

Marta Filipa da Costa Rego

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Prevenção de Doenças Cardiovasculares — Red Yeast Rice” referentes à Unidade Curricular “Estágio Curricular”, sob a orientação, respetivamente, da Dr<sup>a</sup>. Sara Vale, da Dr<sup>a</sup>. Catarina Cardoso e do Professor Doutor Ricardo António Esteves Castro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro/2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

# Marta Filipa da Costa Rego

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Prevenção de Doenças Cardiovasculares — Red Yeast Rice” referentes à Unidade Curricular “Estágio Curricular”, sob a orientação, respetivamente, da Dr.<sup>a</sup> Sara Vale, da Dr.<sup>a</sup> Catarina Cardoso e do Professor Doutor Ricardo António Esteves Castro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Marta Filipa da Costa Rego, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012168992, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Prevenção de Doenças Cardiovasculares Red Yeast Rice” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

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

Marta Filipa Costa Rego

Coimbra, 1 de Setembro de 2017

# Índice

<b>I - Prevenção de Doenças Cardiovasculares Red Yeast Rice</b> .....	1
Agradecimentos .....	2
Resumo.....	3
Abstract.....	4
Abreviaturas e Significados.....	5
Introdução.....	6
1. Doenças cardiovasculares .....	7
1.1. Doenças cardiovasculares o que são?.....	7
1.2. Estudos epidemiológicos da doença cardiovascular .....	7
1.3. Fatores de risco cardiovascular .....	7
2. Hipercolesterolemia como um fator de risco cardiovascular .....	8
2.1. Dados epidemiológicos .....	8
2.2. Colesterol: Biossíntese, Regulação e Metabolismo .....	9
2.3. Etiologia das patologias relacionadas com o aumento de colesterol .....	11
2.4. Tratamentos disponíveis para as alterações dos lípidos circulantes.....	12
2.4.1. Tratamento não farmacológico.....	12
2.4.2. Tratamento farmacológico.....	12
2.4.2.1. Estudos sobre o impacto das estatinas no perfil lipídico e nos eventos cardiovasculares.....	13
2.4.2.2. Benefícios adicionais das estatinas .....	16
2.4.2.3. Efeitos adversos da terapia com estatinas e interações medicamentosas.....	16
3. Farmacologia alternativa.....	19
3.1. Red Yeast Rice .....	19
3.1.1. Processo de obtenção de Red Yeast Rice .....	19
3.1.2. Constituintes do Red Yeast Rice e os seus efeitos biológicos .....	20
3.1.3. Contexto Regulamentar e Comercialização.....	22
3.1.4. Efeito hipolipemiante.....	25
3.1.4.1. Estudos controlados por placebo .....	25
3.1.4.2. Estudos Red Yeast Rice vs Estatinas.....	26
3.1.4.3. Efeito ao nível das doenças cardiovasculares.....	27
3.1.5. Efeitos secundários e interações.....	29
Conclusão.....	32
Bibliografia .....	33
<b>II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária</b> .....	37
Agradecimentos .....	38
Abreviaturas e Significados.....	39

