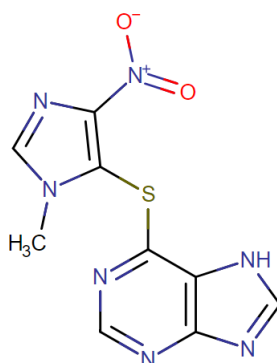


Figura 8 – Estrutura Química da Azatioprina. (Retirado de *DrugBank database* acedido a 26/6/2018 disponível na Internet em: <https://www.drugbank.ca/drugs>).

5.3.3.7. Ciclosporina

A ciclosporina, representada da Figura 9, consegue bloquear a amplificação da resposta imune celular bem como outras funções mediadas pela interleucina 2 (IL-2) e pelo recetor da interleucina 1 (IL-1).^[14] A sua eficácia está comprovada no tratamento da AR apesar de estar associada a alguns efeitos secundários graves nomeadamente a hipertensão arterial, toxicidade hepática e renal, estando contra-indicada em doentes com insuficiência renal.^[14] A sua administração é feita por via oral em duas tomas diárias na dose inicial de 2,5 mg/Kg.^[14]

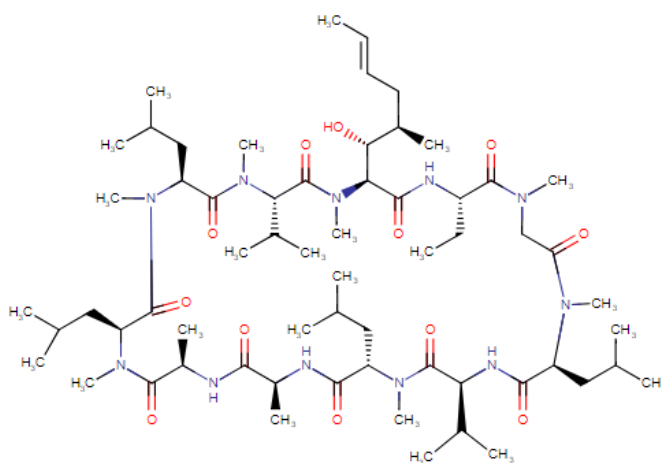


Figura 9 – Estrutura Química da Ciclosporina. (Retirado de *DrugBank database* acedido a 26/6/2018 disponível na Internet em: <https://www.drugbank.ca/drugs>).

5.3.3.8. Associações Terapêuticas

Vários autores defendem a associação de duas ou mais terapêuticas de fundo, podendo este regime iniciar-se logo de imediato ou sob a forma de uma administração sequencial.^[14] As associações mais favoráveis em termos de eficácia, sem adição de toxicidade, incluem o MTX, salazopirina e, eventualmente, antipalúdicos numa estratégia de abandono sequencial após obtenção da resposta terapêutica desejada.^[14] O tratamento com fármacos biológicos deve ser iniciado quando se verifique falência terapêutica com a dose máxima semanal de MTX em monoterapia.^[14] Na AR tardia e evoluída, a associação de ciclosporina ao MTX parece melhorar a resposta à terapêutica.^[14]

5.3.3.9. Outros Fármacos

A penicilamina, cuja estrutura química está representada da Figura 10, tem eficácia demonstrada no tratamento da AR embora não se saiba ao certo qual o mecanismo de ação, supondo-se que exerce uma atividade imunomoduladora sob os linfócitos Th.^[14] Essa eficácia apenas consegue ser observada a partir do sexto mês de tratamento com a dose a variar entre as 600 e as 900 mg.^[14] A principal limitação da sua utilização é o elevado número de efeitos secundários, uma vez que pode induzir várias doenças auto-imunes (ex: lúpus) e efeitos cutâneo-mucosos, renais e hematológicos.^[14]

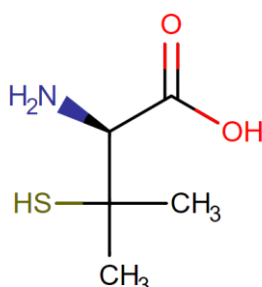


Figura 10 – Estrutura Química da Penicilamina. (Retirado de *DrugBank database* acedido a 26/6/2018 disponível na Internet em: <https://www.drugbank.ca/drugs>).

Mais recentemente, uma outra via explorada tem sido o tratamento da AR com antibióticos.^[8,14] A suposição de que um processo infeccioso possa estar na origem do estímulo inflamatório tem levado à utilização de alguns antibióticos, nomeadamente, a minociclina, representada na Figura 11, com boa eficácia e tolerância, em doentes com atividade inflamatória reduzida.^[8,14]

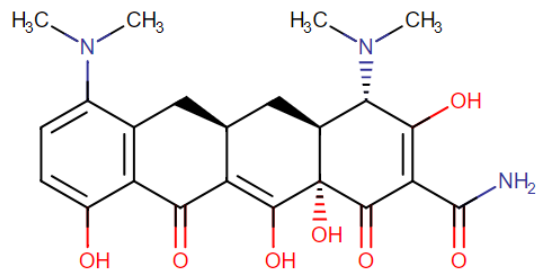


Figura 11 – Estrutura Química da Minociclina. (Retirado de *DrugBank database* acessado a 26/6/2018 disponível na Internet em: <https://www.drugbank.ca/drugs>).

5.4. Terapêuticas Biológicas

O desenvolvimento das terapêuticas biológicas deve-se ao avanço no reconhecimento do papel das citocinas na patogênese da artrite reumatoide, que revolucionou a terapia para estes doentes.^[16] Apesar da sua vantajosa abordagem no tratamento da artrite reumatoide, estes não se encontram isentos de riscos.^[16] Por exemplo, a defesa natural do organismo contra infecções bacterianas oportunistas pode ficar comprometida pela inibição do TNF α .^[14] Uma meta-análise realizada por *Kourbeti I. et al.* confirmou que o risco de ocorrência de infecções oportunistas é superior em doentes que estejam a ser tratados com medicamentos biológicos, relativamente aos que estão a ser tratados com placebo ou outros antirreumáticos, particularmente no que diz respeito à reativação da tuberculose.^[14,17] Consequentemente, a administração destes agentes está contra-indicada em indivíduos com infecção ativa, história recente de neoplasia e/ou de doença desmielinizante, insuficiência cardíaca congestiva e, por último, administração concomitante com vacinas vivas.^[14]

Por outro lado, a existência deste arsenal terapêutico tem custos substanciais no sistema de saúde, que têm de ser cuidadosamente contra-balançados, com o benefício oferecido ao doente com melhoria da qualidade de vida e da vida útil de trabalho, tendo em conta que estamos perante uma doença incapacitante.^[3,18] A introdução de medicamentos biossimilares pode, no entanto, alterar esta equação.^[3] Os biossimilares possuem a mesma sequência de proteínas que o produto original, mas as condições de produção e/ou purificação podem ter algumas diferenças, pelo que acarretam uma significativa redução de custos.^[3] Não é, no entanto, este o principal objetivo do estudo pelo que não vai ser novamente abordado.

