



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Rafaela Pinto dos Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Doença Hepática Alcoólica: Patogénese e Opções Terapêuticas”, referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob orientação do Dr. José Almeida Sousa, da Eng. Olga Santos e da Professora Doutora Bárbara Rocha, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022

Rafaela Pinto dos Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Doença Hepática Alcoólica: Patogénese e Opções Terapêuticas”, referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob orientação do Dr. José Almeida Sousa, da Eng. Olga Santos e da Professora Doutora Bárbara Rocha, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

Eu, Rafaela Pinto Dos Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2017254880, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Doença Hepática Alcoólica: Patogénese e Opções 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, 1 de setembro de 2022.

Rafaela Pinto dos Santos

(Rafaela Pinto dos Santos)

## Agradecimentos

Seguramente, este projeto não teria sido possível sem o apoio de todas as pessoas que me ajudaram a cumprir os meus objetivos e que acompanharam todo o meu percurso ao longo destes cinco anos.

Em primeiro lugar, quero expressar a minha gratidão para com a minha família e amigos, sem eles nada disto era possível. Obrigada aos meus pais, por todos os sacrifícios, por sempre me apoiarem, por acreditarem e confiarem nas minhas decisões. Obrigada a toda a minha família e amigos pelo carinho, atenção e por terem sido incansáveis durante todo este percurso.

Quero agradecer, também, à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, docentes e não docentes, por todo o apoio, formação a nível académica e pessoal, e dedicação. O meu muito obrigada à Professora Doutora Bárbara Rocha por toda a orientação e trabalho incessável.

Não poderia deixar de prestar o meu reconhecimento à Farmácia Almeida Sousa e a toda a sua equipa incrível, pela interação, conselhos transmitidos e experiências que enriqueceram os meus conhecimentos.

Também quero gratular toda a equipa TILRAY por terem tornado o meu estágio numa experiência fantástica e bastante incentivadora, para o meu percurso futuro.

Em último e não menos importante, não podia deixar de agradecer a Coimbra, uma fantástica cidade de “sonho e tradição”.

Mais uma vez, os meus sinceros agradecimentos a todos. Levarei sempre comigo a cor roxa e a cidade de Coimbra, que me viu nascer, me faz emocionar e sempre me motivou a aprender.

# Índice

## Parte I- Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas .....	2
1- Introdução .....	3
2- Contextualização .....	3
3- Análise SWOT .....	4
3.1- Pontos Fortes .....	4
Localização da farmácia .....	4
Integração na equipa .....	4
Interação com a comunidade .....	4
Diversidade de tarefas .....	5
Proposta de trabalhos e atividades extra .....	5
3.2- Pontos Fracos .....	6
Associação dos nomes comerciais dos medicamentos à respetiva substância ativa .....	6
Aconselhamento de produtos de uso veterinário, de dermocosmética e de suplementos .....	6
Preparação de medicamentos manipulados .....	6
3.3- Oportunidades .....	7
Pandemia COVID-19 .....	7
PemProxi – C.H.U.C. ....	7
Controlo de Psicotrópicos e Estupefacientes .....	8
3.4- Ameaças .....	8
Medicamentos Esgotados .....	8
Venda de medicamentos não sujeitos a receita médica fora das farmácias .....	8
4- Casos Práticos .....	10
5- Considerações Finais .....	15
6- Bibliografia .....	16
7- Anexo .....	18

## Parte II- Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas .....	22
1- Introdução .....	23
2- Contextualização .....	23
2.1- Tilray .....	23
2.2- Fitocannabinóides .....	24
2.3- Controlo de qualidade da planta <i>Cannabis sativa</i> .....	24
2.3.1- Identificação e quantificação de canabinóides - Teste de doseamento .....	25
2.3.2- Identificação e quantificação de metais pesados .....	25
2.3.3- Identificação e quantificação de aflatoxinas e ocratoxinas .....	25
2.3.4- Análise de matérias estranhas ( <i>Foreign matter</i> ) na flor de canábis .....	25
2.3.5- Determinação de conteúdo em água (Titulação de <i>Karl Fischer</i> ) .....	26
2.3.6- Perda por secagem ( <i>Moisture analyzer</i> ) .....	26
2.3.7- Análise de Densidade .....	26
3- Análise SWOT .....	26

3.1- Pontos Fortes.....	26
Indústria com um produto diferente.....	26
Diversidade de tarefas .....	27
Equipa multidisciplinar.....	27
Contacto com outros setores da empresa.....	27
3.2- Pontos Fracos.....	28
Pouco tempo de estágio de indústria farmacêutica comparativamente ao de farmácia comunitária .....	28
Trabalhar apenas com três gamas de produto .....	28
3.3- Oportunidades.....	28
Indústria com poucos profissionais com experiência neste tipo produto .....	28
3.4- Ameaças.....	29
Legalização da planta de canábis .....	29
4- Considerações Finais.....	30
5- Bibliografia .....	31

### **Parte III- Monografia: “Doença Hepática Alcoólica: Patogénese e Opções Terapêuticas”**

Lista de Abreviaturas .....	34
Resumo .....	36
Abstract .....	37
1- Introdução.....	38
2- Epidemiologia da Doença Hepática Alcoólica .....	39
3- Fisiopatologia da Doença Hepática Alcoólica.....	42
4- Esteatose Hepática Alcoólica .....	44
5- Esteato-hepatite Alcoólica .....	48
6- Fibrose Alcoólica .....	51
7- Carcinoma Hepatocelular .....	53
8- Semiologia da Doença Hepática Alcoólica.....	53
Patologia do sistema nervoso central e neuropatias periféricas.....	54
Doenças cardiovasculares.....	55
Patologia pancreática .....	55
Patologia miopática.....	55
9- Opções terapêuticas para a Doença Hepática Alcoólica.....	56
Abstinência.....	56
Suporte Nutricional .....	56
Terapêutica farmacológica.....	57
Transplante de fígado.....	58
10- Considerações Finais .....	58
11- Bibliografia.....	59

# Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

**Farmácia Almeida Sousa**



Diretor técnico e orientador: Dr. José Almeida Sousa

1 2 9 0



UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

## Lista de Abreviaturas

ATP- *Adenosine triphosphate*/Adenosina trifosfato

C.H.U.C.- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

COVID-19- *Coronavirus Disease 2019*/Doença do *coronavírus* 2019

DCI- Denominação Comum Internacional

HMG-CoA- 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima

MICF- Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM-EF- Medicamento não sujeito a receita médica exclusivo de farmácia

PemProxi-C.H.U.C.- Programa de Entrega de Medicamentos de Proximidade do C.H.U.C.

PVF- Preço de Venda à Farmácia

PVP- Preço de Venda ao Público

SARS-CoV-2 - Síndrome respiratória aguda grave – *coronavírus* 2

SNS- Serviço Nacional de Saúde

SPF- *Sun Protection Factor*/Fator de Proteção Solar

SWOT- *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*/Pontos fortes, Pontos fracos, Oportunidades, Ameaças



## I - Introdução

O Estágio Curricular está integrado no plano de estudos do 2º semestre do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Foi-nos proposto a realização de um relatório de estágio de modo a refletirmos sobre os conhecimentos adquiridos durante o mesmo. O relatório pretende manifestar, de uma forma fundamentada, uma análise *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* (SWOT), que contempla os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*), a nível interno, as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*), a nível externo.

Esta é a etapa em que construímos a ponte entre os conhecimentos teóricos e os práticos, que consolidámos durante os 4 anos e meio de curso. É de extrema importância o farmacêutico vincar a sua posição e afirmar-se na sociedade através do seu profissionalismo e da sua competência.

Este relatório é referente ao estágio de farmácia comunitária, teve a duração de 670 horas e 30 minutos, na Farmácia Almeida Sousa, Buarcos, Figueira da Foz, sob a Direção do Dr. José Almeida Sousa.

## 2- Contextualização

A Farmácia Almeida Sousa presta serviços à comunidade Figueirense desde 1978, encontrando-se atualmente em Buarcos, na Avenida Brasil, onde decorreu o estágio com início no dia 10 de janeiro de 2022 e término a 13 de abril de 2022, com total de 670 horas e 30 minutos.

O horário de funcionamento da Farmácia Almeida Sousa é relativamente alargado de modo a conseguir satisfazer toda a comunidade. Está aberta de Segunda-feira a Sábado, das 9h até às 21h. Sendo que realiza prestação de serviço num horário noturno extraordinário a cada 13 dias, rotativo entre as farmácias da Figueira da Foz. No período do Verão, nos meses julho e agosto, também está aberta aos Domingos.

A Farmácia Almeida Sousa é constituída por uma zona de atendimento, composta por 4 balcões com computadores ligados ao *software* Sifarma®, uma zona de *backoffice* composta por um computador e um local de armazenamento de medicamentos e de documentos, um gabinete de utente e um laboratório para a preparação de manipulados e preparações extemporâneas.

## 3- Análise SWOT

O acrónimo SWOT tem origem nos termos ingleses *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças). As forças e as fraquezas permitem uma análise interna, assim como as oportunidades e ameaças permitem uma análise externa. Esta é uma análise analítica e é uma excelente estratégia tanto para analisar o presente como para traçar objetivos para o futuro, de forma conseguir melhores resultados.

### 3.1- Pontos Fortes

#### **Localização da farmácia**

A Farmácia Almeida Sousa está localizada na Avenida do Brasil, em Buarcos, Figueira da Foz. É a única farmácia nesta Avenida, que é a mais conhecida da Figueira da Foz pois fica à beira-mar e é onde a comunidade passa muito tempo tanto para lazer como para a prática de exercício físico. Para além disso há um extenso leque de clínicas privadas e veterinárias, creches, lares, restaurantes e habitações em seu redor, o que gera ainda mais fluxo e afluência populacional. Este é um ponto forte uma vez que me deu a possibilidade de contactar com pessoas de diversas faixas etárias, desde classes mais jovens até aos mais idosos, que muitos destes estão polimedicados, e por essa razão necessitam de atenção redobrada. Além destes, também havia muitos utentes estrangeiros e turistas, o que me permitiu desenvolver diferentes línguas.

#### **Integração na equipa**

Todo o processo de aprendizagem foi facilitado por todo o trabalho em equipa presente na farmácia. Qualquer profissional estava sempre disposto a ensinar e a esclarecer qualquer dúvida que poderia existir, o que nunca me deixou desmotivar e de certa forma deu-me mais confiança, de modo a evoluir em todo o meu processo de aprendizagem. Ao longo do estágio senti-me como parte integrante da equipa tendo estado envolvida em decisões clínicas, intervenções farmacêuticas e gestão de conflitos. Além disto a constituição da equipa era heterogénea, desde Farmacêuticos (maioritariamente), Técnicos de Farmácia a Técnicos Auxiliares de Farmácia, o que faz com que existam diferentes formações, experiências de vida e pontos de vista.

#### **Interação com a comunidade**

No início do meu estágio, o atendimento ao balcão revelou-se um desafio superior às minhas expectativas, mas foi sem dúvida um passo muito importante para a minha formação. No decorrer do estágio foi possível o contato com os utentes com autonomia, mas com apoio sempre que necessário. A comunicação entre o farmacêutico e o utente é fundamental para

um bom atendimento, e é necessário criar uma boa ligação com o utente para que este se sinta verdadeiramente à vontade para com o farmacêutico para expor os seus problemas e dúvidas. A comunicação deve ser científica e profissional, mas de fácil compreensão. Empatia e compreensão são também duas chaves essenciais para a relação com o utente e fidelização do mesmo. Para além destes aspetos de carácter pessoal, existem também fatores técnicos que promovem o retorno dos utentes, nomeadamente a diversidade de serviços disponíveis. Na farmácia Almeida Sousa existe uma panóplia de serviços tais como acompanhamento farmacoterapêutico, medição de parâmetros bioquímicos, administração de vacinas e injetáveis, tratamento de feridas e substituição de pensos, testagem rápida ao antigénio causador da síndrome respiratória aguda grave – *coronavírus 2 (SARS-CoV-2)* e a integração no Programa de Entrega de Medicamentos de Proximidade do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (PemProxi-C.H.U.C.), sendo todos estes importantes para a fidelização do utente.

### **Diversidade de tarefas**

No decorrer do meu estágio realizei um pouco de tudo, o que me tornou uma profissional ainda mais completa. Desde o atendimento até ao *back office* tive oportunidade de fazer parte de todos os processos e de toda a dinâmica da farmácia. A realização de todas as tarefas fez também com que eu adquirisse mais competências. O contínuo atendimento ao balcão fez com que melhorasse o meu discurso e consolidasse toda a parte teórica aprendida no decorrer do curso. Deu-me também a oportunidade de aprender a trabalhar com o *software* Sifarma®, uma vez que pude dispensar diversas vezes tanto receitas eletrónicas, como semi-eletrónicas e manuais. Também aprendi todo o processo de dispensa de psicotrópicos, de medicamentos hospitalares e tudo o que engloba o cartão saúde (que permite a oferta de benefícios e vantagens ao utente, e deste modo fidelizar o utente), entre muitos outros processos. Já no *back office* tive oportunidade de fazer parte de diversas tarefas, sendo algumas destas reconhecer onde estavam arrumados os medicamentos, localizar onde estavam todos os documentos de apoio (nomeadamente o prontuário terapêutico e circulares), fazer devoluções, regularizações de notas de crédito, gestão *stocks* e identificar procedimentos e fichas técnicas de manipulados e preparar os mesmos. Tive ainda contacto com o processo de recolha de medicamentos fora do prazo, tendo o nome de VALORMED.

### **Proposta de trabalhos e atividades extra**

No decurso do meu estágio foi-me proposto a realização de um trabalho sobre medicamentos não sujeitos a receita médica exclusivos de farmácia (MNSRM-EF), foi apresentado através de tabela/resumo que está na seção Anexos deste mesmo relatório. A realização deste trabalho

extra foi de extrema importância, pois a venda destes medicamentos é uma das inúmeras valências que diferencia as farmácias dos restantes. Este trabalho foi muito enriquecedor para o meu estágio e para a minha aquisição de conhecimentos, pois é o que diferencia os produtos vendidos nas farmácias das restantes superfícies. Ao ter conhecimentos mais aprofundados destes, o aconselhamento no atendimento flui mais facilmente. Após a realização do trabalho, este foi apresentado, avaliado e colocado no *back office* da farmácia para melhor acessibilidade de informação, sempre que necessário.

### **3.2- Pontos Fracos**

#### **Associação dos nomes comerciais dos medicamentos à respetiva substância ativa**

Na fase inicial do estágio, senti grande dificuldade em associar os nomes comerciais dos medicamentos à respetiva substância ativa, pois no decorrer do curso estamos habituados a falar, identificar e estudar por princípios ativos e não por nomes comerciais. Apesar da prescrição ser feita por Denominação Comum Internacional (DCI) muitas das vezes os utentes só conhecem os medicamentos por nome comercial e mesmo esses nomes por vezes não os pronunciam bem, o que me dificulta ainda mais o atendimento.

#### **Aconselhamento de produtos de uso veterinário, de dermocosmética e de suplementos**

As áreas da cosmética, da veterinária e a dos suplementos alimentares foram as áreas que senti mais dificuldade no atendimento. O facto de a farmácia ter dimensões grandes faz com que haja contacto com inúmeras marcas, nomeadamente nas áreas já referidas. Apesar de ser uma mais-valia e de ter tido no decorrer do curso disciplinas relacionadas, foram as áreas onde senti menos confiança no aconselhamento. Considero que foi um grande desafio e que foram nessas mesmas áreas que aumentei mais os meus conhecimentos.

#### **Preparação de medicamentos manipulados**

Apesar de ter preparado uma pomada de enxofre a 7%, considero um ponto fraco porque não tive possibilidade de aprender muito nessa área. O número de pedidos de preparação de manipulados é muito reduzido, devido à constante industrialização e comercialização das fórmulas de manipulação, e por isso muitas das vezes nem é financeiramente viável para a farmácia comprar as matérias prima para preparação dos mesmos. No caso da farmácia onde realizei o meu estágio a maioria das preparações de manipulados eram realizadas na Farmácia Couto - Silva e Prata, em Vila Nova de Gaia, e só depois enviadas para a Farmácia Almeida Sousa.

### **3.3- Oportunidades**

#### **Pandemia COVID-19**

O vírus SARS-CoV-2 provoca uma doença respiratória com sintomas variáveis de pessoa para pessoa. No decorrer do meu estágio deparei-me com inúmeras situações relacionadas com a pandemia que estamos a atravessar. A farmácia onde estagiei aderiu à realização de teste rápidos de deteção de antigénio SARS-CoV-2 comparticipados pelo estado e por isso havia grande afluência populacional. As pessoas queriam realizar testes por terem tido contactos com casos positivos ou por terem sintomas e o farmacêutico tinha que saber explicar e informar a população sobre o resultado do teste, regras, dias de isolamento e contactos úteis (Linha Saúde 24- 808 24 24 24). Todo o processo de testagem é mais uma evidência da importância do farmacêutico perante a população e permitiu-me estar constantemente atualizada sobre todas as normas da direção geral de saúde. A realização destes testes comparticipados pelo estado na farmácia tem todo um processo complexo. Primeiro temos de verificar no *software* Sifarma® se o utente é elegível para a realização do teste e o utente tem de preencher e assinar tanto o papel de “compromisso de honra” como o de “consentimento informado e declaração de compromisso”. De seguida o farmacêutico executa todo o procedimento de recolha da amostra nasofaríngea e após 20 minutos o farmacêutico já consegue ver o resultado. Faz o registo no SINAVE através do *software* Sifarma® para depois imprimir e dar o comprovativo do resultado ao utente. No final do mês os “compromissos de honra” são enviados para faturação ao serviço nacional de saúde (SNS) e o “consentimento informado e declaração de compromisso” arquivado na farmácia. Todo este procedimento anteriormente referido a meu ver foi uma oportunidade, consegui acompanhar e perceber todo este processo interessante que envolve a realização de testes rápidos de antigénio SARS-CoV-2 nas farmácias.

#### **PemProxi – C.H.U.C.**

O PemProxi-C.H.U.C. é um programa com o objetivo de melhorar a acessibilidade de medicamentos de uso hospitalar cedidos gratuitamente pela farmácia hospitalar do C.H.U.C.. Estes medicamentos tanto podem ser levantados na farmácia hospitalar como numa farmácia comunitária escolhida pelo utente, quando este não tem capacidade e/ou meios para se deslocar até ao C.H.U.C.. Os utentes e a farmácia escolhida têm que preencher um formulário de adesão e posteriormente a farmácia hospitalar do C.H.U.C. envia a medicação por correio, devidamente embalada de modo a assegurar a confidencialidade do utente. Quando a medicação chega à farmácia verificamos se está tudo dentro dos conformes (nomeadamente números de lotes, datas de validade e quantidade cedida) e liga-se ao utente para vir levantar.