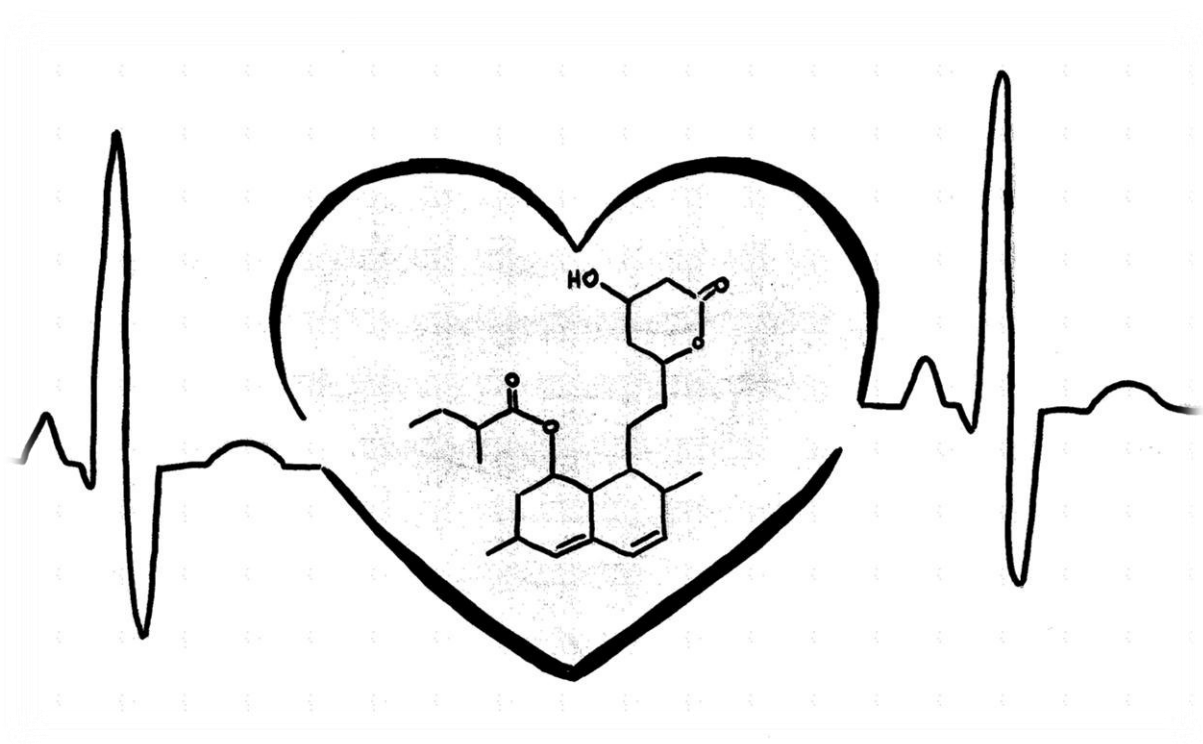


Introdução.....	40
Análise SWOT .....	41
1. Pontos Fortes (“Strenghts”).....	42
1.1. Localização e afluência de utentes .....	42
1.2. Equipa .....	42
1.3. Gestão, Aprovisionamento, Receção e Armazenamento.....	42
1.4. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica.....	43
1.5. Intervenção Farmacêutica e Prestação de Serviços.....	44
1.6. Colaboração com instituições sociais.....	45
1.7. Programa Informático: 4DigitalCare®.....	46
1.8. Especialista de Dermocosmética.....	46
1.9. Espaço Ortopedia.....	47
1.10. Frequência do estágio.....	47
2. Pontos Fracos (“Weaknesses”).....	47
2.1. Sazonalidade .....	47
2.2. Preparação de manipulados .....	48
2.3. Indicação farmacêutica de produtos de saúde.....	48
3. Oportunidades (“Opportunities”).....	48
3.1. Farmácia Alvim .....	48
3.2. Formações complementares.....	49
3.3. Programas de intervenção e educação em saúde pública.....	50
4. Ameaças (“Threats”) .....	50
4.1. Medicamentos esgotados .....	50
4.2. Utentes mais informados e automedicação .....	51
Considerações Finais.....	52
Bibliografia .....	53
Anexos .....	54
Anexo I .....	54
<b>Parte III - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica.....</b>	<b>69</b>
Agradecimentos .....	70
Abreviaturas e Significados.....	71
Introdução.....	72
Análise SWOT .....	73
1. Pontos Fortes (“Strenghts”).....	74
1.1. Direção de Operações.....	74
1.2. Gestão de Produto.....	75
1.3. Gestão de Economato e Requisições Internas .....	75

1.4. Controlos de Mudança.....	76
2. Pontos Fracos (“Weaknesses”) .....	77
2.1. Funcionamento e constituição de uma Indústria Farmacêutica.....	77
2.2. Formações.....	78
3. Oportunidades (“Opportunities”) .....	78
3.1. Produção .....	78
3.2. Contacto com vários departamentos .....	79
4. Ameaças (“Threats”) .....	80
4.1. Poucos Farmacêuticos na Organização.....	80
Considerações Finais.....	81
Anexos .....	82
❖ Anexo I.....	82
❖ Anexo II.....	83
❖ Anexo III.....	84
❖ Anexo IV .....	85

# I - Prevenção de Doenças Cardiovasculares

## Red Yeast Rice



## **Agradecimentos**

A concretização desta etapa só foi possível graças à colaboração de todos aqueles que me acompanharam de perto. Assim, desejo aqui expressar os meus sinceros agradecimentos:

Ao Professor Doutor Ricardo Castro, orientador da minha monografia, por todo apoio e disponibilidade. Muito Obrigada!

À Faculdade de Farmácia, por todos os conhecimentos prestados!

A todos os colaboradores Docentes e não Docentes!

Aos amigos de sempre e aqueles que fizeram de Coimbra a minha segunda casa!

Ao meu namorado pelo apoio incondicional em todas as minhas decisões ao longo deste percurso!

À minha família, pela presença constante e por todo o apoio e dedicação para que esta etapa fosse cumprida com sucesso.

Pela paciência e motivação.

Um sincero obrigada!