5.4.1. Inibidores do Fator de Necrose Tumoral (TNF)

Como o próprio nome indica, estes compostos antagonizam o efeito do TNF, como se pode ver na Figura 16.

O Infliximab é um anticorpo quimérico que se liga ao TNF transmembranar e circulante, tendo a sua estrutura molecular representada na Figura 12.^[16] No estudo ATTRACT provou ser benéfico em associação com o MTX, em doentes que não responderam satisfatoriamente ao tratamento isolado com MTX, pois alterou a progressão do dano das articulações, possivelmente devido ao bloqueio da ação do TNF na reabsorção óssea e na síntese do proteoglicano da cartilagem.^[14,16] Além disto, contribui para a redução dos infiltrados sinoviais, pois inibe a migração celular (e não por apoptose).^[16] Tem um tempo de semi-vida de 8 a 10 dias e normalmente administra-se por via intravenosa (3 a 10 mg/Kg).^[16]

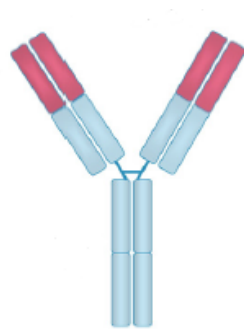


Figura 12 – Modelo da Estrutura Molecular do Infliximab. (Adaptado de TRACEY D. *et al.*, Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review, *Pharmacology and therapeutics* 117 (2008) 244-279.

O Etanercept é uma proteína de fusão que consiste na ligação do recetor solúvel (p75) do recetor de TNF- α com a porção Fc da IgG humana, como se pode ver na Figura 13.^[16] Distingue-se dos restantes por também se ligar ao TNF- β e por não causar a lise das células que expressem o TNF.^[16] É o que possui o tempo de semi-vida mais curto de 3 a 4 dias e administra-se por via subcutânea 1 a 2 vezes por semana (50 mg).^[14,16] Foi aprovado em monoterapia, não tendo de ser co-administrado com o MTX, apesar de isto se verificar na prática clínica.^[16]

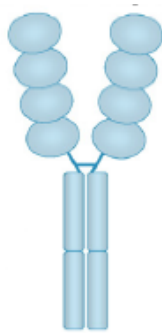


Figura 13 – Modelo da Estrutura Molecular do Etanercept. (Adaptado de TRACEY D. *et al.*, Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review, *Pharmacology and therapeutics* 117 (2008) 244-279.

O Adalimumab é um anticorpo monoclonal recombinante do IgG1, específico para o TNF- α e que, não só inibe a sua ligação aos seus recetores, como também lisa as células que o expressam na membrana, na presença do complemento.^[16] Tem uma semi-vida de 4 a 16 dias e é administrado por via subcutânea a cada duas semanas (20-80 mg), estando a sua estrutura molecular representada na Figura 14.^[14,16]

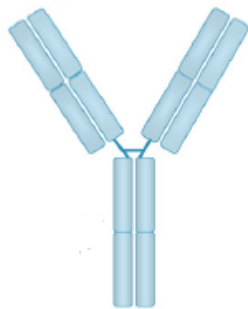


Figura 14 – Modelo da Estrutura Molecular do Adalimumab. (Adaptado de TRACEY D. *et al.*, Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review, *Pharmacology and therapeutics* 117 (2008) 244-279.

Recentemente foram aprovados dois novos anticorpos: o Certolizumab e o Golimumab.^[16] O Certolizumab é o único anticorpo conjugado com polietilenoglicol (PEG) e que também não inclui a região Fc presente nos restantes antagonistas do TNF, como se pode ver na Figura 15 (I).^[16] Por este motivo, não é capaz de ativar o complemento nem a citotoxicidade mediada por anticorpos.^[16] No entanto, esta propriedade não é um requisito para a eficácia terapêutica.^[19] Tem uma semi-vida de 14 dias e é administrado por via subcutânea nas dosagens de 200 e 400 mg.^[21] Já o Golimumab é um anticorpo monoclonal humano que forma com facilidade complexos estáveis com o TNF- α , prevenindo assim a sua ligação aos seus recetores.^[20] Possui um tempo de semi-vida de 9 a 15 dias, sendo

administrado por via subcutânea, 50 mg a cada quatro semanas, tendo a sua estrutura molecular representada na Figura 15 (II).^[20]

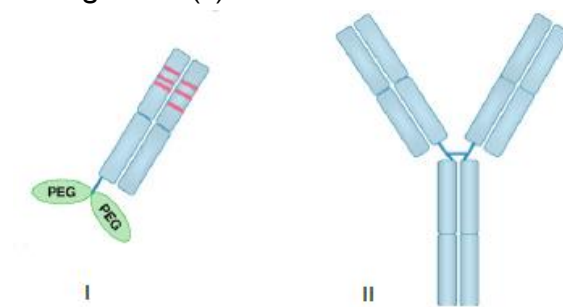


Figura 15 – Modelo da Estrutura Molecular do Certolizumab (I) e Golimumab (II). (Adaptado de TRACEY D. *et al.*, Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review, *Pharmacology and therapeutics* 117 (2008) 244-279).