O ato da cedência dos medicamentos é feito no *software* Sifarma® clínico e consiste na identificação do utente, no registo da medicação e na verificação de novos sintomas ou efeitos adversos. Todo o contato com este tipo de cedência, trouxe-me a oportunidade de aprendizagem dos procedimentos a efetuar e do controlo a que estão sujeitos, assim como de contactar com outras moléculas não comercializadas no “canal” farmácia. Apesar da Farmácia Almeida Sousa apenas ter parceria com a farmácia hospitalar do C.H.U.C., pois só tem utentes a ser seguidos com este tipo de programa no C.H.U.C., poderia também ter com outras farmácias hospitalares de todo o país.

### **Controlo de Psicotrópicos e Estupefacientes**

A cedência de medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes tem também uma legislação especial e por isso está sujeita a um procedimento diferente dos restantes medicamentos. Numa fase inicial da dispensa temos que recolher os dados do adquirente (nome completo, data de nascimento, morada, número de cartão de cidadão e validade) e do utente que a toma, assim como do médico prescritor. Após a cedência, é emitido um documento de psicotrópicos que resume toda a informação da venda, que deve ser arquivado na farmácia por um prazo de 3 anos. No caso de ser receita manual, deve tirar-se uma cópia da mesma e juntar ao documento de cedência. Todos os meses é enviado uma lista de saídas e uma cópia das receitas manuais, e anualmente um balanço de entradas e saídas de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes digitalizados ao Infarmed por via *e-mail*. A cedência de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes também permitiu que o meu estágio fosse mais enriquecedor.

### **3.4- Ameaças**

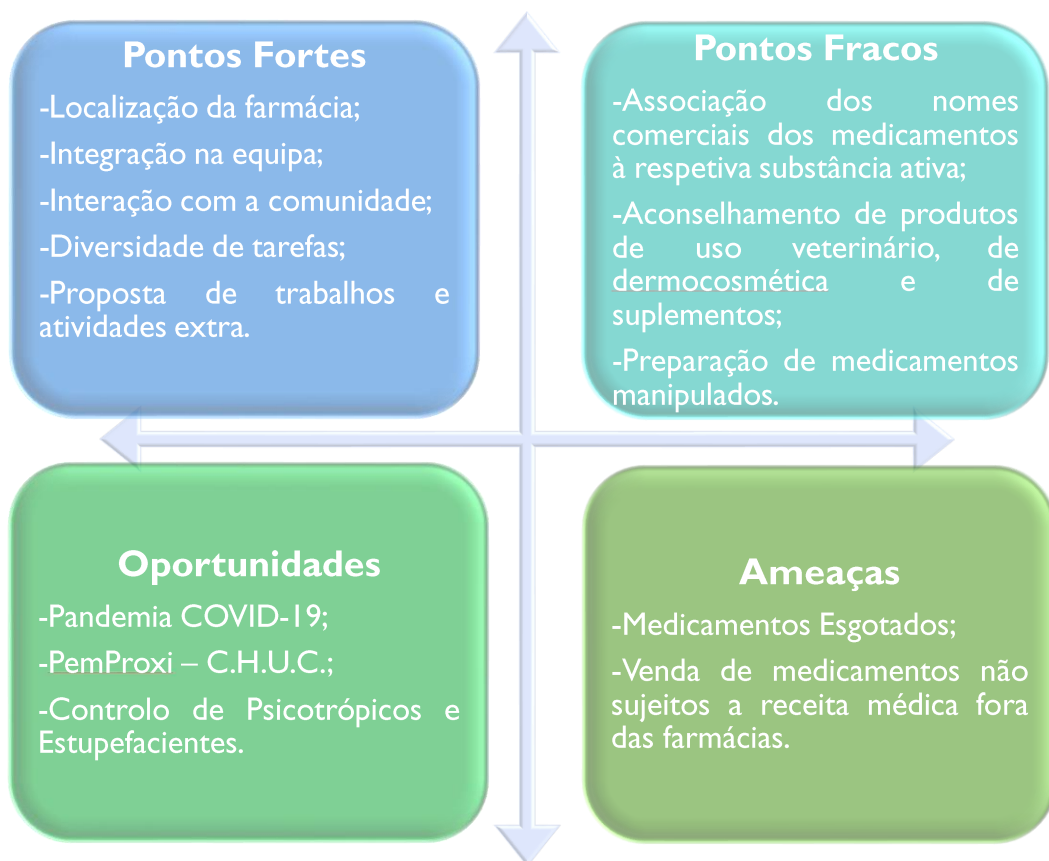
#### **Medicamentos Esgotados**

O facto de existir certos medicamentos esgotados (Aldactone®, Plenvu®, Calcitab®, entre outros) faz com que muitas das vezes resulte na insatisfação por parte dos utentes. Apesar de ser uma situação que a farmácia não consegue contornar, pois é uma questão externa, alguns dos utentes não compreendem e de certa forma passa uma imagem negativa da farmácia e do atendimento do farmacêutico. Considerei uma ameaça devido ao descontentamento transmitido por parte do utente, o que de certa forma me dava como estagiária menos confiança no atendimento sempre que esta situação acontecia.

#### **Venda de medicamentos não sujeitos a receita médica fora das farmácias**

Os grandes concorrentes das farmácias são os locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica, pois conseguem vender os mesmos medicamentos a PVP mais competitivo. Deste modo criam uma concorrência desleal e agravam a viabilidade económica das farmácias

portuguesas. É cada vez mais importante que o atendimento na farmácia seja mais diferenciado e de extrema qualidade, para que o utente se sinta mais seguro e confiante em comprar nas farmácias. Outro facto importante que diferencia as farmácias é a venda dos MNSRM-EF, pois essas grandes superfícies não os conseguem adquirir, e foi esse um dos grandes motivos para a realização do meu trabalho extra que está representado na secção Anexos. Considerei este ponto como ameaça, pois em muitos atendimentos os utentes perguntavam o preço dos produtos/medicamentos (nomeadamente na área da cosmética) antes de comprar e faziam muitas comparações, não reconhecendo o conhecimento do farmacêutico (que explicava e dava ao utente um conhecimento mais aprofundado e científico). Senti nestes momentos a profissão a ser desvalorizada, o que me deixou bastante desmotivada.



**Figura I -** Esquema resumo da análise SWOT.

## 4- Casos Práticos

### Caso Prático I

Uma senhora, cliente habitual, dirige-se à farmácia, com idade entre os 30 e os 35 anos, com desejo de deixar de fumar pois queria muito ser mãe. Fuma há cerca de 12 anos, mas sabe que é prejudicial para o bebé se continuar a fumar, o que a deixa bastante preocupada e nervosa. Dirigiu-se à farmácia com intuito de o farmacêutico a conseguir ajudar. Estes tipos de acompanhamentos não são habituais na Farmácia Almeida Sousa, mas como a senhora era cliente habitual e eu estava a realizar um trabalho extra estágio em que a molécula citisiniclina fazia parte, sendo o Dextazin<sup>®</sup> um MNSRM-EF, pedi autorização ao Diretor Técnico para acompanhar esta utente, porque sentia que iria enriquecer muito o meu estágio. Pedi à senhora para voltar no dia seguinte, para ter tempo de preparar tudo, e assim aconteceu. Quando a senhora chegou no dia seguinte reunimos no gabinete do utente. A primeira questão efetuada foi se tinha algum problema de saúde, a resposta obtida foi que não. Na primeira parte do aconselhamento avaliou-se o seu grau de dependência através do teste de Fagerström, onde atingiu o número 7 correspondente a um grau de dependência alta. Respondeu que fumava o seu primeiro cigarro mais ou menos 45 minutos após acordar e que era para ela essencial fumar esse cigarro logo pela manhã (1 ponto + 1 ponto), que era difícil não fumar em locais onde é proibido (1 ponto), que na totalidade fumava em média 25 cigarros por dia (2 pontos), que fumava mais da parte da manhã (1 ponto) e até quando está doente (1 ponto) (Infarmed). De seguida foi também avaliado o seu grau de motivação através do teste de Richmond, onde atingiu o número 10, a pontuação máxima. Sendo que respondeu que gostava de deixar de fumar se o pudesse fazer com facilidade, tinha muito interesse em deixar de fumar, queria deixar de ser fumador dentro das próximas duas semanas e gostava de ser ex-fumadora nos próximos 6 meses (Ministério Da Saúde).

Após a avaliação procedeu-se à realização do plano terapêutico. Combinou-se com a senhora que no dia seguinte iria iniciar a terapêutica de 25 dias através de comprimidos com 1,5 mg de citisiniclina (Infarmed). Esta compete com a nicotina pelos mesmos recetores tendo uma ligação mais fraca e deste modo desloca gradualmente a nicotina (Infarmed). Foi referido os 15 passos para deixar de fumar, tais como conhecer melhor os seus próprios hábitos tabágicos e anunciar aos amigos, familiares e colegas de trabalho que a partir da data escolhida não irá voltar a fumar (Infarmed). Foi também alertada dos sintomas de abstinência com intuito de reconhecer mais facilmente e lidar melhor com eles, que podem durar dias ou até mesmo semanas. E no máximo até ao 5º dia de tratamento o consumo de tabaco deve ser interrompido e caso haja falhas e haja consumo de tabaco deve ser descontinuado e só deverá



ser iniciado novamente após 2 a 3 meses. O tratamento consiste em 5 fases. Do 1º dia ao 3º dia teria de tomar um comprimido a cada 2 horas, no máximo seis comprimidos por dia. Do 4º dia ao 12º dia teria de tomar um comprimido a cada 2,5 horas, no máximo cinco comprimidos por dia. Do 13º dia ao 16º dia teria de tomar um comprimido a cada 3 horas, no máximo quatro comprimidos por dia. Do 17º dia ao 20º dia teria de tomar um comprimido a cada 5 horas, no máximo três comprimidos por dia. Do 21º dia ao 25º dia teria de tomar no máximo dois comprimidos por dia (Infarmed). Ficou acordado com a senhora vir todas as semanas à nossa farmácia com intuito de avaliar, incentivar e fazer todo o acompanhamento farmacoterapêutico. Após a conclusão do tratamento, a senhora fez uma visita à farmácia e estava bastante satisfeita com o resultado, tinha deixado de fumar, o que já tinha tentado bastantes vezes e nunca tinha conseguido. Referiu também que agora sentiu-se realmente feliz e segura para conseguir ter o seu bebé.

## **Caso Prático 2**

Um senhor, na casa dos 40 anos, dirigiu-se à farmácia e pediu algo para as suas hemorroidas que pioraram durante o dia anterior. Queixou-se com ardor, dor e prurido. Inicialmente foi reforçado a ideia de todas as medidas não farmacológicas que deve ter, nomeadamente usar sacos de gelo sempre que sinta mais ardor ou dor, ter uma dieta rica em fibras para promover o bom funcionamento do trânsito intestinal, fazer exercício físico, evitar certos alimentos tais como o café, gorduras e comidas picantes. Posteriormente foi-lhe indicado Betadine® Espuma cutânea, iodopovidona, sabão antisséptico não irritante para a pele, para a sua higiene diária, efetuando banhos de assento de água fria várias vezes ao dia, e sempre que evacue (em substituição do papel higiénico) (RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO Betadine 40mg/ml espuma cutânea). Também lhe foi aconselhado a pomada retal Faktu® para tratamento local que deverá ser aplicada sobre as lesões 2-3 vezes por dia (Infarmed). Faktu® tem na sua composição policresuleno, que coagula as proteínas sanguíneas e deste modo origina a contração dos pequenos vasos sanguíneos para além de estimular a cicatrização, promover a reepitelização e ter efeito antisséptico (Infarmed). Também é constituído por cinchocaína, um anestésico local, para aliviar a dor e o prurido (Infarmed). Foi também aconselhado o Daflon 1000®, nos 4 primeiros dias 1 comprimido 3 vezes ao dia, nos 3 dias seguintes 1 comprimido 2 vezes ao dia e nos seguintes dias 1 comprimido por dia (com intuito de tratamento de manutenção), que contém bioflavonóides que fazem diminuir a distensibilidade venosa, reduzem a estase venosa, normalizam a permeabilidade capilar e reforçam a resistência capilar (Home - Daflon). Foi também dito ao senhor que em caso de sangue nas fezes ou em caso de os sintomas piorarem deverá dirigir-se ao médico.

### **Caso Prático 3**

Uma jovem, entre os 20 anos e os 30 anos, dirigiu-se à farmácia com queixas de ardor e comichão no seu lábio inferior e já apresentava várias bolhas relativamente grandes nesse local. Perguntou-se se já tinha aquelas bolhas há muito tempo, respondeu que começou há cerca de uma semana e que lhe parecia estar também a começar outra bolha no nariz. Foi-lhe explicado que provavelmente era uma infeção de vírus *herpes simplex* e que inicialmente teria começado no lábio e depois alastrou-se até ao nariz, pois o uso de máscara pode ser prejudicial nestes casos. A máscara cria um ambiente húmido e quente que proporciona o desenvolvimento e propagação do vírus que se pode espalhar por toda a face. Foi também alertado para ter cuidado com o contacto com outras pessoas, evitar tocar nas áreas das lesões devido a haver grande possibilidade de contágio. Foi-lhe indicado para evitar alimentos ácidos e colocar o creme Zovirax<sup>®</sup> 50mg/g, composto por aciclovir, devendo ser aplicado nas lesões cinco vezes por dia a intervalos aproximados de 4 horas, o mais cedo possível (RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO Zovirax 50 mg/g Creme). O aciclovir irá inibir e é substrato da DNA polimerase do vírus e deste modo não haverá síntese de DNA viral, aliviando os sintomas e facilitando a cicatrização (Samies and James, 2020). Para além do creme também foi aconselhado Photoderm-Photerpès com fator de proteção solar 50+, Photoderm-Photerpès SPF 50+<sup>®</sup>, para evitar a reativação do vírus, hidratar e proteger da radiação solar. Este tem na sua composição ácido glicirrízico essencial para o combate eficaz da reativação do vírus (Bioderma Portugal | Photerpès Stick SPF 50+).

### **Caso Prático 4**

Dirigiu-se à farmácia uma mãe bastante preocupada acompanhada pelo seu filho de 10 anos. Este tinha tosse com expetoração, dor de garganta e febre. Inicialmente perguntou-se há quando tempo tinha febre e os restantes sintomas, a mãe referiu que começaram há cerca de dois dias. Em primeiro lugar realizou-se um teste rápido de antigénio SARS-CoV-2, pois tínhamos esse serviço na farmácia, o resultado foi negativo. Em segundo lugar mencionou-se medidas não farmacológicas desde ingestão de bastante água, monitorizar a febre e aconselhou-se muito descanso. Em terceiro lugar questionou-se se a criança tinha algum problema de saúde como asma, diabetes ou problemas cardíacos, ao qual a resposta foi que não. Aconselhou-se intervalar o xarope Ben-u-ron<sup>®</sup> 40 mg/ml e o xarope Brufen<sup>®</sup> sem Açúcar 20 mg/ml, de modo a evitar picos de febre, sendo que cada um a toma deverá ser de oito em oito horas e que deveria haver intervalo de quatro horas entre cada um dos xaropes. Sendo o Ben-u-ron<sup>®</sup>, paracetamol, um antipirético e um analgésico, iria aliviar a febre e a dor (Infarmed). O Brufen<sup>®</sup>, ibuprofeno, sendo um anti-inflamatório não esteroide, iria ajudar na

inflamação da garganta, ao mesmo tempo que iria ajudar no controlo da dor e da febre (Infarmed). A toma do xarope Ben-u-ron<sup>®</sup> deve ser 22,5ml de oito em oito horas (Infarmed) e a toma do xarope Brufen<sup>®</sup> deve ser 18,75ml de oito em oito horas (Infarmed) ,sendo que a criança pesava 45 quilos (cálculos mencionados no seguimento). Por último também se aconselhou o xarope Benflux<sup>®</sup> 3 mg/ml para tratar a tosse com expetoração que apresentava, este é constituído por ambroxol que iria estimular a secreção brônquica, favorecendo a produção de muco mais fluido e sendo mais facilmente removido. Este deve ser tomado 7,5 ml, duas vezes ao dia (RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO Benflux 3mg/ml xarope).

Ben-u-ron <sup>®</sup> 40mg/ml – 60mg/Kg/dia	
60mg---1Kg	2700mg/3 tomas diárias=900mg
X-----45kg	900mg/40mg/ml=22,5ml
X=2700mg	

Brufen <sup>®</sup> 20mg/ml – 25mg/Kg/dia	
25mg---1Kg	1125mg/3 tomas diárias=375mg
X-----45Kg	375mg/20mg/ml=18,5ml
X=1125mg	

### Caso Prático 5

Uma senhora, na casa dos 50 anos, cliente habitual, foi ao seu médico de família e este mandou-a fazer análises. Perante os resultados receitou-lhe Zarator<sup>®</sup> de 10 mg, pois os seus níveis de colesterol estavam elevados. Dirigiu-se à farmácia, porque apesar de estar preocupada com seus valores altos de colesterol, sente que desde que começou a tomar a atorvastatina (Zarator<sup>®</sup>) tem tido muitas dores musculares e câibras (RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO Zarator). Pede outra opção terapêutica porque quer desistir da medicação receitada pelo médico. Numa fase inicial mencionou-se a importância da adesão à terapêutica e dos efeitos nefastos da hipercolesterolemia, e alertou-se para a frequência deste

sintoma na toma da atorvastatina. Depois foi referido medidas não farmacologias que devia adotar, tais como fazer uma dieta livre de gorduras e fazer caminhadas. No final do atendimento foi lhe aconselhado o BioActivo® Q10 Forte 100 mg, 1 cápsula por dia, que contém coenzima Q10 e vitamina B2, ambas contribuem para o metabolismo normal de produção de energia (BioActivo Q10 Forte 100 mg – Coenzima Q10 | Energia). É fundamental este suplemento porque a atorvastatina inibe a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG CoA redutase) e deste modo não há produção ácido mevalónico (precursor da coenzima Q10). A co-enzima Q10 é um transportador de eletrões na cadeia de transporte de eletrões mitocondrial, e a sua redução atenua a capacidade de fosforilação oxidativa nas mitocôndrias do musculo esquelético, levando à diminuição da produção de adenosina trifosfato (ATP), o que origina dores musculares e câibras (Hargreaves *et al.*, 2012), (Hargreaves, Heaton and Mantle, 2020). E também lhe foi aconselhado Magnesona® 1500 mg/10 ml, solução oral, 2 a 3 ampolas por dia, que contém pidolato de magnésio para prevenção e alívio de queixas de faltas de magnésio, nomeadamente câibras e fadiga (RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO Magnesona, 1500 mg/10 ml, solução oral). O magnésio diminui a excitabilidade neuromuscular, diminuindo assim a transmissão neuromuscular, prevenindo a origem de câibras (Garrison *et al.*, 2012). Posteriormente dirigiu-se à farmácia muito satisfeita com os resultados obtidos, já não sentia nenhuma dor muscular e o seu colesterol estava controlado (sendo que nunca chegou a abandonar a terapêutica).