## **Resumo**

Atualmente, as doenças cardiovasculares são uma das maiores causas de mortalidade a nível mundial, sendo o aumento de colesterol total sérico, sobretudo o colesterol LDL, o principal fator de risco ao desenvolvimento destas doenças. Assim, está demonstrado que a redução deste parâmetro reduz a incidência destas patologias em indivíduos com dislipidemia assim como as mortes relacionadas com as mesmas. Na Europa, no que respeita aos casos de hipercolesterolemia, é recomendada como primeira abordagem medidas de alteração do estilo de vida, e caso não sejam verificados decréscimos significativos nos níveis de colesterol são utilizadas como primeira linha farmacológica as estatinas. Contudo, esta classe de fármacos nem sempre é bem tolerada pelos pacientes pelo que, para além das ofertas da medicina tradicional, tem-se verificado um crescimento das terapias alternativas bem como um maior interesse por parte do público. Apesar da evidência relativa à eficácia destes produtos ainda ser pouco concreta e a regulação deste mercado ser confusa, este é um setor que tem tido um crescimento exponencial nos últimos anos sendo um desafio à prática médica. O arroz fermentado por *Monascus purpureus* está incluído nas terapias naturais de redução de lípidos e tem demonstrado eficácia, tolerabilidade e segurança em indivíduos intolerantes a estatinas.

O presente trabalho tem como principais objetivos a perceção do impacto das doenças cardiovasculares a nível Europeu e Nacional assim como dos seus fatores de risco; perceber a relação entre hipercolesterolemia e processo aterosclerótico; abordar a importância das estatinas na hipercolesterolemia e as suas limitações; analisar a evidência atual sobre a eficácia e segurança do arroz fermentado por *M. purpureus* na hipercolesterolemia; e por fim, abordar a introdução de Coenzima Q10 nos produtos à base de Red Yeast Rice.

## **Palavras Chave**

Doenças Cardiovasculares; Risco Cardiovascular; Hipercolesterolemia; Estatinas; Terapias alternativas; Red Yeast Rice; *Monascus purpureus*; Coenzima Q10.

## **Abstract**

Nowadays, cardiovascular diseases are one of the major causes of mortality worldwide being the increase of the serum cholesterol total, especially LDL cholesterol, the main factor of risk for the development of these diseases. Thus, it has been shown that the reduction of these parameters decreases the incidence of these pathologies in individuals with dyslipidemia as well as the deaths related to them. In Europe, in the case of hypercholesterolemia, a first approach to measures of lifestyle changes is recommended and if there are no significant decreases in cholesterol levels, statins are used as the first pharmacological line. However, this class of drugs isn't always well tolerated by patients, so that in addition to the traditional medicine offerings, there has been an increase in alternative therapies as well as more public interest. Although the evidence regarding the effectiveness of these products is still unclear and the regulation of this market isn't very well established, this is a sector that has experienced exponential growth in recent years and is a challenge to medical practice. *Monascus purpureus* fermented rice is included in natural lipid-lowering therapies and has demonstrated efficacy, tolerability, and safety in individuals who are intolerant to statins.

The main objective of this monography is to understand the impact of cardiovascular diseases at a European and National level as well as their factors of risks; to understand the relationship between hypercholesterolemia and atherosclerotic process; discuss the importance of statins in hypercholesterolemia and its limitations; to analyze the current evidence of the efficacy and safety of *M. purpureus* fermented rice in hypercholesterolemia; and finally, to address the introduction of Coenzyme Q10 in Red Yest Rice based products.

## **Key words**

Cardiovascular diseases; Cardiovascular risk; Hypercholesterolemia; Statins; Alternative therapies; Red Yeast Rice; *Monascus purpureus*; Coenzyme Q10.

## Abreviaturas e Significados

Apo B	Apolipoproteína B
AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase
AHA's	Do inglês, <i>American Heart Association's</i>
ATP	Do inglês, <i>Adenosine Triphosphate</i>
CPK	Creatina Fosfoquinase
Cr	Creatinina
CT	Colesterol Total
CoQ10	Coenzima Q10
CYP	Citocromo
DCC	Doença cardíaca coronária
DCV	Doenças cardiovasculares
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
EFSA	Do inglês, <i>European Food Safety Authority</i>
EM	Enfarte do miocárdio
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>
HDL-c	Colesterol transportado em proteínas de alta densidade
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
IPP	Isopentilpirofosfato
LDL	Do inglês, <i>Low density lipoproteins</i>
LDL-c	Colesterol transportado em proteínas de baixa densidade
NO	Do inglês, <i>Nitric Oxide</i>
RCV	Risco Cardiovascular
RYR	Do inglês, <i>Red Yeast Rice</i>
TG	Triglicerídeos