5.4.2. Depletors de Células B

O Rituximab é um anticorpo quimérico direcionado para o antígeno CD20 dos linfócitos B, como se pode ver na Figura 16.^[16] Induz uma rápida depleção das células B no sangue periférico, mantendo-os em níveis indetetáveis ou baixos durante 2 a 6 meses, antes de regressarem novamente aos níveis normais, normalmente num ano.^[16] Em doentes com uma inadequada resposta ou intolerantes aos inibidores de TNF, demonstrou ser o agente com maior capacidade de abrandar o dano da cartilagem sinovial.^[16]

5.4.3. Inibidores da Interleucina 1

A Anakrina é um antagonista não glicosilado recombinante do recetor celular da interleucina 1 (IL-1).^[16] Inibe competitivamente a ação desta interleucina por ligação ao seu recetor tipo I (IL-1RI), como se pode ver na Figura 16.^[23] Esta interleucina encontra-se presente no plasma e no fluido de doentes, tendo sido evidenciada uma relação entre a concentração desta e a atividade da doença.^[23]

5.4.4. Bloqueadores da Co-estimulação de Células T

O Abatacept é uma proteína de fusão que consiste no antígeno 4 molecular associado ao linfócito T citotóxico (CTLA4) com a IgG1.^[16] Ao mimetizar as ações do CTLA4, inibe um dos passos chave na cascata de ativação das células T, como se pode ver na Figura 16.^[16] A ativação das células T requer dois sinais providenciados pelas células apresentadoras de antígenos: o primeiro é o reconhecimento de um antígeno específico pelo recetor da célula T e o segundo é um sinal de co-estimulação que implica a ligação do CD 80 e 86 da APCs ao CD28 da célula T, sendo este o passo inibido pelo Abatacept.^[24] Possui um tempo de semi-

vida de 14 dias e é administrado por via intravenosa cerca de 10 mg/kg duas e quatro semanas após a primeira administração, e posteriormente de forma mensal.^[24]

5.4.5. Inibidores da Interleucina 6

O Tocilizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga seletiva e competitivamente ao recetor da IL-6, solúvel ou membranar, bloqueando a consequente transdução de sinal que seria esperada, como se pode ver na Figura 16.^[16,25] Esta citocina está envolvida em vários processos fisiológicos entre os quais a ativação das células T e a indução da secreção de imunoglobulinas, entre outras.^[26] Administra-se por via intravenosa numa dose de 8 mg/Kg mensalmente e tem um tempo de semi-vida dependente da concentração.^[26]

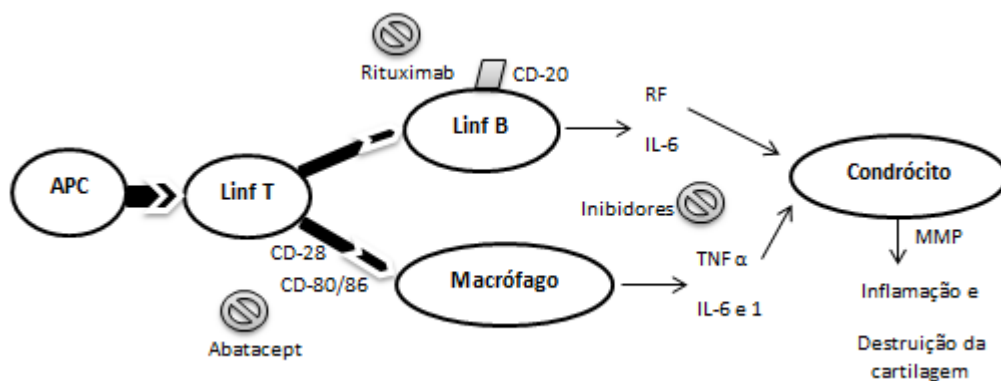


Figura 16 – Alvos Moleculares das Terapias Biológicas. (Adaptado de KUKAR M. *et al.*, Biologic targets in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of current and in-development biological DMARDs 2009).

5.5. Tratamento Cirúrgico

Hoje em dia, as articulações destruídas podem ser substituídas por próteses mecânicas, o que possibilita a recuperação dos doentes que, de outro modo, ficariam confinados a cadeira de rodas.^[14] A colocação de próteses de ancas e joelhos são procedimentos de rotina para o tratamento da artrite.^[14] A sinovectomia cirúrgica do joelho, utilizada em doentes que não respondem à sinovectomia química, pode ser realizada por via artroscópica sendo minimamente invasiva.^[14] Existem, ainda, outras técnicas como a descompressão de estruturas nervosas periféricas e a reconstrução tendinosa, entre outras, com indicações bem definidas no contexto da AR.^[14]

6. Perspetivas Futuras

Como já foi referido anteriormente, a MMP – MTI é uma metaloproteinase que degrada o colagénio presente na articulação. *Miller MC et al.* levaram a cabo um estudo que pretendia demonstrar o papel desta metaloproteinase na invasão da cartilagem pelo “*pannus*”.^[10] Concluíram que esta é, de facto, a enzima chave responsável pela invasão da matriz, além de contribuir para a transmigração monocitária e para a angiogenese, ambas condicionantes para a progressão da AR.^[10] Deste modo, a sua inibição poderá constituir uma possível futura terapêutica para a AR.^[10]

Outra possibilidade como futura abordagem terapêutica para a AR poderá ser o *triptolide*, um constituinte ativo da planta *Tripterygium wilfordii*.^[7] Este constituinte tem demonstrado uma atividade imunossupressora e efeitos anti-inflamatórios bem como efeitos protetores da cartilagem, tanto em pessoas como em animais com AR.^[7] Está, no entanto, associado à ocorrência de efeitos secundários severos incluindo nefrotoxicidade, lesões hepáticas e disfunções da medula óssea.^[7] Para combater esta toxicidade *ZHANG L. et al.* desenvolveram um sistema de nanopartículas utilizando ácido poli- γ - glutâmico conjugado com uma substância hidrofóbica para “prender” o *triptolide* e os resultados obtidos são semelhantes aos de inibidores do TNF.^[7]

7. Conclusão

A fisiopatologia da artrite reumatoide é bastante complexa estando, no entanto, ainda por descobrir qual o estímulo inicial que desencadeia todo o processo inflamatório.

O diagnóstico nem sempre é fácil pois baseia-se essencialmente na história clínica do doente, embora haja alguns parâmetros laboratoriais específicos, como é o caso da pesquisa de anticorpos antipéptidos citrulinados. Por outro lado, uma vez diagnosticada, convém avaliar a incapacidade existente sendo, para tal, utilizados questionários de preenchimento rápido cujos resultados permitem categorizar essa variável. Estes questionários também podem ser úteis para avaliar os resultados obtidos com o tratamento.