### **Caso Prático 6**

Um senhor, entre os 60 e os 70 anos, dirigiu-se à farmácia com queixas de tonturas essencialmente depois de almoço. Mediu-se a tensão arterial e esta estava relativamente baixa. Verificou-se o que habitualmente este utente tomava, visto que era cliente habitual e tinha ficha na nossa farmácia, e chegou-se à conclusão que estava a tomar Triatec® de 5mg (sendo o seu princípio ativo o ramipril). O metabolito ativo do pró-fármaco Triatec®, o ramiprilato, é inibidor da enzima da conversão da angiotensina, isto é, há diminuição da conversão da angiotensina I na substância vasoconstritora ativa angiotensina II, originando vasodilatação (RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO Triatec). Sugeriu-se fazer uma medição na farmácia da tensão arterial durante quinze dias, todos os dias, a diferentes horas do dia. Estes resultados foram sendo anotados num cartão de registo onde se colocou pressão sistólica, pressão diastólica, pulsação, hora e dia. Conclui-se que a medicação poderia estar a ser excessiva e que o melhor era ir ter com o seu médico para este avaliar se era necessário reduzir a dose. Mencionou-se medidas não farmacológicas caso se sentisse com tonturas até à consulta, tais como colocar uma pedrinha de sal debaixo da língua e beber café depois de

almoço que era a altura onde se sentia mais fraco. Este senhor passado uma semana voltou novamente à farmácia, já com uma nova receita que continha Triatec<sup>®</sup> de 2,5 mg e mostrou-se muito satisfeito com a intervenção que foi feita, tanto pela indicação relacionada com a medicação como pelas medidas não farmacológicas que o ajudaram bastante a controlar as tonturas até conseguir consulta no seu médico. Posteriormente sugeriu-se para na semana seguinte voltar à farmácia para saber como se estava a sentir com a nova dosagem da medicação e medir a tensão arterial. Na semana seguinte voltou, sentia-se bastante satisfeito com a medicação pois não sentiu mais tonturas e a sua tensão arterial estava dentro dos parâmetros normais.

## 5- Considerações Finais

A Farmácia Comunitária é, sem dúvida, um local de aprendizagem constante, onde todos os dias deparamo-nos com inúmeros novos desafios. Este estágio foi fundamental para crescer tanto a nível pessoal como profissional, com todos os seus pontos fracos, pontos fortes, oportunidades e ameaças. Além dos conhecimentos científicos e técnicos, foi também instruído o espírito de trabalho em equipa com o objetivo de atingir melhores resultados.

Obrigada mais uma vez a toda a equipa da Farmácia Almeida Sousa que foram sem dúvida o ponto chave do meu estágio. As “pessoas” são aquilo que nos movimenta, e esta equipa executou da melhor maneira, acolhendo, respeitando, apoiando e incentivando.

## 6- Bibliografia

**BioActivo Q10 Forte 100 mg – Coenzima Q10 | Energia** - [Consult. 23 feb. 2022].

Disponível em: <https://www.pharmanord.pt/produtos/bio-quinone-q10-forte-100-mg>

**Bioderma Portugal | Photerpès Stick SPF 50+** - [Consult. 22 feb. 2022]. Disponível em:

<https://www.bioderma.pt/os-nossos-produtos/photoderm/photerpes-spf-50>

GARRISON, Scott R. *et al.* - Magnesium for skeletal muscle cramps. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, ISSN 1469-493X. 2012).

HARGREAVES, Iain; HEATON, Robert A.; MANTLE, David - Disorders of Human Coenzyme Q10 Metabolism: An Overview. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 21:18 (2020) 1–13.

HARGREAVES, Iain P. *et al.* - The Effect of HMG-CoA Reductase Inhibitors on Coenzyme Q10. **Drug Safety** 2005 28:8. ISSN 1179-1942. 28:8 (2012) 659–676.

**Home - Daflon** - [Consult. 22 feb. 2022]. Disponível em: <https://www.daflon.pt/>

INFARMED - **Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia (EF)** [Consult. 22 feb. 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Protocolo+Dispensa+EF+Citisiniclina+1%2C5mg+Comprimidos/e1a6a521-c621-c53a-0e73fa59b171591>

INFARMED - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO Faktu, 50 mg/g + 10 mg/g, pomada retal** [Consult. 24 feb. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

INFARMED - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO Paracetamol ben-u-ron 40 mg/ml xarope** [Consult. 24 feb. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

INFARMED - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO Brufen Sem Açúcar 20 mg/ml suspensão oral** [Consult. 24 feb. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

**Lista de DCI - MNSRM-EF - INFARMED, I.P.** - [Consult. 23 mar. 2022]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes\\_transferencia\\_titular\\_aim/lista\\_dci](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci)

MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Escala de Richmond-** [Consult. 22 feb. 2022]. Disponível em: <https://usf-camelias.min-saude.pt/PublishingImages/Escala%20de%20Richmond.pdf>

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO Zovirax 50 mg/g Creme** - [Consult. 3 mar. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO Benflux 3mg/ml xarope** - [Consult. 24 feb. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO Betadine 40mg/ml espuma cutânea** - [Consult. 24 feb. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO Magnesona, 1500 mg/10 ml, solução oral** - [Consult. 24 feb. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO Triatec** - [Consult. 24 feb. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO Zarator** - [Consult. 24 feb. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

SAMIES, Nicole L.; JAMES, Scott H. - Prevention and Treatment of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. **Antiviral research**. ISSN 18729096. 176:2020) 104721.

## 7- Anexos

MNSRM-EF (Lista de DCI - MNSRM-EF - INFARMED, I.P., [s.d.]

Classe farmacológica	Princípios ativos	Condições de dispensa	Recomendações de utilização	Precauções de utilização	Contraindicações comuns	Contraindicações específicas	Nomes Comerciais (exemplos)
AINEs	Dexetoprofeno (12,5 mg; 25 mg)	Tratamento sintomático da dor aguda leve/moderada. Idade ≥ a 18 anos.	Posologia: 12,5 mg/4-6h; 25 mg/ 8h. DMT*: 4 dias.	Pode ser tomado de estômago vazio; Deverá ser interrompido ao 1º sinal de HS*.		Histórico de reações fotoalérgicas ou de fototoxicidade.	Ketesse*
	Ibuprofeno (400 mg)	Tratamento da dor lig*/mod*, febre e sintomas de constipação/gripe. Idade > a 12 anos.	Posologia: 400 mg até 3 vezes ao dia. DMT*: 7 dias-dores; 4 dias-febre.	---	Gravidez e/ou amamentação; HS* à(s) substância(s) ativa(s), excipientes ou a outros AINEs*;		Brufen* Neurofene* Spidifen EF* Trifene*
	Ibuprofeno + Cafeína (400 mg + 100 mg)	Tratamento sintomático de curta duração de dor aguda/moderada. Idade > a 18 anos.	Posologia: 1 comprimido/6h. DMT*: 3 dias.	Evitar excesso de cafeína.	Problemas GI*/CV*/respiratórios /renais/ hepáticos graves;	Distúrbio congénito do metabolismo da porfirina.	Aspegic*
	Ibuprofeno + Paracetamol (150 mg + 500 mg)	Tratamento sintomático a curto prazo da dor lig*/mod*. Idade ≥ a 18 anos.	Posologia: 1-2 comprimido/6h. DMT*: 3 dias.	---	Distúrbios de coagulação; Uso em concomitância com outros AINEs*.	Toma simultânea de outros medicamentos contendo paracetamol.	Dolostop* Duo
	Picetoprofeno (18 mg/g creme; 20 mg/g SPC*)	Dor e inflamação lig*/mod* músculo-esquelética/reumática/pó s-traumática. Idade > a 14 anos.	Posologia: 1,5g-2g/3 vezes por dia (cr*); 1 a 2 pp*/3 vezes por dia. DMT*: 2 semanas.	É FS* e deve ser interrompido em caso de reação da pele.		---	Picalm* Zemalex*



<p><b>Analgésicos, antipiréticos e descongestionantes</b></p>	<p><b>Ácido Acetilsalicílico + Cloridrato de Pseudoefedrina (500 mg + 30 mg)</b></p>	<p>Tratamento sintomático da congestão nasal com dor e febre associada a constipação comum e/ou sintomas tipo gripe.</p> <p>Idade &gt; a 16 anos.</p>	<p>Posologia: 1-2 saquetas repetindo se necessário após 4-8h.</p> <p>DMT*: 3 dias.</p>	<p>O ácido acetilsalicílico reduz a excreção de ácido úrico, podendo provocar ataques de gota principalmente em doentes predispostos.</p>	<p>HS* a princípio(s) ativo(s) ou a um dos excipientes;</p> <p>Gravidez e/ou aleitamento;</p> <p>Problemas da tireóide/CV* / respiratórios/renais/hepáticos graves;</p>	<p>Administração com metotrexato.</p>	<p>Aspirina® Complex</p>
	<p><b>Ibuprofeno+Cloridrato de Pseudoefedrina (200 mg + 30 mg)</b></p>	<p>Tratamento sintomático da congestão nasal com cefaleia e/ou febre e/ou dores associadas a estados gripais ou constipações;</p> <p>Idade ≥ a 15 anos.</p>	<p>Posologia: 1-2 comprimidos, a cada 6 h.</p> <p>DMT*: 5 dias</p>	<p>---</p>	<p>Alterações hematopoiéticas;</p> <p>Distúrbio congénito do metabolismo da porfirina;</p> <p>Glaucoma.</p>	<p>Bisolgripal®</p>	
	<p><b>Paracetamol + Clo-ridrato de Pseudo-efedrina (500 mg + 30 mg)</b></p>	<p>Tratamento sintomático da congestão nasal associada aos sintomas de constipação e gripe.</p> <p>Idade &gt; a 15 anos.</p>	<p>Posologia: 1-2 comprimidos de 4-6 horas, 2 a 3 vezes por dia.</p> <p>DMT*: 3 dias.</p>	<p>Deve ser descontinuado ao 1º sinal de sinal de HS.</p>	<p>Diabetes;</p> <p>Administração com IMAO* / AD* tricíclicos;</p> <p>HBP*.</p>	<p>Não tomar com outros medicamentos que contenham paracetamol.</p>	<p>Sinutab® II</p>
	<p><b>Cetotifeno (0,25 mg/ml)</b></p>	<p>Tratamento preventivo e sintomático da conjuntivite alérgica.</p> <p>Idade ≥ a 3 anos.</p> <p>Nota: Gravidez (avaliar a necessidade de consulta médica antes de usar).</p>	<p>Posologia: 1 gota no(s) olho(s) afetado(s), 2 vezes por dia.</p> <p>DMT*: 7 dias.</p>	<p>Fechar os olhos durante 2/3 min pressionando o canto interno do olho;</p> <p>Limpar os olhos com soluções de lavagem ocular;</p> <p>Não usar lentes de contacto.</p>	<p>---</p>	<p>---</p>	<p>Zaditen®</p>
	<p><b>Cloridrato de Pseudoefedrina + Cloridrato de triprolidina (60 mg + 2,5 mg)</b></p>	<p>Tratamento sintomático a curto prazo de estados gripais e constipações e rinite alérgica ou vasomotora.</p> <p>Idade &gt; a 12 anos.</p>	<p>Posologia: 1 comprimido 3/4 vezes por dia.</p> <p>DMT*: 5 dias.</p>	<p>Podem provocar sonolência.</p>	<p>Gravidez e/ou aleitamento;</p> <p>Problemas hepáticos/renais.</p>	<p>Problemas da tireóide/CV*/respiratórios graves;</p> <p>Diabetes;</p> <p>Administração com IMAO*/AD* tricíclicos;</p> <p>HBP*.</p>	<p>Actifed®</p>
	<p><b>Loratadina (10 mg)</b></p>	<p>Tratamento sintomático da rinite alérgica e urticária crónica idiopática.</p> <p>Idade &gt; a 6 anos e peso &gt; a 30kg.</p>	<p>Posologia: 1 comprimido 1 vez por dia.</p>	<p>Deve ser interrompido pelo menos 48 h antes de testes cutâneos.</p>	<p>---</p>	<p>---</p>	<p>Clarifine®</p>

**Anti-histamínicos**

<b>Antiespasmódicos</b>	Floroglucinol + Simeticona (62,23 mg/133 mg)	Tratamento dos sintomas funcionais GI, de dispepsia funcional e do Síndrome do Intestino Irritável.  Idade ≥ a 18 anos.	Posologia: 2 cápsulas, 3 vezes ao dia, antes das refeições/quando houver dor.  DMT*: 10 dias.	---	Administração com analgésicos opióides;  Febre;  Perda de peso inexplicável;  Problemas GI*.	Normalat®
	Mebeverina (200 mg)	Tratamento dos sintomas funcionais gastrointestinais e tratamento sintomático do Síndrome do Intestino Irritável.  Idade ≥ a 10 anos.	Posologia: 1 cápsula, 2 vezes por dia.  DMT*: Depende do controle da sintomatologia.	Não utilizar quando há hemorragia rectal/sangue nas fezes.	Utilização recente de antibióticos;  Problemas GI*.	Duspatal Retard®
<b>Antibacteriano</b>	Ácido fusídico (20 mg/g-Cr/Pda)	Infecções da pele localizadas.  Idade > a 18 anos.	Posologia: 2/3 vezes por dia, mínimo de 8 dias.	Se a área infectada for grande, deve-se reencaminhar para o médico.	---	Fucidine®
<b>Preparação para verrugas, calos e condilomas</b>	Ácido salicílico + Fluorouracilo (100 mg/ml + 5 mg/ml)	Verrugas vulgares, juvenis planas, plantares e seborreicas.  Idade > a 18 anos.	Posologia: 2 a 3 vezes por dia.  DMT*: 6 semanas.	Em caso de sensação de queimadura deve suspender-se o tratamento;  Exposição solar deve ser cuidadosa.	Problemas renais/hepáticos/circulatórios;  Diabetes.	Verrumal® Verrucaire®
	Ulipristal (30 mg)	Contraceção de emergência até 120 h após relação sexual não protegida ou em caso de falha do MC*.  Mulheres em idade fértil.	Posologia: 1 comprimido de toma única.	Caso vomite até 3 h, deve repetir a toma;  Não se destina a uso de contraceção regular;  Usar método de barreira até à próxima menstruação.	Mulheres com asma grave a tomarem um glucocorticoide oral;  Problemas renais/hepáticos.	Ellaone®
<b>Medicamentos para tratar toxicodependência</b>	Citisinicina/Citisinga (1,5 mg)	Cessaçao tabágica e redução do desejo de nicotina.  Idade entre os 18 e os 65 anos.	Posologia: variável ao longo dos 25 dias de tratamento.	O consumo de tabaco deve ser interrompido no 5º dia no máximo;  Em caso de falha deve ser descontinuado e retomado após 2/3 meses.	Problemas CV*;  Medicamentos que contenham nicotina.	Dextazin®

**\*Lista de Abreviaturas:** AD- Antidepressivos; AINES- Anti-inflamatórios não esteroides; Cr- Creme; CV-Cardiovascular; DMT- Duração máxima de tratamento; FS-Fotosensibilidade; GI-Gastrointestinal; HBP- Hiperplasia benigna da próstata; HS- Hipersensibilidade; IMAO- Inibidores da monoamina oxidase; Lig- Ligeiro; MC- Método contraceptivo; Mod- Moderado; Pda- Pomada; PP- Propulsões; SPC- Solução para pulverização cutânea.

Parte II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

# Tilray® Medical Portugal

Sob orientação da Eng. Olga Santos

1 2 9 0



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

## Lista de Abreviaturas

CBD- Canabidiol

CBD-A- Ácido canabidiólico

CBG-A- Ácido canabigerólico

GMP- *Good Manufacturing Practices*/Boas Práticas de Fabrico

HPLC- *High Performance Liquid Chromatography*/Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

ICP-MS- *Inductively coupled plasma mass spectrometry*/Espectrometria de massa com plasma indutivo acoplado

IPC- *In-process control*/Controlo em processo

ISO- *International Organization for Standardization*/ Organização Internacional para Padronização

MCT oil- *Medium-chain triglycerides oil*/Óleo de triglicérides de cadeia média;

SEC- Sistema endocanabinóide

SWOT- *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*/Pontos fortes, Pontos fracos, Oportunidades, Ameaças

THC- Delta-9-tetrahydrocannabinol

THC-A- Ácido tetraidrocanabinólico

## I - Introdução

O estágio curricular está integrado no plano de estudos do 2º semestre do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. De acordo com o Artigo 44º, n.º2, da Diretiva 2013/55/EU, o período de desenvolvimento do estágio tem de ter no mínimo duração de 810 horas em farmácia comunitária (Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho). Podendo sempre adicionar um período de estágio noutra área farmacêutica a esta unidade curricular. Com um leque bastante variado de opções, tais como indústria farmacêutica, farmácia hospitalar, análises clínicas, entre muitas outras, decidi enveredar pela área da indústria farmacêutica. No decorrer do período de estágio foi-me proposto a realização de um relatório de estágio, sob a forma fundamentada de uma análise *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* (SWOT). Através desta análise SWOT pretendo salientar a minha análise crítica, dando ênfase aos pontos fortes e aos pontos fracos do estágio, ou seja, fazendo deste modo uma análise interna, tal como destacar as oportunidades e ameaças sentidas, permitindo assim fazer uma análise externa.

## 2- Contextualização

### 2.1- Tilray

O meu segundo período de estágio, no âmbito da indústria farmacêutica, teve início a 2 de maio de 2022 e término a 29 de julho de 2022, sendo realizado na empresa Tilray, localizada em Cantanhede, distrito de Coimbra.

A Tilray é uma empresa farmacêutica de origem canadiana e foi a primeira a exportar legalmente produtos medicinais a partir da planta de canábis desde a América do Norte até à Europa. É considerada a pioneira global de preparações e substâncias à base da planta de canábis para fins medicinais e iniciou o fabrico dos seus produtos em Cantanhede, em 2017. Esta empresa está envolvida em diversos projetos de investigação, tendo como principal objetivo conhecer melhor o valor terapêutico das preparações à base de canábis medicinal, melhorando assim o bem-estar e segurança dos seus pacientes (Tilray Portugal).

Atualmente a Tilray produz uma vasta gama de produtos com propriedades e concentrações diferentes conseguindo desta forma ir ao encontro das necessidades dos pacientes. Esta vasta gama de produtos é possível devido ao cultivo de diversas cultivares que diferem entre si pelas suas vias metabólicas e pelos seus metabolitos resultantes. Nas estufas da Tilray são produzidos cultivares com altos teores de canabidiol (CBD), delta-9-tetrahydrocannabinol

(THC) ou cultivares híbridos que apresentam concentrações de CBD e THC em níveis relevantes.

O foco comercial da Tilray está na produção de canábis medicinal sob a forma de flor seca e de soluções orais (Tilray Portugal). A flor seca, no mercado português, é vendida em embalagens de 15g, apenas a utentes com prescrição médica. Quando a flor se encontra no seu estado de maturação ideal, passa por um processo de colheita, trimagem, secagem, seleção, embalamento e irradiação. As soluções orais, que ainda não se encontram à venda no mercado português, são obtidas através da diluição de extratos de canábis ou de cristais de CBD em um excipiente, por norma o *Medium-chain triglycerides oil (MCT oil)*. Para além dos processos de produção de flor seca e de formulação a Tilray tem também o licenciamento para a produção de extratos. Os processos de extração consistem na obtenção primária de uma micela (mistura de álcool etílico a 96% e de óleo de canábis extraído a partir de sub-produto ou de flores trituradas) que através de uma descarboxilação irá originar extratos de canábis com a forma neutra de THC ou CBD (dependendo do cultivar/cultivares usados na preparação da micela).