## Introdução

As doenças cardiovasculares são atualmente uma das maiores causas de morte nos países industrializados. A aterosclerose é um processo silencioso com etiologia multifatorial e que tem um papel fulcral na ocorrência das doenças cardiovasculares. Estão descritos numerosos fatores de risco que aumentam a suscetibilidade a este processo; um dos fatores de risco major é o nível plasmático total de colesterol, sobretudo de colesterol LDL. Sabe-se também que a redução destes lípidos na corrente sanguínea pode reduzir o risco cardiovascular, e numerosos esforços têm sido efetuados nesse sentido, sendo as estatinas os fármacos de eleição já que inibem a redutase 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A, enzima essencial à síntese endógena de colesterol. Apesar da relação risco/benefício para o doente incontestavelmente favorável, a realidade é que existem indivíduos que não toleram estes agentes hipocolesterolemiantes devido aos seus efeitos adversos.

Cada vez mais os pacientes procuram alternativas naturais aos medicamentos, pelo que é um dever do médico e do farmacêutico conhecer as alternativas existentes no mercado e estarem informados para que possam fundamentar a sua opinião, seja ela contra ou a favor.

Assim, existem alternativas fitoterapêuticas como o arroz fermentado por *Monascus purpureus*, Red Yeast Rice, onde tem vindo a ser relatado um sucesso no decréscimo dos níveis de colesterol podendo ser assim utilizado como uma alternativa em doentes intolerantes a estatinas.

A levedura de arroz vermelho tem sido alvo de investigação por forma a avaliar a sua ação ao nível da hipercolesterolemia e em que indivíduos pode ser recomendada a sua utilização.

Posto isto, a presente monografia pretende sistematizar a evidência atual sobre a segurança e eficácia da utilização de levedura de arroz vermelho na hipercolesterolemia; a dosagem mais usual e recomendada; a redução de colesterol que é possível alcançar e, por último, contribuir para uma melhoria na intervenção farmacêutica ao nível da farmácia comunitária, nomeadamente, identificar indivíduos em risco cardiovascular e fazer um melhor aconselhamento.



## **I. Doenças cardiovasculares**

### **I.1. Doenças cardiovasculares o que são?**

As doenças cardiovasculares (DCV) afetam o sistema circulatório, ou seja, afetam os vasos sanguíneos e o coração. [1]

Existem vários tipos de doenças cardiovasculares de entre as quais se destacam, pela preocupação que exigem atualmente, a doença coronária cardíaca, que engloba as artérias do coração e a doença cérebro vascular, onde estão envolvidas as artérias do cérebro. A maioria destas doenças são provocadas por aterosclerose, ou seja, pela deposição de placas de gordura e cálcio na parede das artérias que dificultam a circulação sanguínea nos órgãos podendo, no limite, chegar mesmo a impedi-la. Quando a aterosclerose se desenvolve nas artérias coronárias, pode causar complicações, nomeadamente a doença de angina de peito ou provocar um enfarte do miocárdio. Quando se desenvolve nas artérias do cérebro, pode originar sintomas como alterações de memória, tonturas ou, em casos graves, um acidente vascular cerebral.[1]

### **I.2. Estudos epidemiológicos da doença cardiovascular**

Como é conhecido, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte a nível mundial. Estima-se que 17,5 milhões de pessoas morreram de doença cardiovascular em 2012, representando 30% dos óbitos. Destes óbitos, cerca de 7,4 milhões eram devidos a doença coronária e 6,7 milhões a acidentes vasculares cerebrais.

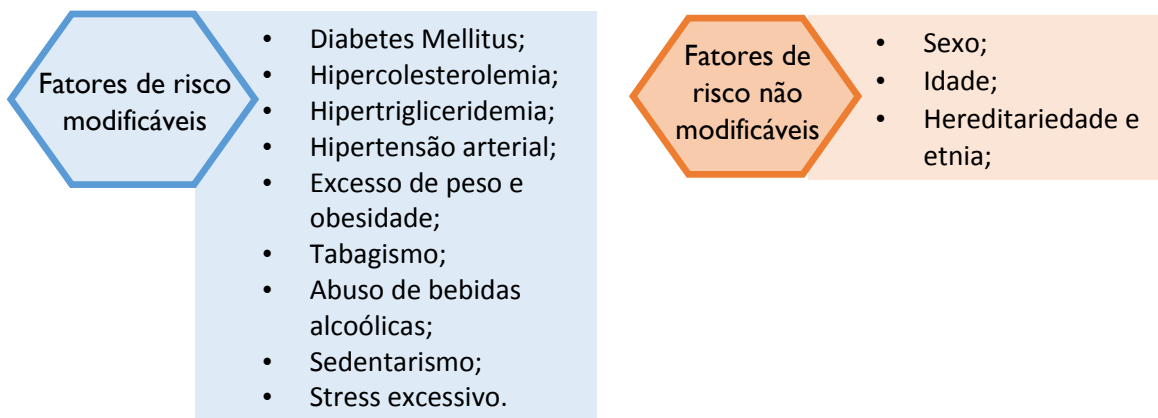
Segundo a European Cardiovascular Disease Statistics 2017, as DCV na Europa representam 45% das mortes. Em 2015, foram registados 11,3 milhões de novos casos de doença cardiovascular na Europa e mais de 85 milhões de pessoas viviam com doenças cardiovasculares. [2]