Como parte integrante do tratamento do doente com AR está a educação deste e da própria família, pois estamos perante uma doença progressivamente incapacitante e que pode ter impacto não só a nível pessoal como profissional. Medidas de prevenção para manter a amplitude dos movimentos e das funções articulares devem ser tomadas, sempre acompanhadas por profissionais devidamente habilitados.

O tratamento farmacológico passa pela administração de AINEs e corticoides para um alívio mais rápido das dores e/ou edemas, enquanto a terapêutica de fundo ainda não exerce o seu efeito. As terapêuticas de fundo conseguem melhorar os sinais e sintomas da artrite reumatoide bem como reduzir a sua progressão. Quando estas não têm o efeito desejado, ou quando se pretende uma abordagem inicial mais agressiva, são também utilizadas as terapêuticas biológicas, com implicações a nível de custos. O tratamento cirúrgico também é uma opção para as articulações mais danificadas, sendo a colocação de próteses de ancas e joelhos já procedimentos de rotina.

A nível de perspetivas futuras de tratamento estão já em investigação novos alvos terapêuticos bem como novas tecnologias de administração que permitem tornar o fármaco o menos tóxico possível.

8. Bibliografia

1. HARTMAN L.; RASCH L.; KLAUSCH T.; BIJLSMA H.; CRHISTENSEN R.; SMULDERS Y.; RALSTON S.; BUTTGEREIT F.; CUTOLO M.; SILVA J.; OPRIS D.; ROVENSKY J.; SZAMOSI S.; MIDDELINK L.; LEMS W.; BOERS M. Harm, benefit and costs associated with low-dose glucocorticoids added to the treatment strategies for the rheumatoid arthritis in elderly patients (GLORIA trial): study protocol for a randomized controlled trial. (2018) 19:67.
2. RASCH E.; HIRSCH R.; PAULOSE-RAM R.; HOCHBERG M.; Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the united states – effect of different methods of case classification. American College of Rheumatology Vol.48 n° 4 (2003) pp917-926.
3. PISETSKY D.; Advances in the treatment of rheumatoid arthritis: costs and challenges. NC Medical Journal 2017 vol.78 n°5.
4. Sociedade Portuguesa de Reumatologia – Artrite reumatoide – o que é? [Acedido a 12 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.spreumatologia.pt/doencas/artrite-reumatoide>
5. MOK C.; EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis: what is new in 2017 and its applicability in our local setting. Hong Kong bulletin on rheumatic diseases 2017 (2); 47-52.
6. QUEIROZ V.; BRANCO J.; Reumatologia portuguesa – figuras e factos 1948-2014 [Acedido a 12 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: http://www.spreumatologia.pt/files/page/1_historia_file.pdf
7. ZHANG L.; CHANG J.; ZHAO Y.; XU H.; WANG T.; LI Q.; XING L.; HUANG J.; WANG Y.; LIANG Q.; Fabrication of a triptolide-loaded and poly – Y – glutamic acid-based amphiphilic nanoparticle for the treatment of rheumatoid arthritis. International Journal of Nanomedicine 2018:13 2051-2064.
8. QUEIROZ M. Reumatologia 2 – Clínica e terapêutica de doenças reumáticas I. Editora LIDEL 1ª edição 2002 ISBN: 972-757-164-6.
9. BUSTAMANTE M.; GARCIA-CARBONELL R.; WHISENANT K.; GUMA M.; Fibroblast-like synoviocyte metabolism in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Arthritis research and therapy (2017) 19:110.

10. MILLER M.; MANNING H.; ABHILASH J.; TROEBERG L.; DUDHIA J.; ESSEX D.; SANDISON A.; SEIKI M.; NANCHAHAL J.; NAGASE H.; ITOH Y.; MTI-MMP is a crucial promotor of synovial invasion in human rheumatoid arthritis. NIH Public Access 2009.
11. HERMAN S.; MÜLLER R.; KRÖNKE G.; ZWERINA J.; REDLICH K.; HUEBER A.; GEKSE H.; NEUMANN E.; MÜLLER-LADNER U.; SCHETT G.; Induction of osteoclast-associated receptor, a key osteoclast costimulation molecule in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Vol.58 n°10 (2008) pp3041-3050.
12. SATO K.; Th17 cells and rheumatoid arthritis – from the standpoint of osteoclast differentiation. Allergology international 2008; Vol.57 n°2 pp109-114.
13. TING Y.; PETERSEN J.; RAMARATHINAM S.; SCALLY S.; LOH K.; THOMAS R.; SURI A.; BAKER D.; PURCELL A.; REID H.; ROSSJOHN J.; The interplay between citrullination and HLA-DRB1 polymorphism in shaping peptide binding hierarchies in rheumatoid arthritis. The American Society for Biochemistry and Molecular Biology - J. Biol. Chem (2018) 293(9) 3236-3251.
14. PONCE P.; Manual de Terapêutica Médica. Editora LIDEL 2ª edição ISBN: 978-972-757-588-6.
15. GUIMARÃES S.; MOURA D.; SILVA P.; Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas – Manual de farmacologia e farmacoterapia. Porto editora 5ª edição ISBN: 972-0-06029-8.
16. KUKAR M.; PETRYNA O.; EFTHIMIOU P.; Biological targets in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of current and in-development biological disease modifying anti-rheumatic drugs. Biologics: targets and therapy 2009;3 443-457.
17. KOURBETI I.; ZIAKAS P.; Mylonakis E.; Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. CID 2014;58 1649-1657.
18. ALEMAO E.; JOHAL S.; MAIWENN J.; MÖLKEN M.; Cost-effectiveness analysis of abatacept compared with adalimumab on background methotrexate in biologic-naive adult patients with rheumatoid arthritis and poor prognosis. Value in health 21 (2018) 193-202.
19. KEYSTONE E.; HEIDJE D.; MASON D.; LANDEWÉ R.; VOLLENHOVEN R.; COMBE B.; EMERY P.; STRAND V.; MEASE P.; DESAI C.; PAVELKA K.; Certolizumabpegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active

rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology - Arthritis and rheumatism Vol.58 n°11 2008 pp3319-3329.