## **2.2- Fitocannabinóides**

O sistema endocanabinóide (SEC) é composto por canabinóides sintetizados nas plantas *Cannabis sativa*, também conhecidos como fitocannabinóides. Entre os diferentes canabinóides identificados na planta, o CBD e o THC são as moléculas mais exploradas nos produtos da Tilray (Cooray, Gupta and Suphioglu, 2020) (Salami *et al.*, 2020).

É de salientar que tanto o ácido canabidiólico (CBD-A) como o ácido tetraidrocannabinólico (THC-A), vão dar origem ao CBD e ao THC respetivamente, derivados do precursor ácido canabigerólico (CBG-A). Posteriormente ocorre uma reação não enzimática de descarboxilação, na presença de calor, que converte o THC-A e o CBD-A em THC e CBD, respetivamente (Cooray, Gupta and Suphioglu, 2020) (Salami *et al.*, 2020).

O potencial terapêutico do SEC tem sido intensamente estudado com o intuito de dar resposta a inúmeras doenças tais como, doença de Huntington, esquizofrenia, doenças cardiovasculares e distúrbios inflamatórios da pele (Cooray, Gupta and Suphioglu, 2020).

## **2.3- Controlo de qualidade da planta *Cannabis sativa***

O controlo de qualidade da Tilray é feito através de inúmeros testes que abrangem desde os processos de manufatura até à libertação do produto final, de modo a garantir a conformidade dos produtos, de acordo com a Farmacopeia Europeia, normas descritas pelas *International*

Organization for Standardization (ISO) e pela lei portuguesa. Cumprindo igualmente os requisitos dos países para os quais exporta.

### **2.3.1- Identificação e quantificação de canabinóides - Teste de doseamento**

O teste de potência permite identificar, pelos tempos de retenção, e avaliar a concentração dos canabinóides presentes numa determinada amostra, através da técnica de *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) (Park et al., 2022). O resultado deste teste pode ser apresentado em base húmida ou base seca, no caso de produtos de flor seca.

### **2.3.2- Identificação e quantificação de metais pesados**

O mercúrio (Hg), o arsénio (As), o chumbo (Pb) e o cádmio (Cd) são metais pesados que de acordo com a Farmacopeia Europeia devem ser identificados e quantificados, por serem potencialmente tóxicos, que podem estar presentes nas plantas de canábis. Estes metais pesados podem ser incorporados pelas plantas através da absorção dos mesmos pelas raízes, diretamente do solo. Por este mesmo motivo, os produtos de canábis são analisados para garantir que os metais pesados não apresentam riscos para os consumidores. Esta identificação e quantificação é feita pela técnica de *Inductively coupled plasma mass spectrometry* (ICP-MS) (Cooray, Gupta and Suphioglu, 2020) (Mohini Mittal, Kapil Kumar, Durgadas Anghore and Ravindra K Rawal, 2017).

Para a realização desta técnica é necessário digerir previamente toda a matéria orgânica da amostra com um ácido e peróxido de hidrogénio recorrendo a um digestor de micro-ondas.

### **2.3.3- Identificação e quantificação de aflatoxinas e ocratoxinas**

As aflatoxinas e ocratoxinas são metabolitos tóxicos e carcinogénicos, produzidos por fungos do género *Aspergillus* e *Penicillium*, e que podem estar presentes nos produtos de Canábis. Deste modo é extremamente necessário a deteção destas toxinas através da técnica HPLC, de forma a que não representem um risco para o consumidor (Jesús Rojas Jaimes, Midori Chacón-Cruzado, Luis Castañeda-Peláez and Alberto Díaz-Tello, 2021) (Sevda Alilou, Maliheh Amirzehni and Parvin Alizadeh Eslami, 2021).

### **2.3.4- Análise de matérias estranhas (*Foreign matter*) na flor de canábis**

Após qualquer manuseamento da flor é imperativo que se realize um teste de despiste de contaminação por matérias estranhas. A análise de *foreign matter* é uma análise visual na qual o técnico faz uma pesquisa minuciosa por qualquer tipo de matéria estranha que não corresponda aos critérios de qualidade do produto (presença de sementes, caules, folhas, etc.).

### **2.3.5- Determinação de conteúdo em água (Titulação de Karl Fischer)**

A estabilidade da amostra pode ser alterada na presença de picos de humidade. Através de uma titulação de *Karl Fischer* é possível avaliar o teor de água num óleo ou extrato, de forma a garantir que o produto se encontra em condições propícias à manutenção dos parâmetros de qualidade (Konings, Rao and Steele-Dunne, 2019).

### **2.3.6- Perda por secagem (Moisture analyzer)**

Um das principais preocupações na produção de produtos a partir de plantas é garantir a sua segurança a nível microbiológico. Elevadas percentagens de humidade na planta representam um ambiente propício para o desenvolvimento de fungos e culturas microbiológicas potencialmente nocivas aos consumidores. Por este motivo é necessário garantir que a planta apresenta níveis de humidade que permitam o seu acondicionamento sem comprometer as suas características.

Os testes de perda por secagem executados num *moisture analyzer* são utilizados para avaliar o teor de água presente numa amostra de flor, permitindo deste modo calcular a potência de base seca e avaliar o processo de secagem. Ambos os métodos avaliam o teor de água ou de outros solventes, tais como o etanol (Feldman, Chaparro and Entekhabi, 2021).

### **2.3.7- Análise de Densidade**

A densidade é uma grandeza essencial na determinação de várias características dos óleos bem como na correta manipulação dos mesmos durante os processos produtivos. Uma das suas principais utilidades é a extrapolação do volume do óleo de forma a verificar o correto doseamento no decorrer do processo de embalagem.

## **3- Análise SWOT**

### **3.1- Pontos Fortes**

#### **Indústria com um produto diferente**

O estágio na Tilray permitiu-me descobrir uma nova área da indústria farmacêutica. Apesar de ser uma área da indústria farmacêutica ainda recente, a produção e uso de canábis para fins medicinais teve um crescimento exponencial nos últimos anos. A produção e o uso de canábis para uso medicinal são temas que ainda estão numa fase muito inicial, mas que tem tido excelentes progressos nos últimos anos. A possibilidade de estagiar na Tilray permitiu-me abrir os meus horizontes para uma temática bastante diferente da indústria farmacêutica convencional. Realizar o estágio nesta empresa foi bastante gratificante para a minha formação



profissional, deste modo conheci um mundo totalmente diferente comparativamente às indústrias farmacêuticas convencionais.

### **Diversidade de tarefas**

A indústria farmacêutica necessita de desenvolver novos produtos e melhorar os seus processos produtivos de forma a manter-se relevante e conseguir responder às necessidades da atualidade. O Controlo e Garantia da qualidade desempenham um papel extremamente importante nesta indústria de forma a garantir os elevados padrões de qualidade e segurança exigidos pelas instituições reguladoras.

A indústria farmacêutica procura ir sempre ao encontro de elevados padrões de garantia de qualidade, tanto no processo de desenvolvimento como de fabrico e controlo de medicamentos. O departamento de Controlo de Qualidade na empresa Tilray engloba o *In-process control* (IPC) e o setor de análises laboratoriais. No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de passar por ambos os setores, de modo a ficar com uma ampla noção do trabalho realizado, o que na minha opinião foi bastante benéfico para a minha aprendizagem. No IPC, há um controlo direto do fabrico em tempo real, são realizados processos desde a avaliação de entrada da flor para a zona de *Good Manufacturing Practices* (GMP), análise do processo de secagem, realização de amostragens e análises de material de acondicionamento. Já no setor de análises laboratoriais, são realizadas diferentes técnicas de análise, nomeadamente as mencionadas anteriormente, na secção 2.3 do relatório, de modo a garantir que todos os produtos fabricados cumprem todos os requisitos de qualidade pré-estabelecidos.

### **Equipa multidisciplinar**

Uma vez que o departamento de Controlo de Qualidade atua em diversos pontos do processo produtivo é extremamente importante que os técnicos tenham diferentes competências e valências de forma a estarem preparados para atuar na melhor das suas capacidades às exigências da indústria farmacêutica. Durante o meu estágio tive a oportunidade de trabalhar diretamente com químicos, engenheiros químicos, farmacêuticos, biólogos e biotecnólogos, o que me permitiu adquirir uma diferente visão sobre o produto nas diferentes etapas.

### **Contacto com outros setores da empresa**

Durante o meu estágio foi possível observar o papel mediador que o Controlo de Qualidade representa no desenrolar das atividades diárias da indústria farmacêutica. O Controlo de Qualidade está presente em todos os pontos de controlo de um processo produtivo sendo necessário o seu contacto direto com diversos departamentos, tais como: o Armazém, a

Produção, o Fabrico, a Garantia de Qualidade, a Área regulamentar e até mesmo o departamento de Manutenção e Infraestruturas. Permitindo-me ter uma noção do funcionamento geral da empresa.

### **3.2- Pontos Fracos**

#### **Pouco tempo de estágio de indústria farmacêutica comparativamente ao de farmácia comunitária**

A meu ver, o estágio de indústria farmacêutica deveria ter uma carga horária equivalente ao de farmácia comunitária. O pouco tempo destinado à indústria dificultou-me a perceção das tarefas e a assimilação de determinados conceitos.

#### **Trabalhar apenas com três gamas de produto**

Atualmente, na empresa Tilray, são produzidos três tipos produtos a partir de canábis medicinal, a flor seca, os extratos de canábis e as soluções orais. A meu ver é um ponto fraco para o meu estágio, pois apenas tive contacto com estes três tipos de produto, e em indústrias farmacêuticas convencionais são inúmeras as formas primárias com as quais os farmacêuticos contactam. Uma vez que a indústria farmacêutica baseada na produção de canábis ainda é um negócio bastante recente, existem ainda poucas formas de produtos finais aprovadas. Desta forma, durante o meu estágio, apenas tive o contacto direto com a produção de soluções orais, flor seca e de extratos de canábis, o que limitou, em parte, a minha aprendizagem.

### **3.3- Oportunidades**

#### **Indústria com poucos profissionais com experiência neste tipo produto**

Hoje em dia, tem havido uma aposta crescente de estudos sobre o potencial da planta de canábis na melhoria da qualidade de vida de pacientes o que irá abrir portas para o desenvolvimento de um vasto leque de produtos, cada vez mais há inúmeras aplicações desta planta como alvo potencial terapêutico. Com a abertura de novos mercados, aliada a um maior interesse por parte dos consumidores e a uma maior abertura legal a este tipo de medicamentos, observamos atualmente o surgimento de novas empresas nesta área que se pretendem afirmar neste ramo da indústria farmacêutica. Estas mesmas empresas irão competir por profissionais com experiência no manuseamento desta planta com características e necessidades peculiares. Este estágio permitiu-me adquirir competências numa área com falta de profissionais com experiência, o que pode ser bastante vantajoso para o início e desenvolvimento da minha carreira profissional.

### 3.4- Ameaças

#### Legalização da planta de canábis

A possibilidade da legalização da planta de canábis para uso recreativo é uma ameaça para o atual modelo de negócio da Tilray. A legalização da planta poderá gerar o aparecimento de inúmeros modelos de negócio mais orientados para o consumo recreativo, o que irá enfraquecer a posição dos produtos à base de canábis como medicamentos. Desta forma, a Tilray como empresa na área da indústria farmacêutica irá perder clientes que irão procurar uma alternativa mais barata ou abrir portas ao comércio recreativo, o que irá representar um menor esforço na área GMP. Assim, as exigências do Controlo de Qualidade serão menos apertadas e não irão depender de profissionais tão qualificados, como os farmacêuticos. De certa forma irá ser uma ameaça para mim, como profissional nesta área.

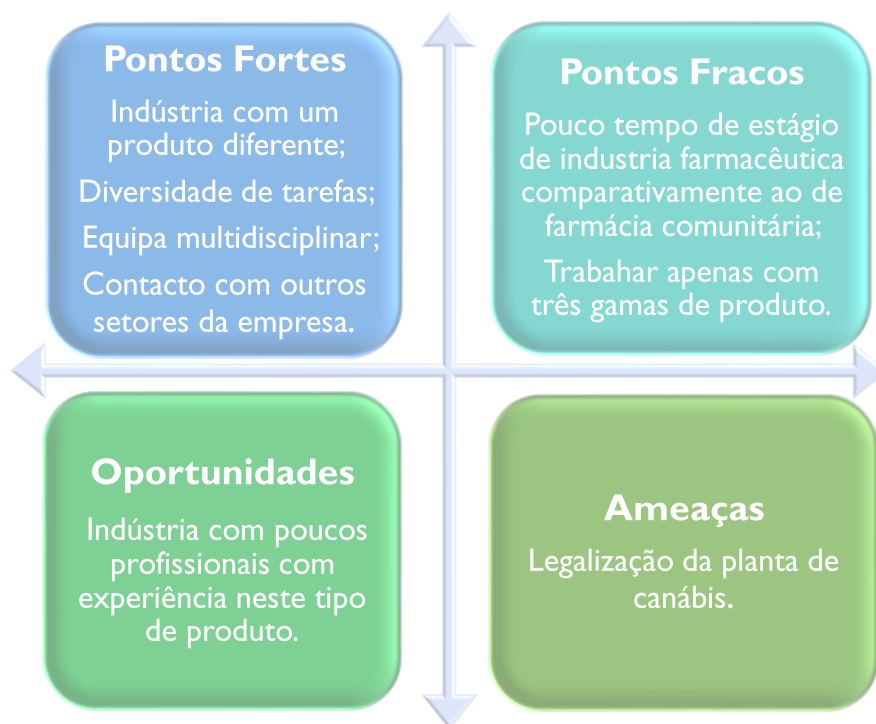


Figura I - Esquema resumo da análise SWOT.

## 4- Considerações Finais

O Farmacêutico como profissional de saúde e especialista do medicamento deve fazer parte da sua atividade e profissão, não só a dispensa, mas também, tudo aquilo que é intrínseco ao produto farmacêutico. O estágio curricular na empresa Tilray permitiu-me ter essa percepção, a meu ver fez com que tenha adquirido conhecimentos, experiências e ferramentas fundamentais para a minha futura vida profissional.

Obrigada mais uma vez a toda a equipa da Tilray, especialmente ao departamento de Controlo de Qualidade, que foi sem dúvida o ponto chave do meu estágio. Esta equipa admirável teve e terá um impacto fundamental na minha vida, fez-me crescer tanto a nível profissional como a nível pessoal.

## 5- Bibliografia

COORAY, R.; GUPTA, V.; SUPHIOGLU, C. - Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. **Molecular Neurobiology**. ISSN 15591182. 57:11 (2020) 4878.

Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de novembro de 2013, que altera a Diretiva 2005/36/CE relativa ao reconhecimento das qualificações profissionais e o Regulamento (UE) n.º 1024/2012 relativo à cooperação administrativa através do Sistema de Informação do Mercado Interno (Regulamento IMI) Texto relevante para efeitos do EEE - [s.d.].

FELDMAN, Andrew; CHAPARRO, David; ENTEKHABI, Dara - Error Propagation in Microwave Soil Moisture and Vegetation Optical Depth Retrievals. **IEEE journal of selected topics in applied earth observations and remote sensing**. ISSN 21511535. 14:2021) 11311.

**Início - Tilray Portugal** - [Consult. 14 jul. 2022]. Disponível em: <https://tilraymedical.pt/>

JESÚS Rojas Jaimes , Midori Chacón-Cruzado , Luis Castañeda-Peláez and Alberto Díaz-Tello - [Quantification of carcinogenic aflatoxins in unprocessed foods and their implication for consumption in Lima, Peru]. **Nutrición Hospitalaria**. ISSN 1699-5198. 2021 Feb 23;38(1):146–151.

KONINGS, Alexandra G.; RAO, Krishna; STEELE-DUNNE, Susan C. - Macro to micro: microwave remote sensing of plant water content for physiology and ecology. **New Phytologist**. ISSN 1469-8137. 223:3 (2019) 1166–1172.

MOHINI Mittal, Kapil Kumar, Durgadas Anghore, Ravindra K Rawal - ICP-MS: Analytical Method for Identification and Detection of Elemental Impurities. **Current Drug Discovery Technologies**. ISSN 1875-6220. 2017;14(2):106–120.

PARK, Sang-Hyuck *et al.* - Effects of short-term environmental stresses on the onset of cannabinoid production in young immature flowers of industrial hemp (*Cannabis sativa* L.). **Journal of Cannabis Research**. ISSN 2522-5782. 4:1 (2022) 1.

SALAMI, Seyed Alireza *et al.* - It Is Our Turn to Get Cannabis High: Put Cannabinoids in Food and Health Baskets. **Molecules**. ISSN 14203049. 25:18 (2020).

SEVDA Alilou, Maliheh Amirzehni , Parvin Alizadeh Eslami - A simple fluorometric method for rapid screening of aflatoxins after their extraction by magnetic MOF-808/graphene oxide composite and their discrimination by HPLC. **Talanta**. ISSN 122709. 2021 Dec 1;235:122709. doi: 10.1016/j.talanta.2021.122709. Epub 2021 Jul 29.

## Parte III

### Monografia

“Doença Hepática Alcoólica: Patogénese e Opções Terapêuticas”

Orientadora: Professora Doutora Barbara Rocha



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

## Lista de Abreviaturas

- ACC- Acetil CoA carboxilase
- ADH- Álcool desidrogenase
- AGL- Ácidos gordos livres
- ALDH2- Aldeído desidrogenase
- AMPK- monofosfato-adenosina proteína cinase ativada
- CD14- *Cluster of differentiation 14*
- CHC- Carcinoma hepatocelular
- CK- Citoqueratinas;
- CoA- CoenzimaA;
- CPT1- Carnitina palmitoiltransferase I;
- CYP2E1- Citocromo P450 2E1
- DHA- Doença Hepática Alcoólica
- DNA- Ácido desoxirribonucleico
- EHA- Esteato-hepatite alcoólica
- Erg- Resposta de crescimento precoce
- FA- Fibrilação auricular
- HCV- Vírus da Hepatite C
- HSC- Células estreladas hepáticas
- IGF- Fator de crescimento semelhante à insulina
- KC- Células de Kupffer
- LPS- Lipopolissacarídeos
- MDB- Corpos de Mallory-Denk
- MiRNA- MicroRNA



mRNA- Ácido ribonucleico mensageiro

NAD<sup>+</sup>- Dinucleótido de nicotinamida e adenina oxidado

NADH- Dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido

NADP<sup>+</sup>- Dinucleótido de nicotinamida e adenina fosfato oxidada

NADPH- Dinucleótido de nicotinamida e adenina fosfato reduzida

NF-κB- Fator nuclear kappa B

PPAR-α- Proliferador de peroxissoma alfa

RE- Retículo endoplasmático

RNA- Ácido ribonucleico

ROS- Espécies reativas do oxigênio

S1P- *Site 1 protease*

S2P- *Site 2 protease*

S6K1- Proteína ribossômica S6 cinase beta-1

SCAP- Proteína ativadora de clivagem de SREBP

SREBP- Proteína de ligação ao elemento regulador de esterol

TfR1- Receptor de transferrina 1

TGF- Fator de crescimento transformador

TLR- Receptor do tipo toll

TNF- Fator de necrose tumoral

## Resumo

A Doença Hepática Alcoólica é considerada um problema de saúde, cuja incidência aumenta de década para década. O fígado é o principal alvo de lesão tecidual, pois é essencialmente neste órgão onde o etanol é metabolizado. A esteatose hepática alcoólica é a resposta fisiopatológica mais precoce do consumo excessivo de álcool, podendo progredir para esteato-hepatite alcoólica, fibrose e carcinoma hepatocelular. Apesar da patogênese desta doença envolver mecanismos bioquímicos complexos, os metabolitos resultantes, tais como o acetaldeído, são essenciais para o compromisso funcional do fígado e, eventualmente, outros órgãos. O álcool bloqueia o efeito protetor da hepcidina, que é um importante interveniente na proteção do organismo contra os efeitos nocivos motivados pela sobrecarga do ferro, provocando deste modo lesões nos hepatócitos. O género feminino e a idade são dois dos inúmeros fatores de risco relacionados com a progressão da doença, levando a complicações hepáticas e extra-hepáticas. É de extrema importância continuar a investigar esta doença, pois o consumo de álcool está associado a uma elevada taxa de mortalidade e morbidade e as opções de tratamento eficazes são muito limitadas. Nesta monografia serão discutidos aspetos tais como a fisiopatologia, semiologia e opções terapêuticas da Doença Hepática Alcoólica.