Em Portugal, a Direção-Geral da Saúde, também aponta as DCV como a principal causa de mortalidade do país, responsabilizando-se por 29,9% dos óbitos.[3]

### **I.3. Fatores de risco cardiovascular**

A incidência e a prevalência dos fatores de risco a ter em consideração, por norma, variam consoante a geografia, região, sexo e grupo étnico. [4] Um fator de risco é uma condição que potencia o risco cardiovascular sendo que estes podem ser divididos em 2 grupos, como se na representa tabela I – Fatores de risco cardiovasculares. [1]

Tabela 1- Fatores de Risco Cardiovasculares



A maioria das doenças cardiovasculares pode ser prevenida abordando os fatores de risco anteriormente referidos, como sugere “The AHA’s Life’s Simple Seven”. A American Heart Association’s, com o intuito de construir vidas mais saudáveis e livres de doenças cardiovasculares definiu os Life’s Simple 7, apresentados na figura 1, com a finalidade de melhorar a saúde de todos os americanos em 20% e reduzir em 20% as mortes cardiovasculares até 2020. [5]



Figura 1- Os sete fatores chave definidos pela American Heart Association's como "Life's Simple 7", com o intuito de reduzir as mortes causadas por doenças cardiovasculares em 20% até 2020, melhorando a saúde dos americanos pela adoção de estilos de vida mais saudáveis. Adaptado de [6]

## 2. Hipercolesterolemia como um fator de risco cardiovascular

### 2.1. Dados epidemiológicos

O risco cardiovascular está diretamente relacionado com os níveis de colesterolemia.

Um estudo realizado em Portugal, e\_LIPID, tendo como objetivo determinar o perfil lipídico da população portuguesa, envolveu 1688 indivíduos (848 homens e 840 mulheres, com

idades compreendidas entre 18 e os 79 anos) distribuídos pelas regiões Norte, Centro, Lisboa, Alentejo e Algarve.

Deste estudo, concluiu-se que a prevalência de hipercolesterolemia em Portugal é de 52% para colesterol total  $\geq 190$  mg/dl e 55% para colesterol LDL  $\geq 115$  mg/dl, tendo em consideração que 23% dos indivíduos se encontravam medicados com pelo menos uma estatina. Por outro lado, foi possível determinar que a dislipidemia é um fator de risco prevalente na população portuguesa e que comparativamente ao último estudo realizado em Portugal, em 2001, designado por Becel verificou-se uma diminuição em 16% da hipercolesterolemia em Portugal. [7]

## 2.2. Colesterol: Biossíntese, Regulação e Metabolismo

O colesterol, representado na figura 2, é uma substância lipídica, sintetizada naturalmente pelo organismo e é essencial à estrutura das membranas celulares; à produção de hormonas esteroides, que estão envolvidas em inúmeras funções fisiológicas; e à produção de ácidos biliares que são necessários à absorção intestinal de colesterol, gorduras e vitaminas lipofílicas. O metabolismo do colesterol é assegurado por um equilíbrio altamente coordenado entre a ingestão de colesterol, absorção, síntese e excreção por forma a evitar a formação de depósitos anómalos quer do colesterol, quer das lipoproteínas que o transportam. [8]

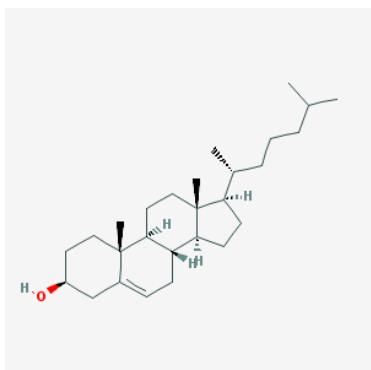


Figura 2- Estrutura molecular do colesterol. [9]