20. Agência Europeia de Medicamentos, Resumo das características do medicamento Golimumab [Acedido a 28 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf

21. SMOLEN J.; LANDEWÉ R.; MEASE P.; BRZEICKI J.; MASON D.; LUIJTENS K.; VOLLENHOVEN R.; KAVANAUGH A.; SCHIFF M.; BURNESTER G.; STRAND V.; VENCOVSKÝ J.; HEIDJE D.; Efficacy and safety of certolizumabpegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study – a randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2009; 68: 797-804.

22. Agência Europeia de Medicamentos, Resumo das características do medicamento Certolizumab [Acedido a 28 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf

23. Agência Europeia de Medicamentos, Resumo das características do medicamento Anacinra [Acedido a 8 de março de 2018]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf

24. Agência Europeia de Medicamentos, Resumo das características do medicamento Abatacept [Acedido a 12 de março de 2018]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf

25. GENOVESE M.; MCKAY J.; NASONOV E.; MUSLER E.; SILVA N.; ALECOCK E.; WOODWORTH T.; GOMEZ-REINO J.; Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying anti-rheumatic drugs. American College of Rheumatology – Arthritis and rheumatism Vol.58 n°10 2008 pp2968-2980.

26. Agência Europeia de Medicamentos, Resumo das características do medicamento Tocilizumab [Acedido a 22 de março de 2018]. Disponível na Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138889/anx_138889_pt.pdf

B – Estágio Curricular na Farmácia São Miguel

I. Introdução

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pressupõe a realização de um estágio curricular.

O meu estágio curricular decorreu na Farmácia São Miguel e que é propriedade da Farmácia Central do Sabugal, no distrito da Guarda.

O principal objetivo do estágio é dotar o aluno de conhecimentos e atitudes indispensáveis para o seu futuro desempenho como farmacêutico, sendo de extrema importância a sua realização. Além disto, prevê-se a aplicação dos conhecimentos teóricos adquiridos durante o percurso académico.

O presente relatório visa descrever as atividades realizadas, ou não, durante o estágio curricular sob a forma de uma análise dos pontos fortes e fracos assim como das oportunidades e ameaças identificadas por mim durante este.

2. Organização e Estrutura da Farmácia

2.1. Localização

O estágio realizou-se na Farmácia São Miguel que se localiza na Rua Alves Redol, 15 – Loja B, Esqº., Sabugal, e que é propriedade da Farmácia Central do Sabugal, no distrito da Guarda. Uma vez que se situa no interior do país, atende uma população maioritariamente envelhecida, abrangendo, no entanto, uma grande faixa etária desde adolescentes até idosos. A acessibilidade à farmácia é facilitada pela existência de duas entradas em ruas distintas bem como pela existência de estacionamento. Além disto, encontra-se relativamente perto da unidade de saúde local.

No seu exterior está devidamente identificada de acordo com a legislação e regulamentada pelo INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. – nomeadamente o vocábulo “farmácia” e o símbolo “cruz verde” segundo o Artigo 27 do Decreto-Lei n.º 171/2012 de 1 de Agosto. É, ainda, divulgado de forma visível o nome do diretor técnico, o horário de funcionamento, os serviços farmacêuticos prestados e o respetivo preço e a existência de livro de reclamações.

2.2. Instalações e Equipamentos

A sala de atendimento ao público possui dois terminais de atendimento devidamente equipados, sendo a principal divisão da farmácia. Nestes encontram-se expostos alguns produtos cosméticos e de higiene corporal (PCHC). À volta da sala existem diversas estantes e expositores onde se encontram suplementos alimentares e PCHC, entre outros produtos.

O gabinete de atendimento personalizado, como o próprio nome indica, permite um acompanhamento mais personalizado e privado do doente e a medição de parâmetros bioquímicos e da tensão arterial.

O laboratório faz parte das divisões obrigatórias na legislação, estando equipado com o material básico e necessário, apesar de não se realizarem manipulados com muita frequência.

A zona de receção de encomendas é onde se realizam todos os procedimentos relativos à gestão da farmácia. É no mesmo local que são armazenados os medicamentos em gavetas por ordem alfabética, da menor para a maior dosagem, os dispositivos médicos e os medicamentos que requerem condições de conservação especiais, como sendo os medicamentos que necessitam de refrigeração.

Por fim, a farmácia dispõe de instalações sanitárias para uso dos respetivos colaboradores e utentes.

2.3. Sistema Informático

O sistema informático utilizado é o SIFARMA 2000[®] pertencente à Glintt. Este programa possibilita a realização de uma gestão e organização de *stocks*, pois permite consultar produto a produto os movimentos de saída e de entrada dos mesmos para ter em conta a sua rotatividade/sazonalidade. Além disto, contribui para um melhor desempenho do farmacêutico no atendimento ao utente pois disponibiliza informação detalhada sobre os produtos, nomeadamente indicação terapêutica, contra-indicações e posologia, entre outros.

2.4. Documentação Científica

Obrigatoriamente estão disponíveis para consulta na farmácia a Farmacopeia Portuguesa VIII e os seus suplementos atualizados, o Formulário Galénico Nacional, o Código Deontológico dos Farmacêuticos, as Boas Práticas de Farmácia, o Prontuário Terapêutico, o Índice Nacional Terapêutico e o Simpósio Terapêutico. Além disto também estão presentes outras documentações como é o caso das Circulares técnico-legislativas institucionais.

2.5. Posto Farmacêutico Móvel

Os Postos Farmacêuticos Móveis são estabelecimentos destinados à dispensa ao público de medicamentos e produtos de saúde e que, não só estão a cargo de um farmacêutico como também estão dependentes de uma farmácia, neste caso, da farmácia São Miguel.

Podem ser instalados em localidades onde não exista uma farmácia ou posto móvel a menos de 2 Km em linha reta, dependendo da autorização do INFARMED. No máximo, cada farmácia pode deter 4 postos farmacêuticos móveis. Como o posto funciona por menos de 10h semanais, o diretor técnico está dispensado da sua presença permanente neste e a sua função de diretor técnico do posto pode ser acumulada com a de diretor técnico na farmácia. O Posto Farmacêutico Móvel da Farmácia São Miguel localiza-se na localidade de Rochoso, concelho da Guarda. Serve uma população maioritariamente idosa, estando aberto 9h por semana, distribuídas pelos vários dias, de segunda a sexta, sendo esse horário assegurado por uma Técnica de Farmácia. O Posto Farmacêutico presta também assistência a um Lar de Idosos e um Colégio de freiras existentes na localidade.