**Palavras-chave:** Doença Hepática Alcoólica, álcool, fígado, acetaldeído.

## Abstract

Alcoholic Liver Disease is considered a health problem whose incidence has increased over the years. The liver is the main organ for ethanolic metabolism hence where the greatest degree of tissue damage could be noted, being alcoholic steatosis one of the earliest responses for excessive alcohol consumption, which can thereafter escalate to alcoholic steatohepatitis, fibrosis and hepatocellular carcinoma. Although the pathogenesis of this disease involves quite complex biological processes, the resulting metabolites such as acetaldehyde are undoubtedly important key points for its development. Alcohol blocks the protective effect of hepcidin, which is an important player in protecting the body against the harmful effects caused by iron overload, thereby causing damage to hepatocytes. Being female or elderly are two of the numerous risk factors related to the progression of the disease, leading to hepatic and extrahepatic complications. It is extremely important to continue investigating this disease, as alcohol consumption is associated with a high rate of mortality and morbidity and effective treatment options are still very limited. In this monograph, aspects such as the physiology, semiology and treatment options of Alcoholic Liver Disease will be discussed.

**Keywords:** Alcoholic Liver Disease, alcohol, liver, acetaldehyde.

## I- Introdução

O consumo excessivo de álcool é um problema de saúde com impacto socioeconómico significativo, tendo sido relacionado com mais de 200 doenças e lesões orgânicas, tais como a fibrilação auricular (FA) e a insuficiência pancreática (Lamas-Paz *et al.*, 2018). Os transtornos relacionados com o uso de álcool são considerados dos mais incapacitantes a nível mental, e podem ser acompanhados por transtornos psiquiátricos concomitantes, por problemas somáticos e psicossociais (Kranzler and Soyka, 2018) (Rehm *et al.*, 2014). O tratamento destes pacientes representa um fardo económico significativo para os sistemas de saúde e, além disso, é fundamental o acompanhamento por uma equipa multidisciplinar de profissionais de saúde, desde médicos a psicólogos.

O metabolismo do etanol é realizado no fígado, essencialmente, por meio de duas enzimas, a álcool desidrogenase (ADH), que oxida o etanol a acetaldeído, e a aldeído desidrogenase (ALDH2), que oxida o acetaldeído a acetato. O acetaldeído, as espécies reativas de oxigénio (ROS), a diminuição da relação dinucleótido de nicotinamida e adenina oxidado/ dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido ( $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ ) intra-hepáticas, resultam do metabolismo do etanol e, de forma direta ou indireta, irão desencadear mecanismos de toxicidade com implicações patofisiológicas. Quando as concentrações de etanol são elevadas, as vias de metabolização associadas ao citocromo P450 2E1 (CYP2E1) e a catalase, são também ativadas (juntamente com a via da ADH, referida anteriormente), de modo a conseguir metabolizar todo o etanol presente. A Doença Hepática Alcoólica (DHA), numa fase inicial, é caracterizada por distúrbios no fígado essencialmente a nível metabólico, nomeadamente por acumulação de lípidos nos hepatócitos, ao qual se dá a denominação de esteatose. Este estágio pode evoluir para um estado inflamatório crónico, designado por esteatohepatite e este, por sua vez, pode evoluir para fibrose e eventualmente para carcinoma hepatocelular (CHC), caso não haja cessação do consumo etílico. A abstinência alcoólica associada ao uso de corticosteróides é uma peça fundamental no puzzle terapêutico da DHA. A gravidade da DHA está intimamente relacionada à quantidade (em gramas) média de álcool consumido diariamente. Para além deste fator existem muitos outros que agravam o desenvolvimento da patologia, nomeadamente o género feminino, o consumo de drogas estupefacientes, tais como a cocaína, e infeções virais (Choi and Diehl, 2021). A semiologia DHA não está somente relacionada com o fígado, mas também com uma multiplicidade de manifestações extra-hepáticas, tais como a cardiomiopatia dilatada e a encefalopatia de Wernicke.

Todos os aspetos, desde os mecanismos bioquímicos subjacentes à fisiopatologia DHA até ao arsenal terapêutico, aqui abordados de forma sumária, serão desenvolvidos ao longo do presente trabalho.

## 2- Epidemiologia da Doença Hepática Alcoólica

O álcool é a droga recreacional com maior consumo a nível global (Choi and Diehl, 2021). O consumo de álcool é responsável por aproximadamente 4% das mortes anuais e 5% dos distúrbios, nomeadamente neuropsiquiátricos, existentes em todo o mundo (Rehm *et al.*, 2009) (Singh, Osna and Kharbanda, 2017). A DHA é elevada nos países europeus, 60% a 80% das mortes relacionadas com o fígado são devido ao consumo excessivo de álcool (Stickel *et al.*, 2017). Uma ingestão diária “segura” de álcool não deve ser superior a 30g. Cerca de 90% dos indivíduos que bebem mais de 60g/dia de álcool têm esteatose e cerca de 30% dos indivíduos que bebem mais de 40g/dia de álcool por longos períodos de tempo têm cirrose (Choi and Diehl, 2021). O excesso de álcool induz alterações no fígado, essencialmente, a nível do metabolismo dos lípidos, podendo evoluir desde esteatose hepática, a esteatohepatite, fibrose, e eventualmente, a CHC (Hosseini, Shor and Szabo, 2019).

Tal como todas as doenças há fatores de risco e de proteção. Enquanto, que os comportamentos protetores da DHA incluem abstenção tabágica e alcoólica, os principais fatores de risco a enumerar são:

- Consumo etílico (quantidade em g/dia);
- Género;
- Idade;
- Infeções virais;
- Consumo de drogas estupefacientes e outras.

Na progressão da DHA, os dois fatores de risco mais importantes a ter em consideração são a quantidade de álcool etílico e o tipo de bebida ingerido (Osna, Donohue and Kharbanda, 2017). Por exemplo: beber 500ml de cerveja é completamente diferente de beber 500ml de whisky, pois o teor alcoólico encontrado numa cerveja não é idêntico ao encontrado numa garrafa de whisky. E neste caso, apesar de ser ingerido a mesma quantidade de bebida, o fator

determinante é o tipo de bebida. O teor alcoólico encontrado numa garrafa de whisky é muito superior ao encontrado numa garrafa de cerveja.

Outros fatores de risco são o género e a idade. As mulheres são mais suscetíveis a danos no fígado por diversas razões. Por norma as mulheres têm mais gordura e menos quantidade de água corporal comparativamente com homens de peso igual, o que gera maior concentração de etanol no organismo feminino (Mumenthaler *et al.*, 1999). Por outro lado, estudos revelam que as mulheres têm padrões de expressão de enzimas que participam no metabolismo do etanol diferentes, nomeadamente a atividade da ADH é menor, tendo assim menor capacidade de oxidar o etanol a acetaldeído e expondo o fígado a concentrações mais altas de etanol (Frezza *et al.*, 2010) (Osna, Donohue and Kharbanda, 2017) (Stickel *et al.*, 2017). Pensa-se também que outro fator diferencial possa estar relacionado com questões hormonais. Estudos demonstram que doses altas de estriol, geram aumento de permeabilidade da mucosa intestinal *in vivo*, aumentando, assim, a passagem de endotoxinas levando, por sua vez, à ativação de citocinas pró-inflamatórias tais como o fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  mas também de células de Kupffer (KC) (Eagon, 2010) (Stickel *et al.*, 2017).

Para além do género, também a idade pode influenciar o desenvolvimento da DHA. Indivíduos mais velhos são mais vulneráveis e mais sensíveis às ações tóxicas provocadas pelo etanol por várias razões. Com a idade, o esvaziamento gástrico é alterado, tornando-se mais lento. Provocando, deste modo, a permanência do etanol mais tempo no estômago, o que gera lesões neste órgão. O volume de distribuição de água com o avançar da idade também diminui, ficando assim o etanol mais concentrado no organismo. Também há diminuição da atividade da enzima ADH e deste modo contribui para elevadas concentrações de etanol no organismo. A atividade da enzima ALDH2, também estará reduzida, gerando altas concentrações de aldeído que é uma molécula bastante tóxica e reativa para o organismo. A diminuição da atividade de CYP2E1 com a idade também é verificada. Para além disso, com o avançar da idade o sistema de defesa antioxidante dos idosos também irá ser menos pronunciado, ficando mais suscetíveis aos efeitos tóxicos provocados pelas ROS, geradas pelo metabolismo do etanol. Por fim é de notar que muitos idosos estão polimedicados e deste modo, há maior probabilidade de interação entre o metabolismo dos fármacos e o do etanol, nomeadamente se o fármaco se ligar ao mesmo recetor do CYP2E1 pode gerar toxicidade adicional (Meier and Seitz, 2008).

Para além dos referidos aspetos intrínsecos do indivíduo, alguns fatores ambientais também podem favorecer o desenvolvimento de DHA. Tanto o consumo de drogas estupefacientes, como o de alguns medicamentos prescritos e o consumo de tabaco, podem afetar

negativamente determinadas funções hepáticas. Estudos demonstraram que o etanol é um potente inibidor das carboxiesterases e das butirilcolinesterases, importantes para o metabolismo e para a eliminação da cocaína do organismo, resultando assim na acumulação desta e aumentando a sua biodisponibilidade e consequentes efeitos tóxicos (Singh, 2019). Alguns dos medicamentos prescritos também podem gerar hepatotoxicidade. O exemplo do paracetamol é prova disso mesmo, na medida em que a indução do CYP2E1 pelo consumo excessivo de etanol, converte o paracetamol num intermediário reativo mais tóxico, o *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina, que se liga covalentemente às proteínas intrahepatocitárias e provoca necrose celular (Schiødt *et al.*, 2002). No caso do tabaco, o CYP2E1 está envolvido na ativação e na conjugação de constituintes do tabaco, tais como a nicotina (Menezes Duarte, de and Machado Paschoal, 2006).

Finalmente, infeções por vírus hepatotrópicos também podem influenciar a progressão e o próprio prognóstico da DHA. A gravidade das lesões hepáticas, associada a uma infeção viral, tal como a hepatite C, aumenta com o consumo excessivo de álcool. Estudos sugerem que o álcool favorece a replicação do vírus da hepatite C (HCV), que aumenta o stress oxidativo e a citotoxicidade, e diminui as respostas antivirais hepáticas (Xu *et al.*, 2021).

O caso da HCV, quando as células que expressam o CYP2E1 são expostas ao etanol, há um aumento temporário do ácido ribonucleico (RNA) deste vírus. As células acumulam uma elevada carga viral, mas acabam por morrer por apoptose. Os fragmentos celulares resultantes ainda contêm, no seu interior, partículas virais que se podem alastrar por todo o organismo. Para além destes fragmentos, também os exossomas libertados pelas células mortas provocam um aumento da replicação intracelular do HCV nas células vizinhas através do micro-RNA (miRNA) 122 (Osna, Donohue and Kharbanda, 2017). Além disso, o álcool exerce efeitos inibitórios sobre a atividade antiviral das células natural *killer*, o que leva à produção de algumas citocinas, tais como TNF- $\alpha$ , e reduz o número de células B, diminuindo assim a produção de anticorpos contra os antígenos do vírus. Acresce ainda a inibição da ativação de células T e a indução da sua morte, ao mesmo tempo que também compromete a função das células dendríticas que são importantes na resposta imune adaptativa (Xu *et al.*, 2021).

Por outro lado, as proteínas do HCV ligam-se às membranas externas das mitocôndrias das células (Osna, Donohue and Kharbanda, 2017). Esta interação estimula a entrada de cálcio e, subsequentemente, eleva os níveis de ROS. As ROS suprimem a atividade do proteossoma que degrada cerca de 80% das proteínas e é regulado pelos níveis de oxidantes intracelulares. Tanto as proteínas virais como o etanol, aumentam os níveis de oxidantes no fígado levando a uma diminuição da atividade do proteossoma com acumulação de proteínas em fim de vida

e/ou disfuncionais e exacerbando o stress oxidativo presente. As ROS e o etanol também diminuem a ação antioxidante da glutatona e juntamente com a inibição do proteossoma conduzem à apoptose dos hepatócitos (Osna *et al.*, 2008).

### 3- Fisiopatologia da Doença Hepática Alcoólica

O etanol é uma molécula polar e solúvel tanto em água como em lípidos. Cerca de 95% é absorvido no trato gastrointestinal e metabolizado no fígado (Kong *et al.*, 2019). A sua metabolização ocorre principalmente nos hepatócitos, que constituem cerca de 70% da massa do fígado (Osna, Donohue and Kharbanda, 2017).

O metabolismo do etanol é realizado no fígado essencialmente por ação de duas enzimas, a ADH, localizada no citosol, e a ALDH2, localizada nas mitocôndrias. A ADH está presente, principalmente, no fígado e promove a oxidação do etanol a acetaldeído, sendo, este último uma molécula muito reativa. O acetaldeído liga-se covalentemente a macromoléculas, tais como proteínas, lípidos e ao ácido desoxirribonucleico (DNA). Deste modo, forma aductos que alteram a homeostase celular, alterando a estrutura e a função das moléculas ligantes e promovendo danos e mutações no DNA. Os hepatócitos, através da ALDH2 e do NAD<sup>+</sup>, conseguem oxidá-lo gerando acetato e NADH. Tanto a reação catalisada pela ADH como a catalisada pela ALDH2 fazem com que a relação NAD<sup>+</sup>/NADH intra-hepática diminua causando mudanças metabólicas significativas, nomeadamente a estimulação do processo de síntese de ácidos gordos (Ceni, Mello and Galli, 2014) (Donohue, 2007) (Osna, Donohue and Kharbanda, 2017).

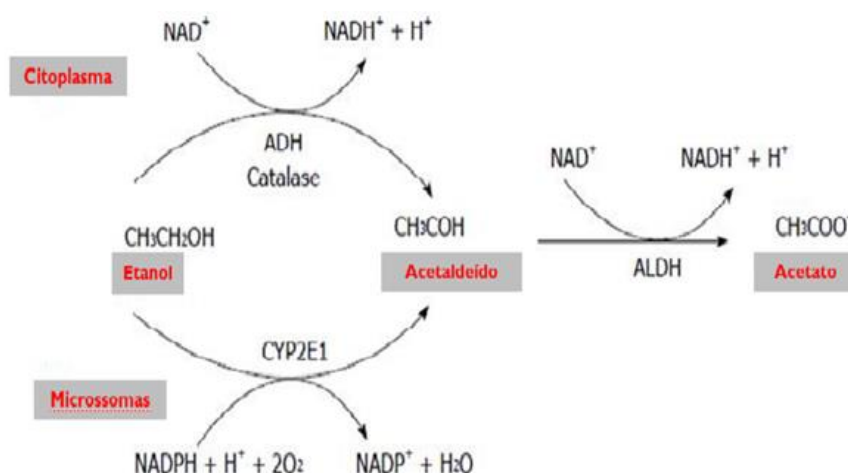
As enzimas hepáticas do CYP2E1 são, igualmente, também importantes na catalisação da oxidação do etanol a acetaldeído. Todavia, apesar de ser mais lenta em relação à realizada pela ADH, o CYP2E1 tem capacidade 10 vezes maior de se ligar ao etanol (Osna, Donohue and Kharbanda, 2017). Na presença de oxigénio molecular as enzimas do CYP2E1 catalisam a oxidação do etanol em acetaldeído e convertem a dinucleótido de nicotinamida e adenina fosfato (NADPH) na sua forma oxidada (Osna, Donohue and Kharbanda, 2017). Em condições fisiológicas, apenas cerca de 10% de etanol é oxidado a acetaldeído pelo CYP2E1. Com o consumo excessivo de álcool há um aumento da expressão do CYP2E1 por diminuição da degradação proteossómica (Ceni, Mello and Galli, 2014). Com efeito, o etanol atenua a fase rápida da degradação do CYP2E1 realizada pelo sistema ubiquitina-proteossoma, resultando na acumulação de CYP2E1. Estando este mais disponível, gera ainda mais toxicidade, tanto provocada pelo acetaldeído como pela quantidade significativa ROS produzidas pela reação



catalítica do CYP2E1 (Kong *et al.*, 2019) (Osna, Donohue and Kharbanda, 2017) (Roberts *et al.*, 1995).

A catalase também é bastante importante na fisiopatologia desta doença. Normalmente catalisa a degradação de peróxido de hidrogénio, mas pode também catalisar a oxidação do etanol a acetaldeído (Ceni, Mello and Galli, 2014) (Kong *et al.*, 2019). Esta via é muito utilizada essencialmente no cérebro e interfere, por exemplo, com a neurotransmissão de catecolaminas, pois o acetaldeído resultante estimula a libertação de dopamina em diferentes regiões do sistema límbico (Ceni, Mello and Galli, 2014) (Deng and Deitrich, 2008).

Quando a concentração de etanol em circulação é inferior a 10 M, a via preferencial de metabolização é a realizada pela ADH. Pelo contrário, para concentrações mais elevadas, as vias de metabolização associadas ao CYP2E1 e à catalase, são também ativadas (Kong *et al.*, 2019).



**Figura 1** - Metabolismo do etanol. ADH - Álcool desidrogenase; ALDH2 - Aldeído desidrogenase; CYP2E1 - Citocromo P450 2E1;  $\text{NAD}^+$  - Dinucleótido de nicotinamida e adenina oxidado;  $\text{NADH}$  - Dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido;  $\text{NADP}^+$  - Dinucleótido de nicotinamida e adenina fosfato oxidada;  $\text{NADPH}$  - Dinucleótido de nicotinamida e adenina fosfato reduzida. Adaptado de (Ceni, Mello and Galli, 2014).