A síntese do colesterol ocorre principalmente no fígado, contudo o colesterol pode também surgir no organismo através da dieta. A síntese de colesterol no fígado, figura 3, inicia-se com a condensação de três moléculas de acetil-Coenzima A por ação da sintase 3-Hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A pela via do mevalonato. Assim, ocorre a formação de 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A (HMG-CoA) que é posteriormente convertido a mevalonato pela redutase 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA, que representa o passo limitante do processo metabólico. O mevalonato dará origem ao esqualeno, que por incorporação de um oxigênio

e sucessivas ciclizações culmina na molécula do colesterol.[10]

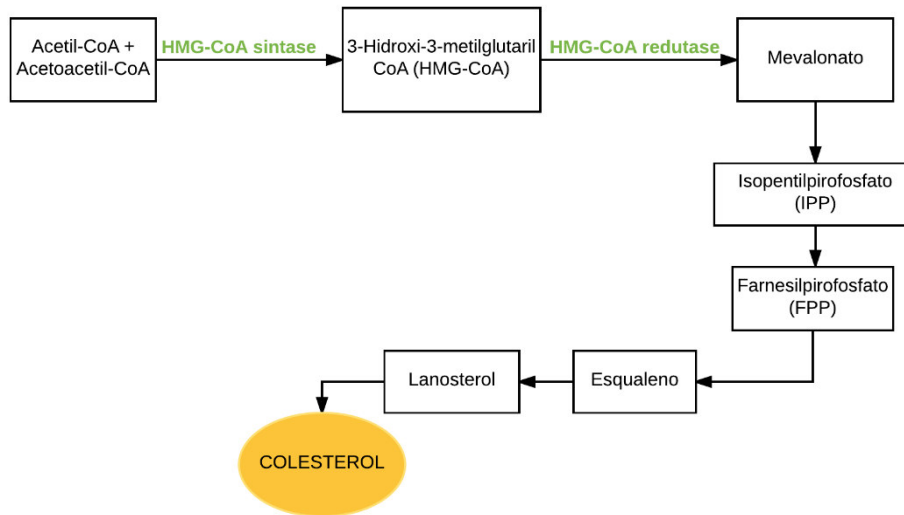


Figura 3 – Síntese do Colesterol. A biossíntese do colesterol resume-se a 5 passos fundamentais: 1- Conversão de Acetil-CoA em 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA); 2- Conversão de HMG-CoA em mevalonato; 3-Conversão de mevalonato a Isopentilpirofosfato (IPP); 4-Conversão de IPP em esqualeno; 5 – Conversão de esqualeno em colesterol.

Nos seres humanos, existe uma relação linear entre o colesterol dietético e as concentrações plasmáticas de colesterol até cerca de 1000 mg/dia. As recomendações para reduzir o risco de DCV inclui a limitação de colesterol dietético a 300 mg por dia. [11]

A regulação dos níveis de colesterol dá-se através do balanço que a própria molécula coordena no organismo – o aumento da concentração e acumulação de colesterol nos tecidos conduz à inibição da sua síntese endógena, ao passo que o aumento da excreção ou diminuição da sua absorção no aporte da dieta conduz ao aumento da sua síntese endógena. Dado que a síntese endógena de colesterol se encontra intrinsecamente interligada com o balanço dos níveis plasmáticos, é de evidenciar que o principal ponto de controlo é onde ocorre a intervenção da redutase HMG-CoA na formação de mevalonato. A concentração do colesterol livre intracelular vai, assim, afetar a atividade enzimática conduzindo à posterior síntese hepática. Este é um ponto importante para a compreensão do funcionamento da farmacologia dominante para o controlo de desordens dos níveis de colesterol. [10]

Face à insolubilidade dos lípidos em meios aquosos, estes necessitam de se unir a proteínas para circularem no sangue. Enquanto os ácidos gordos livres circulam ligados à albumina, os restantes lípidos, como os triglicerídeos e colesterol circulam em lipoproteínas que são constituídas por uma porção lipídica e uma porção proteica. [12] As lipoproteínas são agrupadas e classificadas de acordo com a sua densidade e desempenham funções diferentes:

- Quilomicrons: são os responsáveis pelo transporte dos lipídios provenientes da dieta, sendo constituídos principalmente por triglicerídeos;
- *Very low density lipoproteins* (VLDL): são ricas em triglicerídeos e são responsáveis pela transferência de lipídios endógenos para tecidos periféricos por forma a serem utilizados ou armazenados como fontes de energia;
- *Low density lipoproteins* (LDL): transportadores principais do colesterol desde o lúmen do intestino até às células extra-hépticas;
- *High density lipoproteins* (HDL): procedem ao transporte reverso do colesterol, ou seja, efetuam o transporte de colesterol das células periféricas para o fígado, onde ocorre a eliminação de colesterol, reduzindo assim o colesterol intracelular acumulado.