3. Gestão da Farmácia

3.1. Encomendas

A aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde é feita ao fornecedor principal, a Alliance Healthcare. As encomendas são realizadas em dois períodos do dia: o primeiro por volta das 13h para ser recebida a meio da tarde e o segundo por volta das 19h para ser recebida no dia seguinte logo de manhã. Paralelamente, pode-se contactar por telefone o fornecedor para averiguar a disponibilidade de envio de determinados produtos, quando, durante um atendimento, assim o é exigido.

Durante um atendimento, na presença de uma receita médica, é possível realizar outro tipo de encomenda designado por “Via verde”. Esta requer a introdução do número da receita do utente e “obriga” o fornecedor a enviar o produto.

Por vezes também são feitos pedidos à Farmácia Central de produtos comprados em grandes quantidades por parte daquela.

3.2. Prazo de Validade e Devoluções

Mensalmente são verificados os prazos de validade dos produtos disponíveis na farmácia. Para tal, é impressa uma lista cujas validades dos produtos estão registadas como terminando dentro de seis meses. Estes são colocados de parte e, no caso de serem MSRM, podem ser devolvidos ao fornecedor, no caso de MNSRM existem mais opções. Uma das principais passa por contactar o delegado de informação médica responsável ou o laboratório a fim de negociar uma troca por produtos com uma validade mais alargada. Se isto não for possível e/ou não se conseguir escoar o produto é efetuada uma quebra ao stock. Posteriormente, as referidas quebras são comunicadas à Autoridade Tributária que procede, ulteriormente, à fiscalização e supervisão da destruição dos produtos por parte de entidades competentes.

Na devolução de produtos é criada uma nota de devolução em triplicado que é carimbada e assinada pelo responsável. O original e o duplicado acompanham o produto e o triplicado é arquivado em dossier próprio para o efeito. Fica pendente de aprovação, por parte do fornecedor e, no caso de ser aprovada, é emitida uma nota de crédito para regularizar o valor. Os motivos de devolução de produtos, além de incluírem o prazo de validade, também podem ser devido à danificação da embalagem, durante o transporte, ou quando o cliente interessado no produto desiste da compra.

4. Cedência de Medicamentos

4.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

Neste grupo de medicamentos é obrigatória a apresentação de um dos três tipos de receita: manual, eletrónica materializada e eletrónica desmaterializada. Atualmente apenas nos seguintes casos se pode recorrer à receita manual: falha informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio ou prescrição até 40 receitas num mês, caso contrário, é obrigatória a prescrição por receita eletrónica.

A prescrição dos medicamentos deve incluir a sua denominação comum internacional (DCI) podendo, excecionalmente, incluir a denominação comercial do medicamento nos casos em que: não exista genérico ou haja justificação técnica do prescriptor para tal. As justificações técnicas são três e dizem respeito:

- a margem ou índice terapêutico estreito (alínea a),
- reação adversa prévia (alínea b),
- continuidade de tratamento superior a 28 dias (alínea c) sendo que, apenas nesta última, o doente pode exercer o seu direito opção por um medicamento com preço igual ou inferior ao prescrito.

A farmácia deve ter disponível para venda, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem dos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo.

Outro aspeto a ter em conta é o regime de comparticipação e que diz respeito à entidade responsável pelo pagamento da comparticipação da receita, a existência de comparticipações especiais que estejam presentes na forma de decretos-lei ou portarias que são específicas para determinados medicamentos de patologias específicas e, ainda, a existência ou não de regimes adicionais de comparticipação, devendo o doente mostrar o cartão identificativo do número de beneficiário desse regime.

O farmacêutico deve questionar o doente no sentido de saber se a medicação prescrita já é habitual ou se é a primeira vez que vai tomar, de modo a poder prestar o melhor aconselhamento possível e, quando for necessário, fazer o reforço da informação no que diz respeito à posologia, duração do tratamento, possíveis efeitos adversos e contra-indicações para se assegurar de que o medicamento é utilizado da forma o mais correta e racional possível.

4.2. Psicotrópicos e Estupefacientes

De uma forma geral, os medicamentos que possuem substâncias classificadas como psicotrópicos ou estupefacientes seguem as mesmas regras que os restantes. Uma das diferenças está na prescrição isolada destas substâncias caso a receita seja materializada ou manual e, ainda, no registo obrigatório dos dados do doente ou do seu representante, do número da receita, da farmácia, do medicamento e da data, independentemente do tipo de receita. Além disto, estas receitas devem ser mantidas em arquivo na farmácia durante 3 anos. No caso da receita ser manual, até ao dia 8 do mês seguinte à dispensa, deve ser enviada ao INFARMED a digitalização da mesma para efeitos de controlo do receituário o que não acontece com as restantes receitas cujo controlo é feito informaticamente. Adicionalmente, é enviado ao INFARMED, de forma mensal, um Registo de Saídas destes produtos, por via digital e, anualmente, é também enviado um mapa de balanço Entradas/Saídas até ao dia 31 de janeiro do ano seguinte.

4.3. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

Como o próprio nome indica, estes medicamentos não precisam de uma receita médica para serem dispensados ao utente. Esta possibilidade implica, no entanto, que o farmacêutico tenha uma papel ainda mais ativo na entrevista ao doente de modo a perceber qual o motivo da ida à farmácia, a duração do problema, o reconhecimento de sinais ou sintomas associados bem como outras doenças e a existência ou não de medicação crónica. No caso de se tratar de uma doença menor, o farmacêutico responsabiliza-se pela realização da indicação farmacêutica selecionando o MNSRM e/ou medidas não farmacológicas mais adequadas. Caso contrário, o doente deverá ser encaminhado para o médico.

4.4. Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal (PCHC)

Os produtos cosméticos e de higiene corporal fazem parte dos artigos que se podem dispensar ao público numa farmácia comunitária. Segundo a legislação, definem-se como qualquer substância ou preparação que se destine a estar em contacto com as variadas superfícies corporais com a finalidade de limpar, perfumar, modificar o aspeto e/ou proteger/manter em bom estado ou, ainda, de corrigir odores corporais.