Outro fator importante na fisiopatologia da DHA é a regulação da hepcidina. Mais de 30% dos pacientes com DHA sofrem de distúrbios no metabolismo do ferro, sendo comum observar níveis de ferro elevados (Kong *et al.*, 2019). O ferro é essencial para diversos processos biológicos, incluindo para a produção de eritrócitos, para a síntese de DNA e para a respiração celular. A maioria está ligado à hemoglobina dos eritrócitos sendo que o restante tanto constitui o grupo heme de várias proteínas, tais como a mioglobina no músculo e a transferrina plasmática. O ferro em excesso é essencialmente armazenado nas células parenquimatosas do fígado e nos macrófagos reticuloendoteliais (Harrison-Findik, 2007). A hepcidina é um

peptídeo, constituído por 25 aminoácidos, encontrado no plasma e na urina humana e é sintetizado no fígado pelos hepatócitos (Ganz, 2003) (Détivaud *et al.*, 2005), em resposta aos níveis de ferro aumentados e a situações inflamatórias (Nemeth *et al.*, 2004), tendo por isso um papel central na regulação da homeostase do ferro (Harrison-Findik *et al.*, 2007).

O stress oxidativo provocado pelo metabolismo do etanol inibe a atividade de ligação do fator de transcrição citosina - citosina - adenosina - adenosina - timidina/proteína de ligação de potenciador  $\alpha$  ao DNA (Harrison-Findik *et al.*, 2007), regulando assim negativamente a transcrição da hepcidina no fígado e aumentando a expressão intestinal da ferroportina (Harrison-Findik *et al.*, 2007) (Nemeth *et al.*, 2004). A ferroportina é uma proteína, presente na superfície dos enterócitos, macrófagos, hepatócitos e placenta e liga-se ao ferro de modo a exportá-lo até ao exterior da célula, ou seja, até à corrente sanguínea, elevando ainda mais os níveis de ferro circulantes. Assim, podemos afirmar que o etanol pode comprometer os mecanismos moleculares que evitam os danos celulares provocados pela sobrecarga do ferro (Harrison-Findik, 2007) (Kong *et al.*, 2019) (Nemeth *et al.*, 2004). O etanol também gera um ambiente oxidativo levando a um aumento nos níveis do recetor de transferrina I (TfRI). Sendo o TfRI responsável pela absorção intestinal de ferro e pelos índices de ferro no organismo, vai exacerbar os efeitos nocivos, derivados da sobrecarga do ferro (Kong *et al.*, 2019).

#### 4- Esteatose Hepática Alcoólica

A esteatose hepática alcoólica é a resposta fisiopatológica mais precoce quando se trata de consumo excessivo de álcool. Vulgarmente conhecida por fígado “gordo” alcoólico, pois refere-se à acumulação de lípidos nas células hepáticas. O metabolismo do etanol gera diminuição de  $\beta$ -oxidação, por diferentes mecanismos, nomeadamente, por deficiências na via de degradação lisossomal, por diminuição da relação  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  intra-hepática e por diminuição do recetor alfa ativado pelo proliferador de peroxissoma (PPAR- $\alpha$ ). Por outro lado, há aumento de determinados fatores de transcrição que regulam genes essenciais da biossíntese de lípidos, tais como a proteína de ligação ao elemento regulador de esterol (SREBP)-Ic e a resposta de crescimento precoce-I (Egr-I).

A lipofagia é uma via de metabolização de lípidos. Os lípidos são transportados através de autofagossomas até aos lisossomas e são degradadas por lipases em ácidos gordos livres, que posteriormente sofrem  $\beta$ -oxidação nas mitocôndrias. Esta via é inibida quando existe um consumo excessivo de álcool, pois o excesso de etanol gera lisossomas mais defeituosos e em

menor quantidade, reduzindo a metabolização dos lípidos a partir dos adipócitos e a  $\beta$ -oxidação (Houten *et al.*, 2016). O consumo de etanol leva à diminuição do funcionamento do complexo enzimático no interior dos lisossomas, nomeadamente das catepsinas lisossômicas. A biossíntese da catepsina B fica diminuída, a maturação da catepsina L fica comprometida e a atividade da catepsina D fica reduzida. Para além de haver redução na atividade das catepsinas, também há redução da atividade da galactosiltransferase prejudicando, assim, tanto o transporte como a glicosilação destas glicoproteínas, pois é uma enzima bastante importante para ambos os processos. Há igualmente, redução da atividade da hidrolase, afetando especificamente a fração lisossomal das catepsinas e o seu encaminhamento até aos seus organelos alvo, havendo deste modo, uma deficiência na via de degradação lisossomal e, a longo prazo, haverá acumulação de moléculas defeituosas ou em fim de vida. Por todas estas razões, há inúmeras deficiências na via de degradação lisossomal, com consequente acumulação de moléculas, que deveriam ser degradadas e a longo prazo poderão gerar danos hepatocelulares (Kharbanda *et al.*, 1995) (Kharbanda *et al.*, 1996).

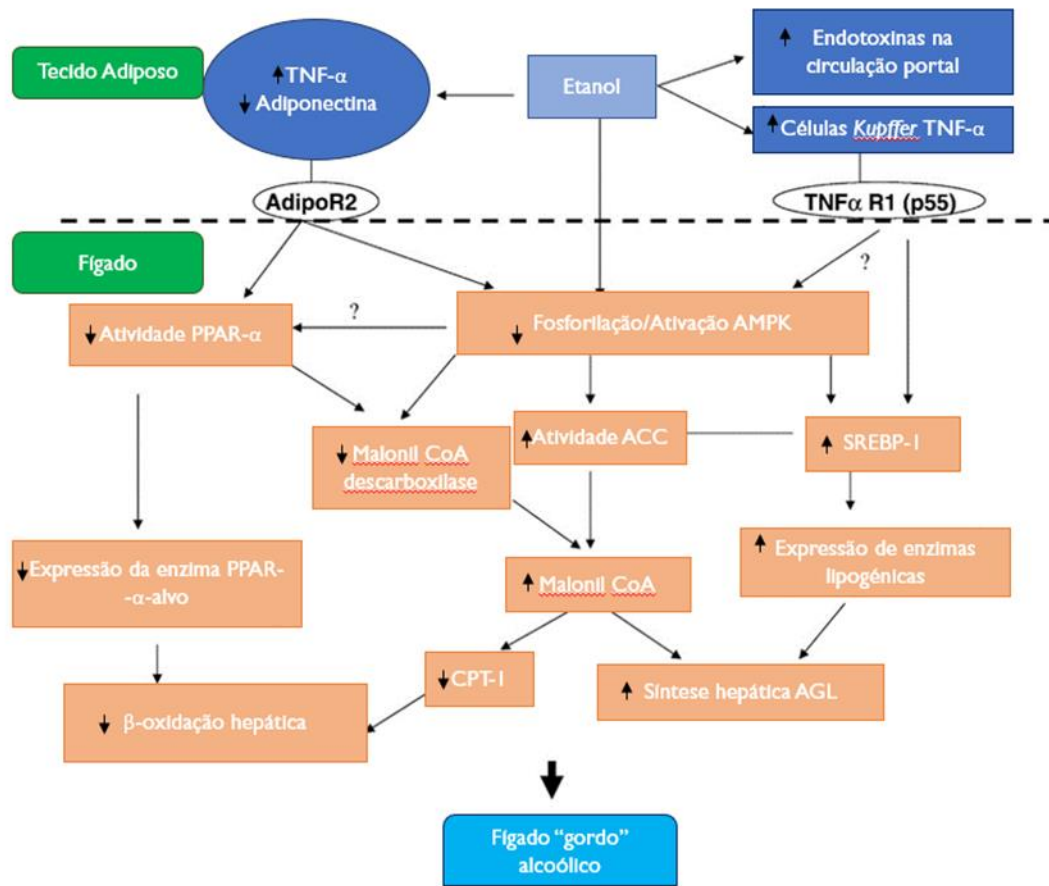
A diminuição da  $\beta$ -oxidação pode também estar relacionada com a oxidação do etanol pois, origina um aumento de NADH e diminuição de  $\text{NAD}^+$ . Não havendo  $\text{NAD}^+$ , necessário para a realização do processo de  $\beta$ -oxidação mitocondrial, este processo metabólico fica comprometido (Houten *et al.*, 2016).

Numa outra perspetiva, o desenvolvimento da esteatose hepática alcoólica, parece estar também relacionado com a adiponectina. A adiponectina estimula a  $\beta$ -oxidação de ácidos gordos, tendo deste modo um efeito hepatoprotetor (Xu *et al.*, 2003). Apesar da sua estrutura tridimensional ser muito semelhante à do TNF- $\alpha$ , a adiponectina inibe a produção de TNF- $\alpha$ . O aumento de gordura hepática relacionado com a diminuição da adiponectina não está apenas relacionado com a síntese de TNF- $\alpha$ . A diminuição de adiponectina reduz a atividade da 5'-monofosfato-adenosina proteína cinase ativada (AMPK), considerada a “chave mestre” do metabolismo da fosforilação. A diminuição da fosforilação leva a um aumento de determinadas enzimas-alvo do metabolismo lipídico hepático tais como a acetil-CoA carboxilase (ACC). Esta catalisa a carboxilação de acetil CoenzimaA(CoA) em malonil-CoA, um potente inibidor da oxidação lipídica na mitocôndria na etapa carnitina-palmitoil transferase I (CPT I), levando deste modo ao desenvolvimento de fígado “gordo” (Crabb and Liangpunsakul, 2006) (Xu *et al.*, 2003) (You *et al.*, 2004).

A presença de etanol induz também aumento da transcrição do SREBP-1c, que se localiza no retículo endoplasmático (RE), e está praticamente toda inativa em indivíduos que não

consomem regularmente álcool (Osna, Donohue and Kharbanda, 2017). Quando há consumo excessivo de etanol, a SREBP-1c é ativada, requerendo para o efeito a presença da proteína ativadora de clivagem de SREBP (SCAP). Esta permite a translocação do SREBP-1c desde o RE até ao complexo de Golgi, onde ocorre a clivagem do terminal carboxi, por meio de enzimas proteolíticas tais como a *site 1 protease(S1P)* e a *site 2 protease(S2P)* (You *et al.*, 2002). Em indivíduos que não consomem regularmente álcool, quando os níveis de colesterol intracelular aumentam, a atividade SCAP é inibida, impedindo assim o transporte e ativação de SREBP por parte da S1P e da S2P. O que não acontece em indivíduos que consomem frequentemente álcool. Mesmo com níveis altos de colesterol, a atividade da SCAP não é suprimida devido à presença de acetaldeído derivado do metabolismo do álcool. (You *et al.*, 2002). A ativação da SREBP-1 também pode ser devida à inibição da AMPK, originando um aumento da atividade da ACC e diminuição do CPT-1 (Crabb and Liangpunsakul, 2006) (You *et al.*, 2004).

O acetaldeído produzido inativa o recetor alfa ativado pelo PPAR- $\alpha$ , que juntamente com o recetor retinóide X, regulam a oxidação e o transporte de ácidos gordos. Seria de esperar que quando os níveis de ácidos gordos aumentam no fígado, o PPAR- $\alpha$  seria ativado, mas ocorre exatamente o contrário. O PPAR- $\alpha$  é inibido e a capacidade de ligação do recetor PPAR- $\alpha$ /retinoide X, nomeadamente ao DNA, é reduzida. Esta diminuição leva a uma redução da degradação dos lípidos e conseqüente à sua acumulação (Galli *et al.*, 2001).



**Figura 2-** Mecanismos bioquímicos que contribuem para o desenvolvimento de esteatose hepática alcoólica, também designada fígado “gordo” alcoólico. ACC - Acetil CoA carboxilase; AdipoR2 - recetor 2 de adiponectina; AGL - ácidos gordos livres; AMPK - 5'-monofosfato-adenosina proteína cinase ativada; CoA - CoenzimaA; CPT I - Carnitina palmitoiltransferase I; PPAR- $\alpha$  - Proliferador de peroxissoma alfa; SREBP - Proteína de ligação ao elemento regulador de esterol; TNF- $\alpha$  - fator de necrose tumoral-  $\alpha$ ; TNF- $\alpha$  R1 - recetor I do fator de necrose tumoral-  $\alpha$ (p55). Adaptado de (You and Crabb, 2004).

O aumento da síntese de lipídios, provocada pelo metabolismo do etanol, resulta de uma maior expressão de enzimas lipogénicas e citocinas que são codificados por fatores de transcrição tais como a Egr-1. Este é fundamental no controlo da expressão de genes que respondem ao stress celular. É ativado sempre que há situações de isquemia e tem um tempo de meia-vida curto. O Egr-1 liga-se a regiões promotoras de genes relacionados com a expressão de proteínas envolvidas na lesão hepática, nomeadamente o fator de crescimento derivado de plaquetas, o fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ), a molécula-1 de adesão intercelular e o TNF- $\alpha$ . O Egr-1 é rapidamente sintetizado e é degradado pelo proteossoma dependente de ubiquitina. O consumo excessivo de álcool leva à inibição da atividade do proteossoma, levando à desregulação do Egr-1, ao aumento do TNF- $\alpha$ , uma citocina lipogénica, e ao aumento da proteína SREBP-1, aumentando assim a biossíntese lipídica (Bae *et al.*, 2002) (Donohue, 2007) (Zhou *et al.*, 2003).

## 5- Esteato-hepatite Alcoólica

A esteato-hepatite alcoólica (EHA) é caracterizada por um estado inflamatório crónico. Caso não haja cessação do consumo etílico, poderá haver acumulação de lípidos nos hepatócitos, ou seja, a esteatose pode desenvolver um estado inflamatório que consubstancia a EHA. A EHA tem como principal interveniente as KC na regulação da inflamação, não estando estas apenas relacionadas com a produção de moléculas pró-inflamatórias, mas também com a fase de resolução da inflamação. Os principais indicadores que demonstram que estamos perante uma EHA é nomeadamente a presença de hepatócitos em forma de balão, de células apoptóticas e de corpos de Mallory-Denk (MDB) (Sakhuja, 2014).

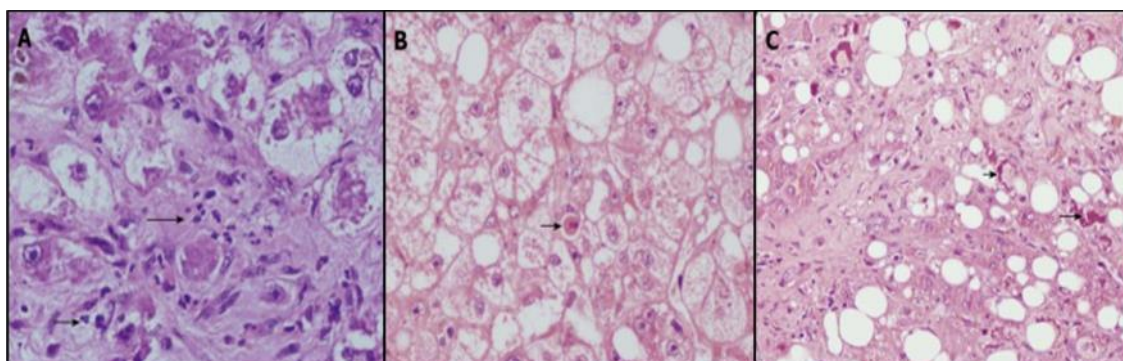
Os hepatócitos em forma de balão são indicadores de uma inflamação rica em neutrófilos no parênquima lobular do fígado (Sakhuja, 2014).

A necrose é a forma mais comum de lesão na EHA, no entanto, a apoptose também pode ser observada (Sakhuja, 2014). O metabolismo do etanol está associado ao aumento de ROS, como referido anteriormente. As membranas mitocondriais são constituídas por ácidos gordos polinsaturados que são bastante vulneráveis aos efeitos tóxicos provocados pelas ROS, levando a disfunção mitocondrial. As alterações nas mitocôndrias podem resultar em maior produção de ROS que, por sua vez, induzirão apoptose dos hepatócitos (Feldstein and Gores, 2005). Estes apresentam condensação da cromatina e fragmentação celular, sendo mais frequentes em casos de esteato-hepatite não alcoólica (Sakhuja, 2014).

Os MDB, normalmente, estão presentes quando existe stress oxidativo intracelular. Estes são constituídos por aglomerados de material eosinofílico, nomeadamente citoqueratinas 8 e 18 (CK8/18) (Kong *et al.*, 2019) (Celli and Zhang, 2014), que são degradadas em queratina, proteína p62, proteínas de choque térmico 70 e 25, entre outros peptídios, pela via ubiquitina-proteossoma. Uma técnica muito utilizada para identificar MDB difíceis de observar é a coloração imuno-histoquímica, através de anticorpos que marcam estes produtos de degradação (Kong *et al.*, 2019) (Celli and Zhang, 2014). A CK8 e a CK18, através da ligação ao recetor 2 do TNF, ativam vias pró-apoptóticas e exacerbam a inflamação mediada por neutrófilos através da ativação do NF- $\kappa$ B (Celli and Zhang, 2014).

Sendo um estado inflamatório crónico, os sinais inflamatórios, embora mais evidentes no parênquima hepático, também podem ser observados junto à veia porta. Contudo, a inflamação portal na EHA é geralmente mais leve do que a observada em outras formas de hepatite, tais como a hepatite viral (Sakhuja, 2014). Caso seja observado agregados de

linfócitos maiores, mais densos e mais frequentes, deve ser considerada a probabilidade de existência de outras hepatites crônicas (Celli and Zhang, 2014).



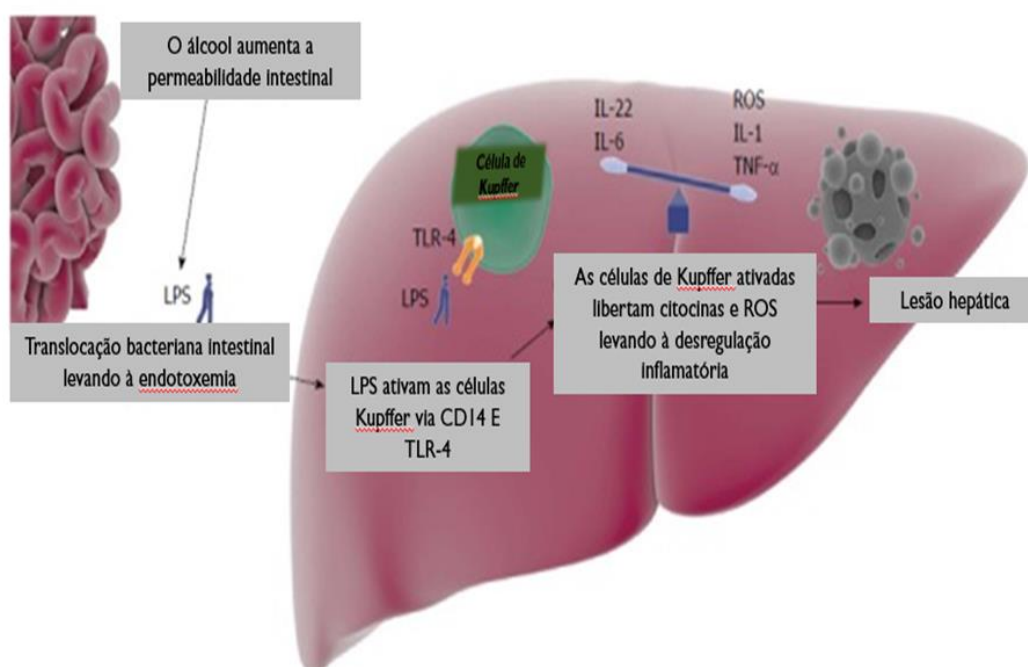
**Figura 3-** Imagem histológica evidenciando sinais de esteatohepatite alcoólica. A: Inflamação neutrófila (seta) e balonização de hepatócitos (coloração HE, × 400); B: Morte celular apoptótica (seta) (coloração HE, × 400); C: Corpos de Mallory-Denk (seta) (coloração HE, × 400). Adaptado de (Sakhuja, 2014).