Quando mencionado o colesterol, importa destacar essencialmente as lipoproteínas LDL e HDL, tendo-se então colesterol na forma colesterol-LDL (LDL-c) e colesterol-HDL (HDL-c), respetivamente. Está bem estabelecido que um elevado nível plasmático de colesterol-LDL é o principal fator de risco às doenças cardiovasculares, mais especificamente na doença arterial coronária [13], apresentando-se na tabela 2 os valores de referência utilizados na atualidade.[14]

Tabela 2 - Valores referência de colesterol total, Colesterol-LDL e Colesterol-HDL. Adaptado de [14]

<b>VALORES REFERÊNCIA DE COLESTEROL</b>	
<b>Colesterol Total</b>	
< 200 mg/dL	Desejável
200 - 239 mg/dL	Limite máximo
>240 mg/dL	Alto
<b>Colesterol LDL</b>	
<110 mg/dL	Desejável (ideal)
100 - 129 mg/dL	Próximo do desejável
130 - 159 mg/dL	Limite máximo
160 - 189 mg/dL	Alto
>190 mg/dL	Muito Alto
<b>Colesterol HDL</b>	
< 40 mg/dL	Maior risco de DCV
> 60 mg/dL	Alguma proteção relativamente a DCV

### 2.3. Etiologia das patologias relacionadas com o aumento de colesterol

O termo dislipidemia é utilizado para designar todas as anomalias quantitativas ou qualitativas dos lipídios no sangue podendo ser classificada em hipertrigliceridemia quando se verifica um aumento de triglicéridos (TG); hipercolesterolemia quando se denota um aumento

da concentração de colesterol ou então dislipidemia mista pela combinação dos fatores mencionados anteriormente. [15]

#### **2.4. Tratamentos disponíveis para as alterações dos lípidos circulantes**

O objetivo primário de qualquer intervenção que vise reduzir as lipoproteínas plasmáticas e/ou colesterol é a redução do risco aterosclerótico e subsequente risco de DCV que existe nos doentes com elevada concentração de lípidos no sangue. [16]

##### **2.4.1. Tratamento não farmacológico**

Numa primeira abordagem às dislipidemias, devem ser promovidas intervenções no estilo de vida adequadas a cada indivíduo. [17] Assim, deve ser salientado ao doente a necessidade de:

- Adoção de dieta variada e nutricionalmente equilibrada, rica em legumes, leguminosas, verduras e frutas e pobre em gorduras (totais e saturadas);
- A prática regular e continuada de exercício físico, 30 a 60 minutos, quatro a sete dias por semana.
- O controlo e manutenção de um peso normal, isto é, índice de massa corporal igual ou superior a 18,5 mas inferior a 25; perímetro da cintura inferior a 94 cm, no homem, e inferior a 80 cm, na mulher;
- A restrição do consumo excessivo de álcool (máximo 2 bebidas/dia);
- A diminuição do consumo de sal (valor ingerido inferior a 5,8 g/dia);
- A cessação do consumo de tabaco.

##### **2.4.2. Tratamento farmacológico**

Quando as intervenções no estilo de vida se mostram ineficazes, é necessário o uso de agentes farmacológicos.

Nesta categoria, são vários os fármacos disponíveis na atualidade para a redução de lípidos. No entanto, os fármacos de primeira linha utilizados na redução do colesterol total plasmático e LDL-c são as estatinas que diminuem a síntese de colesterol no fígado por inibirem competitivamente a atividade da redutase hidroxil-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA). A redução da concentração intracelular de colesterol induz um aumento da expressão de recetores de LDL à superfície celular dos hepatócitos, resultando numa maior extração de LDL-c do sangue e subsequente diminuição da concentração de LDL-c circulante e lipoproteínas contendo Apo-B que incluem partículas ricas em triglicéridos. [18]

#### **2.4.2.1. Estudos sobre o impacto das estatinas no perfil lipídico e nos eventos cardiovasculares.**

DOWNS et. al., em 1998 [19] publicaram um estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo onde foi comparada lovastatina (20-40 mg/dia) ao placebo na prevenção do primeiro evento coronário major em pacientes sem evidência clínica de doença cardiovascular aterosclerótica estando estes sujeitos a uma dieta pobre em lipídios saturados e colesterol. Concluíram que ao fim de 5,2 anos, o tratamento com lovastatina permitiu reduzir o LDL-c em 25%, aumentar o HDL-c em 6%. O risco de eventos cardiovasculares reduziu em 25% e o risco de um primeiro evento coronário agudo grave diminuiu 37%.