A farmácia São Miguel possui uma gama de PCHC pouco variada mas que permite fazer face às necessidades que vão surgindo nomeadamente no que diz respeito à proteção solar, rosácea, hidratação e limpeza.

4.5. Farmacovigilância

Segundo o Infarmed, a farmacovigilância é o conjunto de atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas medicamentosas (RAM) ou qualquer outro problema de saúde relacionado com os medicamentos e que, em defesa do utente, visa melhorar a segurança do medicamento.

A monitorização das RAM é bastante importante pois permite a deteção de reações adversas raras ou de aparecimento tardio que não conseguem ser detetadas na fase experimental do medicamento e o farmacêutico tem um papel importante na sua deteção pois é bastante provável que a farmácia seja o primeiro local a que o doente se dirija em caso de dúvida.

As notificações podem ser realizadas pelo próprio doente ou por um profissional de saúde, como o farmacêutico, ao Sistema Nacional de Farmacovigilância através de um formulário disponível no site do INFARMED.

4.6. Aconselhamento Farmacêutico

Durante o meu estágio deparei-me com várias situações em que tive de fazer aconselhamento farmacêutico e entre as quais destaco:

- Caso I

Um utente dirigiu-se à farmácia queixando-se de diarreia e afirmando que precisava de fazer uma viagem longa de carro na parte da tarde. Questionei o mesmo sobre a presença de vômitos, febre ou sangue nas fezes e, uma vez excluídos estes sintomas, optei por ceder Imodium Rapid[®] para solucionar o mais rapidamente possível a situação. Além disto aconselhei a reposição de fluídos e eletrólitos com Redrate[®] e cuidados alimentares como por exemplo não ingerir alimentos ricos em fibras.

- Caso II

Uma utente referiu estar a começar a ficar com dor de garganta e o pingo no nariz e queria algo para aliviar os sintomas. Após questionar sobre a existência de alguma patologia referiu que era asmática. Assim sendo optei por recomendar pastilhas Strepsils Mel e Limão[®] para chupar várias vezes ao dia e um comprimido de Telfast 120[®] uma vez por dia antes do jantar.

- Caso III

Uma utente dirigiu-se à farmácia para procurar uma solução para o facto de lhe estar a custar manter-se em pé no trabalho com a chegada dos dias de maior calor. Não tinha nenhuma patologia do sistema circulatório e referiu que no ano anterior lhe tinha acontecido o mesmo. Sugeriu a utilização de *collans* de descanso da marca LYCIAS® pois permitiram a escolha do tamanho adequado pela altura e peso. Para uma melhor ação de dentro para fora, recomentei, também, a toma diária de 2 comprimidos de Daflon® nestes meses de maior calor para reforçar as paredes das veias e, conseqüentemente, diminuir a sensação de pernas cansadas. Como medidas não farmacológicas sugeri no final do duche fazer jatos de água fria e elevar as pernas no final do dia.

5. Faturação e Receituário

Como já referi anteriormente, quando se faz a dispensa de um MSRM o utente paga uma parte do preço do medicamento e a restante parte é paga pela entidade que comparticipa e que, na maioria das vezes, é o Estado Português.

No final de cada mês realiza-se o fecho do receituário e que implica organizar as receitas em lotes de 30 consoante os diversos planos de comparticipação. Uma vez completo o lote é emitido o verbete de identificação do lote e que discrimina os valores de PVP dos medicamentos, com o respetivo valor cobrado ao utente e à entidade que comparticipa. Além do verbete, é emitida uma relação de resumo de lotes e a fatura, em duplicado, sendo que uma das folhas acompanha o receituário enquanto a outra permanece na farmácia.

O receituário pertencente ao regime geral de comparticipação é enviado para o Centro de Conferência de Faturas (CCF) enquanto que nas receitas com complementariedade este é enviado para a Associação Nacional das Farmácias (ANF) em envelopes adequados, até ao dia 10 do mês seguinte a que diz respeito o receituário.

A desmaterialização das receitas possibilita o envio do receituário também sob a forma desmaterializada, o que simplifica todo este processo.

Quando são detetados erros nas receitas, por parte do CCF, estas são devolvidas à farmácia acompanhadas da justificação para a sua não comparticipação, possibilitando a sua correção e envio no mês seguinte.

6. Serviços Farmacêuticos Prestados

O regime jurídico das farmácias prevê que estas possam prestar serviços farmacêuticos e outros serviços de saúde e promoção do bem-estar da população.

6.1. Avaliação dos Parâmetros Bioquímicos

A farmácia São Miguel possibilita a realização de testes bioquímicos como a medição do colesterol, glicémia e triglicéridos, estando devidamente afixados os serviços prestados bem como o seu preço, como já referido anteriormente. A realização destes testes permite ao utente fazer um *check-up* rápido do seu estado de saúde bem como monitorizar os resultados terapêuticos da medicação habitual.

É preferível que estas medições ocorram com o utente em jejum e, por sua vez, o farmacêutico deve garantir a sua própria segurança e a do utente, pois estão em causa amostras biológicas, utilizando para tal luvas e material de limpeza e desinfeção adequados.

6.2. Avaliação da Tensão Arterial

A hipertensão arterial é um problema de saúde bastante importante dado que é o principal fator de risco para doença cardiovascular e uma das principais causas de mortalidade a nível mundial. Esta não só tem impacto na qualidade de vida dos doentes como também apresenta elevados custos para o Serviço Nacional de Saúde (SNS).

A medição da tensão arterial, na farmácia São Miguel é bastante simples, sendo realizada num medidor de braço.

Durante o meu estágio, os doentes que pretenderam medir a tensão arterial enquadraram estes dois tipos:

- a) Utentes que apenas pretendem fazer uma medição pontual por não se estarem a sentir nas melhores condições;
- b) Utentes que fazem regularmente a monitorização da tensão arterial para avaliar a eficácia da terapêutica.

Em qualquer um dos casos, o farmacêutico deve realizar um aconselhamento adequado com vista à implementação de uma dieta alimentar equilibrada, atividade física adequada, evitar situações de *stress* e moderar o consumo de bebidas alcoólicas. Mais especificamente a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a diminuição da ingestão de sal (< 5 g por

dia) e o aumento da ingestão de potássio (sopa de hortícolas), salvaguardando as situações de doença renal crónica ou de uso de diuréticos poupadores de potássio.