As KC são a primeira linha de defesa hepática, tendo um papel fundamental na imunidade inata. Constituem cerca de 15% das células do fígado e 50% dos macrófagos de todo o organismo. Têm como função a eliminação de compostos e micro-organismos estranhos presentes na circulação portal (Osna, Donohue and Kharbanda, 2017) (Suraweera *et al.*, 2015).

Os macrófagos são células imaturas da medula óssea e só se diferenciam em macrófagos propriamente ditos quando há indícios de inflamação. Estes têm dois estados funcionais muito distintos: macrófagos M1 (pró-inflamatórios) ou M2 (anti-inflamatórios), sendo que a sua capacidade de defesa em diferentes microambientes é uma das características que os diferencia (Osna, Donohue and Kharbanda, 2017).

O fígado é um órgão que está exposto a bastantes substâncias tóxicas e por este motivo deve ser protegido, nomeadamente pelas KC. O consumo excessivo de álcool potencia o aparecimento de lesões na mucosa intestinal devido ao aumento da permeabilidade que resulta, em parte, de alterações da microflora intestinal, hoje designada de microbiota intestinal. Do ponto de vista molecular, o acetaldeído provoca a abertura das junções apertadas do epitélio intestinal que unem as membranas celulares dos enterócitos, facilitando a translocação de endotoxinas desde o lúmen intestinal até ao fígado e aumentando assim o risco de lesão hepática (Bode and Bode, 2003) (Suraweera *et al.*, 2015). Este mecanismo está particularmente bem estudado para o lipopolissacarídeo S (LPS), componente das paredes celulares de bactérias Gram-negativas. O LPS transloca-se desde o lúmen intestinal até aos vasos sanguíneos da mucosa (devido ao aumento da permeabilidade epitelial), e daí para o

fígado. Posteriormente, os hepatócitos produzem as proteínas de ligação de LPS e estas ligam-se e apresentam o LPS ao *cluster of differentiation 14* (CD 14), que irá ativar as KC através de um complexo de membrana que inclui um recetor de reconhecimento designado recetor do tipo toll (TLR)-4. O excesso de etanol muda o fenótipo das KC e o estado funcional dos macrófagos para M1. Após estas serem ativadas, libertam interleucina-1, TNF- $\alpha$ , quimiocinas e ROS, que irão atrair as células inflamatórias presentes na circulação (nomeadamente macrófagos, células T e neutrófilos), criando deste modo um estado inflamatório crónico característico da EHA. Em particular o TNF- $\alpha$  irá ter um papel fundamental quando se trata de lesão hepática, pois este ativa fatores tais como o NF- $\kappa$ B que, posteriormente, ativam cascatas de sinalização que culminam no desenvolvimento de um ambiente de stress oxidativo (Osna, Donohue and Kharbanda, 2017) (Suraweera et al., 2015).



**Figura 4-** Papel das células de Kupffer na hepatite alcoólica. CD-14 - *Cluster of differentiation 14*; IL - interleucinas; LPS - Lipopolissacarídeos; ROS - Espécies reativas do oxigénio; TLR - Receptor do tipo toll; TNF- $\alpha$  - fator de necrose tumoral- $\alpha$ . Adaptado de (Suraweera et al., 2015).

Tanto o metabolismo do etanol como o stress oxidativo gerado resultam na formação de aldeídos reativos, tais como o acetaldeído e o malondialdeído. Estes reagem com proteínas formando aductos de malondialdeído-acetaldeído. As KC reconhecem estes aductos através dos seus recetores *scavenger* e produzem citocinas, quimiocinas e aumentam a expressão de moléculas de adesão, exacerbando deste modo ainda mais a resposta inflamatória (Ambade and Mandrekar, 2012).



O papel das KC na regulação da inflamação não está apenas relacionado com a produção de substâncias pró-inflamatórias. Estas também estão relacionadas com a fase de resolução da inflamação. As KC produzem prostaglandinas D2 que são essenciais para as células estreladas hepáticas (HSC) gerarem fatores anti-inflamatórios, tais como o TGF- $\beta$ 1 que promove a fibrogênese (Osna, Donohue and Kharbanda, 2017).

Por outro lado, o retículo endoplasmático (RE) também é importante na EHA, este promove a degradação de proteínas mal enoveladas através da via ubiquitina-proteossoma ou por autofagia. A autofagia é o processo catabólico celular escolhido caso a atividade do proteossoma hepático esteja inibida, nomeadamente, em indivíduos que consomem regularmente álcool. Na presença de etanol há formação de agregados de proteínas insolúveis resistentes à degradação pelo proteossoma e há diminuição da atividade do proteossoma e, deste modo, a via alternativa escolhida é a da autofagia. Por outro lado, estudos demonstram que os níveis de um indutor de stress oxidativo do RE, a homocisteína, aumentam com o consumo regular de álcool. Este aumento é devido à regulação negativa da metionina sintase. A betaína poderá ser uma solução para este problema, uma vez que aumenta a enzima betaína homocisteína metiltransferase e reduz os níveis de homocisteína (Ambade and Mandrekar, 2012) (Kaplowitz and Ji, 2006) (Nagy *et al.*, 2016).

## 6- Fibrose Alcoólica

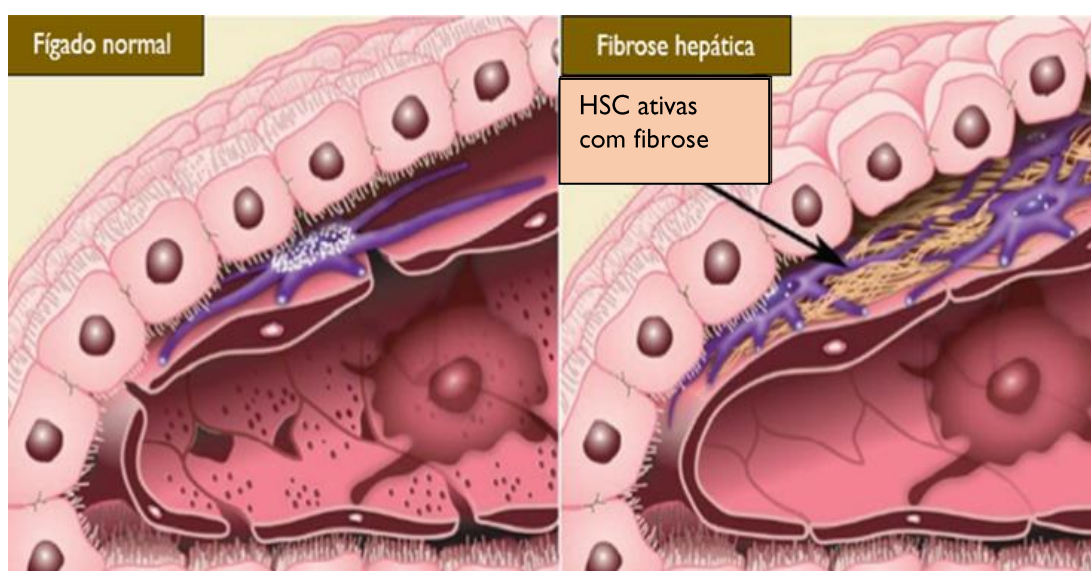
A DHA é um espectro contínuo que começa em esteatose, progride para EHA e por sua vez pode progredir para fibrose ou até para carcinoma hepatocelular, se não houver abstinência de consumo alcoólico. A fibrose é uma fase avançada da DHA, caracterizada por uma elevada acumulação de lípidos no fígado e um estado inflamatório crónico bastante prenunciado.

A fibrose é caracterizada pela formação de nódulos regenerativos do parênquima hepático circundados por septos fibrosos. O seu desenvolvimento ocorre através de um mecanismo de compensação, isto é, a parte do órgão intacta tenta sempre compensar as regiões que estão danificadas (Osna, Donohue and Kharbanda, 2017).

As HSC são os principais intervenientes no desenvolvimento da fibrose (Osna, Donohue and Kharbanda, 2017). Estas células têm como função principal o armazenamento citoplasmático de retinóides, cuja composição é afetada pela ingestão alimentar sendo, no entanto, correto afirmar que são constituídos por triglicérides, fosfolípidios, colesterol e ácidos gordos livres. O retinol proveniente da dieta, quando chega ao intestino, é esterificado em ácidos gordos de

cadeia longa e circula empacotado nos quilomíons. Quando estes chegam ao fígado, através da circulação sistémica, a maioria é armazenada nas HSC (Friedman, 2008).

As HSC secretam no fígado grandes quantidades de proteínas da matriz extracelular formadoras de cicatrizes, contribuindo para alterações estruturais, como a perda das microvilosidades dos hepatócitos gerando, deste modo deterioração da função hepática. AS HSC são os principais intervenientes do estado inflamatório crónico tão característico da fibrose hepática, pois estas recrutam e estimulam leucócitos, libertam quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias. As HSC estimulam a proliferação de leucócitos que, por sua vez irão ativar as HSC que ainda não estão ativas, exacerbando deste modo a resposta fibrogénica (Osna, Donohue and Kharbanda, 2017).



**Figura 5-** As células esteladas hepáticas são peças-chave no desenvolvimento da fibrose. HSC - Células esteladas hepáticas. Adaptado de (Osna, Donohue and Kharbanda, 2017).

As HSC ao libertarem quimiocinas aumentam a expressão de TLR (nomeadamente o peptídeo quimiotático de monócitos-1). Quando os TLR se ligam ao LPS desencadeiam uma resposta inflamatória, como referido anteriormente. As HSC também contribuem para a acumulação de neutrófilos, típicos da doença, bem como para a ativação da proteína C4 do complemento, ambos indicadores de uma resposta inflamatória (Friedman, 2008) (Osna, Donohue and Kharbanda, 2017).

## 7- Carcinoma Hepatocelular

A fibrose é o principal fator de risco para o desenvolvimento de CHC. Os mecanismos bioquímicos que contribuem para a progressão para CHC em pacientes com DHA são bastante complexos (Ceni, Mello and Galli, 2014).

Como já referido anteriormente, o metabolismo do etanol gera acumulação do CYP2E1 e este é um interveniente importante na progressão do CHC. O CYP2E1 para além de gerar ROS que podem provocar danos no DNA, também promove a oxidação de xenobióticos, tais como a dimetilnitrosamina, que é um composto carcinogénico (McKillop and Schrum, 2009) (Morgan, Mandayam and Jamal, 2004).

Em pacientes com DHA, a atividade da enzima hepática metiladenosiltransferase II está diminuída e, deste modo, há menor produção de S-adenosilmetionina que é bastante importante para as reações de metilação do DNA (que é o doador do grupo metil). Sendo a metilação do DNA um importante regulador da expressão génica e esta está reduzida, há maior instabilidade do DNA e maior risco de desenvolvimento de CHC (Morgan, Mandayam and Jamal, 2004).

A imunidade inata está comprometida em pacientes com DHA, pois há evidências de diminuição de células natural *killer*. Estas células são bastante importantes no combate precoce a infeções virais e a células tumorais (Morgan, Mandayam and Jamal, 2004).

## 8- Semiologia da Doença Hepática Alcoólica

A semiologia da DHA está sobretudo relacionada com as complicações resultantes da progressão da doença e não somente relacionadas com o fígado, mas também com uma multiplicidade de manifestações extra-hepáticas.

O facto de haver disfunção da barreira intestinal induzida pelo etanol não apenas favorece a progressão local da doença, mas também desencadeia manifestações sistémicas. Estas alterações a nível intestinal originam um aumento da translocação bacteriana desde o intestino até à circulação portal, um aumento da produção de mediadores pró-inflamatórios e de espécies oxidativas. De seguida, irão ser mencionadas e explicadas de forma sucinta algumas das manifestações sistémicas da DHA (Kovalic, Cholankeril and Satapathy, 2019).

## **Patologia do sistema nervoso central e neuropatias periféricas**

O consumo crónico de álcool pode induzir mudanças silenciosas na estrutura e função do sistema nervoso central e periférico, nomeadamente a nível intracelular (Hammoud and Jimenez-Shahed, 2019). Manifestam-se, por exemplo, através de atrofia cerebral. A perda de tecido cerebral característica desta manifestação, para além de estar intimamente ligada ao consumo de álcool, também pode estar relacionada com fatores de risco adicionais, tais como a idade (García-Valdecasas-Campelo *et al.*, 2007). Deficiências nutricionais, nomeadamente, de vitamina B9 e de vitamina B12 agravam o desenvolvimento da atrofia cerebral e causam lesões nos axónios. Estes níveis baixos estão relacionados com alterações na sua absorção intestinal provocadas pelo metabolismo do álcool. Principalmente a deficiência de vitamina B12 gera uma diminuição da atividade da enzima metilmalonil-CoA mutase. O substrato desta enzima, o metilmalonilCoA, acumula-se e está mais disponível para a formação de ácidos gordos (Gimsing *et al.*, 1989) (Westhuyzen, van der *et al.*, 1983).

A encefalopatia de Wernicke, também, pode estar relacionada com a progressão da DHA. Esta resulta da deficiência de tiamina, com várias manifestações tais como, confusão mental e distúrbios do movimento (Oudman *et al.*, 2018). A tiamina, vitamina hidrossolúvel B1, desempenha um papel fundamental na atividade de várias enzimas associadas ao metabolismo energético. A deficiência de tiamina ocorre devido ao consumo diminuído de alimentos que contenham esta vitamina, a uma diminuição da absorção intestinal, à diminuição da capacidade de armazenamento do fígado, a alterações no seu metabolismo ou a danos nas células epiteliais renais. O etanol reduz a atividade da tiamina pirofosfato cinase, diminuindo a quantidade de pirofosfato de tiamina disponível e, deste modo, reduz a captação de tiamina pelas células. Podemos assim relacionar a encefalopatia de Wernicke com o consumo excessivo de álcool, pois esta resulta da deficiência nos níveis de tiamina (Praharaj *et al.*, 2021).

A progressão da doença hepática devido ao uso de álcool muitas das vezes leva à acumulação de amónia e de manganês. Este facto pode ser explicado devido aos processos de desintoxicação por parte do fígado serem insuficientes, promovendo assim neurotoxicidade (Kovalic, Cholankeril and Satapathy, 2019). O manganês induz a perda neuronal seletiva nos gânglios da base resultando em disfunção do sistema neurotransmissor dopaminérgico (Sureka *et al.*, 2015). A hiperamonémia tanto ativa a glutamina sintase no cérebro como a glutamina serve de transportador de amónia até às mitocôndrias, onde se acumula e esta causa anormalidades no pH intracelular e no potencial de membrana podendo gerar, por exemplo, edema nos astrócitos (Sureka *et al.*, 2015).

## **Doenças cardiovasculares**

O consumo de etanol está associado, por exemplo, ao desenvolvimento de FA (Kovalic, Cholankeril and Satapathy, 2019). O metabolismo do etanol tem vários efeitos sobre a atividade elétrica do coração, tais como aumento da atividade adrenérgica, diminuição da entrada de cálcio nas células do miocárdio e encurtamento da duração do potencial de ação. Estes fatores levam à diminuição da velocidade de condução e/ou ao encurtamento do período refratário, característicos da FA (Samokhvalov, Irving and Rehm, 2010).

Outra manifestação cardíaca comum observada é a cardiomiopatia dilatada. Em casos de stress oxidativo, há comprometimento da contractilidade cardíaca caracterizada por uma resposta contrátil prejudicada e relaxamento diastólico. Havendo alterações no músculo cardíaco, tais como a dilatação dos ventrículos, as válvulas cardíacas não conseguem fechar normalmente e, muitas vezes, há refluxo de sangue e arritmias, pois este mal funcionamento impede que o coração consiga bombear sangue suficiente para satisfazer as necessidades do organismo. Alterações nos recetores  $\beta$ -adrenérgicos, anormalidades nos canais de cálcio e nos níveis de óxido nítrico e de citocinas foram identificados como possíveis mecanismos patogénicos da cardiomiopatia resultantes do consumo excessivo de álcool (Milić *et al.*, 2016).

## **Patologia pancreática**

A ingestão contínua de álcool é um fator de risco para o desenvolvimento de pancreatite aguda e pancreatite crónica. O etanol provoca inflamação em todo o organismo incluindo no pâncreas. A nível endócrino, há diminuição do número de ilhéus de *Langerhans* podendo induzir insuficiência endócrina e aumento do risco de progressão de diabetes *mellitus*. Estas alterações geradas pelo metabolismo do etanol podem ser bastante prejudiciais pois as bebidas alcoólicas têm na sua composição elevado teor de hidratos de carbono e deste modo será muito difícil o controlo dos níveis de glicose na corrente sanguínea. A nível exócrino, o metabolismo do etanol pode originar insuficiência pancreática, levando a uma diminuição na produção de enzimas digestivas e falhas na absorção de alimentos, diminuindo assim os níveis de diversas vitaminas no organismo, tais como a vitamina B9 e a vitamina B12 (Kovalic, Cholankeril and Satapathy, 2019).

## **Patologia miopática**

O consumo excessivo de álcool leva à diminuição da síntese proteica no músculo esquelético. A síntese de proteínas é regulada, tanto pela abundância de ribossomas ou de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA), como também pela eficiência do processo. Estudos demonstram que o número de ribossomas não difere entre ratos machos controlo (sem administração de álcool) e ratos machos que foram expostos ao consumo de álcool. A

diminuição da fosforilação da proteína ribossômica S6 cinase beta-1 (S6K1) resulta na redução da fosforilação da proteína ribossomal S6 e por sua vez origina diminuição na tradução de mRNA. O fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-I é uma hormona potente anabolizante para a manutenção da massa corporal magra. O IGF-I estimula a síntese de proteínas do músculo esquelético, que promove a fosforilação de S6K1. O metabolismo do etanol diminui a capacidade de fosforilação do IGF-I para com o S6K1, portanto podemos depreender que a diminuição da síntese proteica está relacionada com a eficiência do processo na fase de fosforilação (Lang *et al.*, 2004).