6.3. Valormed®

A Valormed® tem como sua responsabilidade a gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso, resultando da colaboração entre a indústria farmacêutica, distribuidores e farmácias. Qualquer cidadão pode entregar na farmácia São Miguel as embalagens de medicamentos, incluindo as de medicamentos veterinários, com ou sem resíduos, que estas são colocados num contentor específico, estando já bastante enraizada esta prática.

7. Análise SWOT

7.1. Pontos Fortes

- Aplicação dos conhecimentos teóricos adquiridos, especialmente, na unidade curricular de Intervenção Farmacêutica em Auto-cuidados de Saúde e Fitoterapia;
- Contacto com a realidade da futura profissão, apesar de já ter realizado um estágio de Verão, considero que consegui aprofundar as noções anteriores sendo este estágio um momento único de aprendizagem;
- Realização das atividades de *back-office* de forma autónoma nomeadamente: receção de encomendas, elaboração de encomendas, regularização de notas de devolução, controlo de prazos de validade, preparação de inventário e contagens físicas;
- Contacto com o público e aconselhamento farmacêutico: cada vez o público está mais exigente e informado e o farmacêutico precisa de estar preparado para lidar com a exigência que lhe é solicitada pelo público;
- Dispensa e controlo de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes sempre com a supervisão do orientador;
- Formação complementar dada pelos delegados de informação médica, bem como representantes de marcas, na farmácia;
- Visita às instalações do posto farmacêutico móvel.

7.2. Pontos Fracos

- Insegurança própria da inexperiência;
- Não tive possibilidade de realizar medicamentos manipulados;
- Dificuldade em associar o nome comercial ao princípio ativo;
- O reduzido movimento devido à existência de outras duas farmácias de mais fácil acessibilidade condicionou a minha prática no que diz respeito ao atendimento ao público.

7.3. Ameaças

- Considero que o plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas tem em falta uma unidade curricular virada de modo mais aprofundado para a gestão de uma farmácia;
- Ausência de estágios curriculares observacionais ao longo do curso;
- Conhecimento pouco profundo dos produtos de dermofarmácia e cosmética, lacuna que identifiquei não só no estágio como no plano curricular no curso;

- Considero que o número de horas de estágio é elevado, condicionando o tempo que se dispõe para a realização da tese de mestrado.

7.4. Oportunidades

- O facto do meu orientador ser o diretor técnico da farmácia possibilitou-me o contacto mais profundo com as funções da gestão nomeadamente o controlo de *stocks*, o processamento e fecho de receituário assim como a sua preparação para o envio às entidades competentes;
 - O contacto com os utentes, os delegados de informação médica e com os colegas também é uma vertente que o estágio permite explorar pois o espírito de equipa e a capacidade de lidar com conflitos são questões reais do dia a dia de qualquer profissional;
 - Por vezes, os erros possibilitam um momento de aprendizagem que é bastante importante e a compreensão por parte dos colegas também nos permite lidar melhor com a situação;
 - Os serviços prestados pela farmácia tendem a ser cada vez mais diferenciadores tendo o farmacêutico um papel bastante importante na sua implementação bem como na realização de atividades e o estágio permitiu-me ter esta noção;
 - Durante o estágio surgiu a oportunidade de fazer algumas horas na Farmácia Central do Sabugal o que me possibilitou conhecer outras dinâmicas de trabalho como por exemplo a implementação da filosofia *Kaizen*, da qual fazem parte as reuniões *Kaizen* que se realizam no final do dia para que os trabalhadores tenham conhecimento dos aspetos que podem melhorar continuamente e que considero bastante vantajoso.

8. Conclusão

O estágio curricular permitiu-me o contacto com o dia a dia do farmacêutico em farmácia comunitária e a realização de tarefas de forma autónoma, o que contribuiu para a minha formação enquanto futuro farmacêutico.

O papel do farmacêutico vai muito além de dispensador de embalagens de medicamentos e/ou de produtos cosméticos mas estas tarefas, em particular, exigem uma atualização de conhecimentos constante.

O contacto com o público e com os delegados de informação médica foi uma mais valia para o desenvolvimento das minhas competências tanto profissionais como pessoais.

Enquanto estagiário cometi alguns erros inerentes ao processo de aprendizagem durante o decorrer do estágio com os quais aprendi devido à supervisão do meu monitor que sempre esteve disponível para esclarecer qualquer dúvida.

De uma forma geral faço um balanço bastante positivo desta experiência, reconhecendo que ainda tenho muito que aprender.

9. Bibliografia

1. Decreto-Lei n.º 307/2007. Diário da República, 1ª série – N.º168 de 31 de Agosto de 2007.
2. Decreto-Lei n.º171/2012. Diário da República, 1ª série N.º148 de 1 de Agosto de 2012.
3. ADMINITRAÇÃO CENTRAL DO SISTEMA DE SAÚDE,IP (2017). Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS. Lisboa [Acedido a 15 de abril de 2018]. Disponível na Internet em: <https://www.ccf.min-saude.pt/portal/page/portal/publico>
4. ADMINITRAÇÃO CENTRAL DO SISTEMA DE SAÚDE,I.P. e INFARMED,I.P. (2018). Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Versão 5.0. Lisboa.
5. Decreto-Lei n.º 171/2012. Diário da República, 1ª série – N.º148 de 1 de Agosto de 2012.
6. Decreto-Lei n.º 7/2017. Diário da República, 1ª série – N.º44 de 2 de março de 2017.
7. Ordem dos Farmacêuticos - Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. Lisboa: OF, 2009.
8. INFARMED – Farmacovigilância [Acedido a 10 de junho de 2018]. Disponível na Internet em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_farmacovigilancia.
9. VALORMED – Quem somos [Acedido a 10 de junho de 2018]. Disponível na Internet em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
10. Decreto-Lei n.º 189/2008. Diário da República, 1ª série – N.º185 de 24 de Setembro de 2008.
11. Deliberação n.º 1857/2013. Diário da República, 2ª série – N.º199 de 15 de Outubro de 2013.
12. Portaria n.º 97/2018. Diário da República, 1ª série – N.º69 de 9 de Abril de 2018.
13. Direção-Geral da Saúde – A importância do potássio e da alimentação na regulação da pressão arterial. Maio 2018.