## 9- Opções terapêuticas para a Doença Hepática Alcoólica

Nas últimas décadas não existiam progressos significativos no desenvolvimento de opções terapêuticas para a DHA comparativamente a outras doenças relacionadas com o fígado. Contudo, apesar da ausência de aprovação pelas entidades reguladoras, há algumas alternativas terapêuticas que passam fundamentalmente por uma abordagem de suporte. As opções terapêuticas diferem consoante o grau de gravidade de cada paciente, requerendo sempre uma avaliação médica cuidadosa (Stickel *et al.*, 2017). De seguida irão ser apresentadas algumas opções terapêuticas para o tratamento da DHA.

### **Abstinência**

A abstinência é a base terapêutica para todos os pacientes em todos os estádios da DHA. Como facilmente se compreende, o consumo etílico concomitante ao tratamento médico, diminui drasticamente a sua eficácia. Para o efeito, é fundamental o acompanhamento psicossocial a todos estes pacientes pois o longo processo relacionado com a cessação do consumo etílico requer uma abordagem holística do doente (Stickel *et al.*, 2017).

### **Suporte Nutricional**

É muito frequente os pacientes com DHA apresentarem desnutrição, nomeadamente desnutrição energético-proteica. A baixa ingestão alimentar e a substituição de calorias de alimentos por calorias provenientes das bebidas alcoólicas são consideradas causas de desnutrição. Aos pacientes com falta de apetite e com problemas de má absorção, como em casos de diarreia e insuficiência pancreática exócrina, recomenda-se um suporte nutricional, rico em proteínas com baixo teor de gorduras e enriquecidos de vitaminas (Kong *et al.*, 2019) (Stickel *et al.*, 2017).

## Terapêutica farmacológica

A substância ativa mais estudada e utilizada para o tratamento de doenças hepáticas é o extrato de *Silybum marianum* (Cardo Mariano), este contém silimarina que atua como hepatoprotetor, pois inibe a ativação do NF- $\kappa$ B hepático. A silimarina atua como antioxidante, reduz a produção de radicais livres e a peroxidação lipídica e aumenta a expressão de superóxido dismutase de pacientes com fibrose alcoólica. No entanto, nos ensaios clínicos realizados até ao momento não mostraram efeitos positivos significativos em biópsias hepáticas (Ceni, Mello and Galli, 2014).

Os corticosteróides já são usados há bastante tempo, sendo a prednisolona a mais estudada. A sua resposta é avaliada com base na alteração dos níveis de bilirrubina. Caso, após uma semana, não se verifique diminuição destes níveis, o tratamento deve ser interrompido devido aos seus efeitos adversos, tais como imunossupressão e alterações dermatológicas (Stickel et al., 2017). Apesar dos esteroides melhorarem a inflamação hepática e as respostas inflamatórias sistémicas, por outro lado inibem a regeneração hepática, o que pode ser prejudicial para pacientes com DHA (Ceni, Mello and Galli, 2014).

Os pacientes com DHA possuem níveis elevados de TNF- $\alpha$ , fator crítico para a progressão desta doença, como mencionado anteriormente. A terapêutica com anti-TNF- $\alpha$ , tal como a pentoxifilina, um inibidor da fosfodiesterase que bloqueia a transcrição do TNF- $\alpha$ , tem demonstrado ter efeitos positivos em pacientes com DHA. A pentoxifilina pode ser usada para tratar pacientes com DHA grave, em casos em que é contraindicado a administração com corticosteroides (Ceni, Mello and Galli, 2014) (Kong et al., 2019).

A administração oral de *Lactobacillus rhamnosus* GG também pode ser considerada uma opção terapêutica, pois os probióticos criam um ambiente anti-inflamatório, melhorando deste modo a integridade da barreira intestinal. Esses efeitos protetores estão correlacionados com a supressão da expressão de CYP2E1 e inativação de TLR4, o que leva a uma diminuição significativa na ativação de NF- $\kappa$ B e na produção de TNF- $\alpha$ , dois intervenientes fundamentais quando se trata de lesão hepática e processos inflamatórios (Ceni, Mello and Galli, 2014).

Os miRNA são expressos em vários tipos de células do intestino e do fígado. Participam no processo de stress oxidativo, nas respostas inflamatórias, no metabolismo lipídico e regulam a transcrição de proteínas alvo. No processo patogénico da DHA, os níveis de expressão de miRNA-155, miRNA-132 e miRNA-182 são significativamente elevados e os níveis de expressão de miRNA-148a, miRNA-203 e miRNA-122 são regulados negativamente. Portanto,

a regulação negativa ou a superexpressão de miRNA específicos podem ser usados como alvos terapêuticos para a DHA, como perspectiva futura (Kong *et al.*, 2019).

### **Transplante de fígado**

O transplante de fígado é a principal escolha para pacientes com DHA em estádios avançados e que não respondem às restantes opções terapêuticas (Kong *et al.*, 2019).

A maioria dos programas de transplante exige um período de abstinência de 6 meses antes do procedimento, para permitir a recuperação da função hepática, que pode melhorar a ponto de o transplante não ser mais necessário, e reduzir o risco de reincidência pós-transplante. Embora o transplante de fígado aumente a qualidade de vida do paciente, não elimina o alcoolismo subjacente, podendo haver potencial de recaída. Deste modo, no período pós operação é fundamental que o paciente continue num período de abstinência. Após ocorrer o transplante de fígado os pacientes devem ser acompanhados por uma equipa multidisciplinar de profissionais de saúde, ao longo de toda a sua vida, de modo a prevenir e tratar complicações que possam existir (Stickel *et al.*, 2017).

## **10- Considerações Finais**

O consumo excessivo de álcool representa uma das principais causas de morte a nível global.

Não obstante o alcoolismo tratar-se de uma doença crónica, o foco está no seu controlo. Controlar a doença, passa pela cessação do consumo etílico, o que se revela uma tarefa muitas vezes inglória, exigindo um empenho multidisciplinar para, assim, amenizar o seu impacto na qualidade de vida do paciente.

A DHA envolve inúmeros fatores de risco desde metabólicos, ambientais a imunológicos. Embora, atualmente, tenha sido feito uma evolução significativa de modo a conhecer melhor os mecanismos e a patologia da DHA, através de sistemas *in vivo* e *in vitro*, muitas características e aspetos relevantes ainda são desconhecidos e requerem mais investigação. Apesar dos grandes progressos científicos relacionados com o estudo desta doença, ainda há uma grande lacuna entre a compreensão da hepatite alcoólica e o seu tratamento, que carece de avanços nesta área. Esforços futuros devem ser focados na identificação dos principais fatores e intervenientes que contribuem para o desenvolvimento da doença.



## 11 - Bibliografia

AMBADE, Aditya; MANDREKAR, Pranoti - Oxidative Stress and Inflammation: Essential Partners in Alcoholic Liver Disease. **International Journal of Hepatology**. ISSN 2090-3448. 2012:2012) 1–9.

BAE, Myung Ho *et al.* - Regulation of Egr-1 by association with the proteasome component C8. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**. . ISSN 0167-4889. 1592:2 (2002) 163–167.

BODE, Christiane; BODE, J. Christian - Effect of alcohol consumption on the gut. **Best practice & research. Clinical gastroenterology**. . ISSN 1521-6918. 17:4 (2003) 575–592.

CELLI, Romulo; ZHANG, Xuchen - Pathology of Alcoholic Liver Disease. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**. . ISSN 00306002. 2:2 (2014) 103.

CENI, Elisabetta; MELLO, Tommaso; GALLI, Andrea - Pathogenesis of alcoholic liver disease: Role of oxidative metabolism. **World Journal of Gastroenterology**. . ISSN 22192840. 20:47 (2014) 17756–17772.

CHOI, Steve S.; DIEHL, Anna Mae - Alcoholic Liver Disease. **Handbook of Liver Disease**. . ISSN 1943-5657. 2021) 109–120.

CRABB, David W.; LIANGPUNSAKUL, Suthat - Alcohol and lipid metabolism. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**. . ISSN 1440-1746. 21:SUPPL. 3 (2006) S56–S60.

DENG, Xin Sheng; DEITRICH, Richard A. - Putative role of brain acetaldehyde in ethanol addiction. **Current drug abuse reviews**. . ISSN 18744745. 1:1 (2008) 3.

DÉTIVAUD, Lénaïck *et al.* - Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. **Blood**. . ISSN 0006-4971. 106:2 (2005) 746–748.

DONOHUE, Terrence M. - Alcohol-induced steatosis in liver cells. **World Journal of Gastroenterology : WJG**. . ISSN 10079327. 13:37 (2007) 4974.

EAGON, Patricia K. - Alcoholic liver injury: Influence of gender and hormones. **World Journal of Gastroenterology : WJG**. . ISSN 10079327. 16:11 (2010) 1377.

FELDSTEIN, Ariel E.; GORES, Gregory J. - Apoptosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. **Frontiers in bioscience : a journal and virtual library**. . ISSN 1093-9946. 10:SUPPL. 3 (2005) 3093–3099.

- FREZZA, Mario *et al.* - High Blood Alcohol Levels in Women. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM19901113220205>. ISSN 0955663X. 2:C (2010) 81–88.
- FRIEDMAN, Scott L. - Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver. **Physiological reviews**. ISSN 00319333. 88:1 (2008) 125.
- GALLI, Andrea *et al.* - The Transcriptional and DNA Binding Activity of Peroxisome Proliferator-activated Receptor  $\alpha$  Is Inhibited by Ethanol Metabolism: A NOVEL MECHANISM FOR THE DEVELOPMENT OF ETHANOL-INDUCED FATTY LIVER \*. **Journal of Biological Chemistry**. ISSN 0021-9258. 276:1 (2001) 68–75.
- GANZ, Tomas - Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. **Blood**. ISSN 0006-4971. 102:3 (2003) 783–788.
- GARCÍA-VALDECASAS-CAMPELO, Elena *et al.* - Brain atrophy in alcoholics: Relationship with alcohol intake; liver disease; nutritional status, and inflammation. **Alcohol and Alcoholism**. ISSN 0735-0414. 42:6 (2007) 533–538.
- GIMSING, P. *et al.* - Vitamin B-12 and Folate Function in Chronic Alcoholic Men with Peripheral Neuropathy and Encephalopathy. **The Journal of Nutrition**. ISSN 0022-3166. 119:3 (1989) 416–424.
- HAMMOUD, Nadia; JIMENEZ-SHAHED, Joohi - Chronic Neurologic Effects of Alcohol. **Clinics in Liver Disease**. ISSN 1089-3261. 23:1 (2019) 141–155.
- HARRISON-FINDIK, Duygu Dee - Role of alcohol in the regulation of iron metabolism. **World Journal of Gastroenterology : WJG**. . ISSN 10079327. 13:37 (2007) 4925.
- HARRISON-FINDIK, Duygu Dee *et al.* - Iron-mediated regulation of liver hepcidin expression in rats and mice is abolished by alcohol. **Hepatology**. ISSN 1527-3350. 46:6 (2007) 1979–1985.
- HOSSEINI, Nooshin; SHOR, Julia; SZABO, Gyongyi - Alcoholic Hepatitis: A Review. **Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)**. ISSN 14643502. 54:4 (2019) 408.
- HOUTEN, Sander M. *et al.* - The Biochemistry and Physiology of Mitochondrial Fatty Acid  $\beta$ -Oxidation and Its Genetic Disorders. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105045>. ISSN 15451585. 78:2016) 23–44.

KAPLOWITZ, Neil; JI, Cheng - Unfolding new mechanisms of alcoholic liver disease in the endoplasmic reticulum. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**. ISSN 1440-1746. 21:SUPPL. 3 (2006) S7–S9.

KHARBANDA, Kusum K. *et al.* - Ethanol consumption reduces the proteolytic capacity and protease activities of hepatic lysosomes. **BBA - General Subjects**. ISSN 03044165. 1245:3 (1995) 421–429.

KHARBANDA, Kusum K. *et al.* - Ethanol consumption alters trafficking of lysosomal enzymes and affects the processing of procathepsin L in rat liver. **Biochimica et biophysica acta**. ISSN 0006-3002. 1291:1 (1996) 45–52.

KONG, Ling Zu *et al.* - Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 20:11 (2019).

KOVALIC, Alexander J.; CHOLANKERIL, George; SATAPATHY, Sanjaya K. - Nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease: metabolic diseases with systemic manifestations. **Translational Gastroenterology and Hepatology**. ISSN 24151289. 4:2019.

KRANZLER, Henry R.; SOYKA, Michael - Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. **JAMA**. ISSN 15383598. 320:8 (2018) 815.

LAMAS-PAZ, Arantza *et al.* - Alcoholic liver disease: Utility of animal models. **World Journal of Gastroenterology**. ISSN 22192840. 24:45 (2018) 5063–5075.

LANG, Charles H. *et al.* - Alcohol intoxication impairs phosphorylation of S6K1 and S6 in skeletal muscle independently of ethanol metabolism. **Alcoholism, clinical and experimental research**. ISSN 0145-6008. 28:11 (2004) 1758–1767.

MCKILLOP, Iain H.; SCHRUM, Laura W. - Role of alcohol in liver carcinogenesis. **Seminars in liver disease**. . ISSN 1098-8971. 29:2 (2009) 222–232.

MEIER, Patrick; SEITZ, Helmut K. - Age, alcohol metabolism and liver disease. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**. ISSN 1363-1950. 11:1 (2008) 21–26.

MENEZES DUARTE, Ricardo Luiz DE; MACHADO PASCHOAL, Marcos Eduardo - Molecular markers in lung cancer: prognostic role and relationship to smoking. **Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**. . ISSN 1806-3756. 32:1 (2006) 56–65.

MILIĆ, Sandra *et al.* - Cardiac manifestations in alcoholic liver disease. **Postgraduate Medical Journal**. ISSN 0032-5473. 92:1086 (2016) 235–239.

MORGAN, Timothy R.; MANDAYAM, Sarathy; JAMAL, M. Mazen - Alcohol and hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology**. ISSN 0016-5085. 127:5 (2004) S87–S96.

MUMENTHALER, Martin S. *et al.* - Gender Differences in Moderate Drinking Effects. **Alcohol Research & Health**. ISSN 1535-7414. 23:1 (1999) 55.

NAGY, Laura E. *et al.* - Linking Pathogenic Mechanisms of Alcoholic Liver Disease With Clinical Phenotypes. **Gastroenterology**. ISSN 15280012. 150:8 (2016) 1756.

NEMETH, Elizabeta *et al.* - Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. **Science**. ISSN 00368075. 306:5704 (2004) 2090–2093.

OSNA, Natalia A. *et al.* - Proteasome Activation by Hepatitis C Core Protein is Reversed by Ethanol-Induced Oxidative Stress: Proreosome activation by HCV core protein. **Gastroenterology**. ISSN 00165085. 134:7 (2008) 2144.

OSNA, Natalia A.; DONOHUE, Terrence M.; KHARBANDA, Kusum K. - Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. **Alcohol Research : Current Reviews**. ISSN 21694796. 38:2 (2017) 147.

OUDMAN, Erik *et al.* - Preventing Wernicke Encephalopathy After Bariatric Surgery. **Obesity Surgery**. ISSN 17080428. 28:7 (2018) 2060.

PRAHARAJ, Samir *et al.* - High-dose thiamine strategy in Wernicke–Korsakoff syndrome and related thiamine deficiency conditions associated with alcohol use disorder. **Indian Journal of Psychiatry**. ISSN 19983794. 63:2 (2021) 121.

REHM, Jürgen *et al.* - Alcohol and Global Health I Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. **The Lancet**. 373:2009) 2223–2233.

REHM, Jürgen *et al.* - Burden of Disease Associated with Alcohol Use Disorders in the United States. **Alcoholism, clinical and experimental research**. ISSN 15300277. 38:4 (2014) 1068.

ROBERTS, Ben J. *et al.* - Ethanol Induces CYP2E1 by Protein Stabilization: ROLE OF UBIQUITIN CONJUGATION IN THE RAPID DEGRADATION OF CYP2E1 (\*). **Journal of Biological Chemistry**. ISSN 0021-9258. 270:50 (1995) 29632–29635.

SAKHUJA, Puja - Pathology of alcoholic liver disease, can it be differentiated from nonalcoholic steatohepatitis? **World Journal of Gastroenterology : WJG**. . ISSN 22192840. 20:44 (2014) 16474.

SAMOKHVALOV, Andriy V.; IRVING, Hyacinth M.; REHM, Jürgen - Alcohol Consumption as a Risk Factor for Atrial Fibrillation: a Systematic Review and Meta-Analysis. **European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation: official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology**. . ISSN 20474881. 17:6 (2010) 706.

SCHIØDT, F. V. *et al.* - Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**. . ISSN 1365-2036. 16:4 (2002) 707–715.

SINGH, Ashok K. - Alcohol Interaction with Cocaine, Methamphetamine, Opioids, Nicotine, Cannabis, and  $\gamma$ -Hydroxybutyric Acid. **Biomedicines**. ISSN 22279059. 7:1 (2019).

SINGH, Sukhpreet; OSNA, Natalia A.; KHARBANDA, Kusum K. - Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. **World Journal of Gastroenterology**. ISSN 22192840. 23:36 (2017) 6549.

STICKEL, Felix *et al.* - Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. **Gut and Liver**. ISSN 19762283. 11:2 (2017) 173.

STICKEL, Felix; HAMPE, Jochen - Genetic determinants of alcoholic liver disease. **Gut**. ISSN 1468-3288. 61:1 (2012) 150–159.

SURAWEERA, Duminda B. *et al.* - Alcoholic hepatitis: The pivotal role of Kupffer cells. **World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology**. ISSN 2150-5330. 6:4 (2015) 90.

SUREKA, Binit *et al.* - Neurologic Manifestations of Chronic Liver Disease and Liver Cirrhosis. **Current Problems in Diagnostic Radiology**. ISSN 0363-0188. 44:5 (2015) 449–461.

WESTHUYZEN, J. VAN DER *et al.* - Effect of a Vitamin B-12-Deficient Diet on Lipid and Fatty Acid Composition of Spinal Cord Myelin in the Fruit Bat. **The Journal of Nutrition**. ISSN 0022-3166. 113:3 (1983) 531–537.

XU, Aimin *et al.* - The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. **Journal of Clinical Investigation**. ISSN 0021-9738. 112:1 (2003) 91.

XU, Hong Qin *et al.* - Effects of alcohol consumption on viral hepatitis B and C. **World Journal of Clinical Cases**. ISSN 23078960. 9:33 (2021) 10052.

YOU, Min *et al.* - Ethanol Induces Fatty Acid Synthesis Pathways by Activation of Sterol Regulatory Element-binding Protein (SREBP) \*. **Journal of Biological Chemistry**. ISSN 0021-9258. 277:32 (2002) 29342–29347.

YOU, Min *et al.* - The role of AMP-activated protein kinase in the action of ethanol in the liver. **Gastroenterology**. ISSN 0016-5085. 127:6 (2004) 1798–1808.

YOU, Min; CRABB, David W. - Recent advances in alcoholic liver disease - II. Minireview: Molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**. ISSN 01931857. 287:1 50-1 (2004).

ZHOU, Zhanxiang *et al.* - A Critical Involvement of Oxidative Stress in Acute Alcohol-Induced Hepatic TNF- $\alpha$  Production. **The American Journal of Pathology**. ISSN 00029440. 163:3 (2003) 1137.