Em 1994, o Scandinavian Simvastatin Survival Study Droup (4S) publicou um estudo randomizado, duplamente cego com 4444 doentes coronários cardíacos (angina de peito ou enfarte agudo do miocárdio (EAM) prévio), com hipercolesterolemia (213-310 mg/dl) e TG ( $\leq 220$  mg/dl) no âmbito da prevenção secundária de eventos cardiovasculares. [20] Neste estudo, os participantes foram tratados durante 5,4 anos com sinvastatina (20-40 mg/dia) ou placebo uma vez por dia. Deste estudo, verificou-se uma redução do colesterol total em 25%, do LDL-c em 35% e aumento de HDL-c em 8%. Foi ainda registado que 28% dos pacientes do grupo placebo e 19% dos pacientes do grupo tratados com sinvastatina sofreram durante este período  $\geq 1$  evento coronário major concluindo, assim, uma redução de risco de eventos coronários no segundo grupo de 34% ( $P=0,00001$ ) e uma redução de 30% nas mortes causadas por doença cardiovascular. No grupo tratado, o risco de eventos cerebrovasculares reduziu 30% assim como o risco relativo de morte.

No ano seguinte, WATERS et. al., [21] apresentaram um estudo duplamente cego, controlado por placebo, envolvendo 331 pacientes (21-50 anos) com doença coronária cardíaca (DCC) documentada mas não submetidos a angioplastia recente nem com quadro instável. Durante 24 meses estes foram seguidos e tratados com lovastatina (20-80 mg/dia - dose média de 34,3 mg nas mulheres e 35,9 mg nos homens) associada a dieta ou placebo. Constatou-se, no grupo tratado, a redução em 24% de CT e 32% de LDL-c. A progressão angiográfica da placa ateromatosa foi significativamente menor no grupo tratado (0,05 mm vs 0,09 mm de diâmetro) ( $P=0,003$ ), assim como o número de novas lesões ( $P=0,001$ ). No entanto, não foi demonstrada regressão dessas mesmas lesões.

No âmbito da avaliação angiográfica da rosuvastatina na progressão das estenoses por lesões ateromatosas nas artérias coronárias, BALLANTYNE et. al., (2008) [22] realizaram o estudo conhecido como ASTEROID, envolvendo 292 pacientes com um total de 613

estenoses dos segmentos coronários. Estes foram tratados com 40 mg/dia de rosuvastatina pelo período de 24 meses. Para além da redução dos níveis plasmáticos de LDL-c em 53,3% e aumento do HDL-c em 13,8%, o diâmetro das estenoses reduziu de 37,3±8,4% para 36,0±10,1%. Adicionalmente, o diâmetro luminal das artérias com estenose aumentou de 1,65±0,36 mm para 1,68±0,38 mm.

Em termos de síntese, MARON et. al., (2000) [23] sumarizaram os resultados de alguns dos estudos referenciados anteriormente, tabela 3.

Tabela 3 - Resultados clínicos da avaliação de estatinas. Adaptado de [23]

Estudos	Intervenção	Linha de base LDL-c, mg/dL	% Redução LDL	LDL-c no final do ensaio, mg/dL	% de redução na mortalidade total	% de redução nos eventos coronários
<b>Ensaio de Prevenção Secundária</b>						
4S [20]	Sinvastatina 20-40 mg/d	188	35	120	30	34
Waters et al. [21]	Lovastatina 20-80 mg/d	188	32	124	NA	NA
ASTEROID [22]	Rosuvastatina 40 mg/d	131,5	53,3	61,1	NA	NA
<b>Ensaio de Prevenção Primária</b>						
Downs et al. [19] (AFCAPS/TexCAPS)	Lovastatina 20-40 mg/d	150	25	113	NA	37
WOSCOPS	Pravastatina 40 mg/d	192	26	142	22	31

NA – Não aplicável

Os mesmos autores compararam a eficácia e potência hipolipemiantes de diversas estatinas, tabela 4.

Tabela 4 - Comparação da eficácia de seis estatinas com ação hipocolesterolemiantes usadas frequentemente na prática clínica. Adaptado de [23]

Estatinas, mg					Alteração nos níveis lipídicos e lipoproteínas (%)			
Atorvastatina	Sinvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Fluvastatina	CT	LDL-c	HDL-c	TGs
.....	10	20	20	40	-22	-27	4 - 8	-15
10	20	40	40	80	-27	-34	4 - 8	-20
20	40	80	...	...	-32	-41	4 - 8	-25
40	80	...	...	...	-37	-48	4 - 8	-30
80	.....	...	...	...	-42	-55	4 - 8	-35

De forma a comparar a potência das várias estatinas disponíveis no mercado, KLOTZ (2003) [24] concluiu que as doses necessárias para reduzir em 30% as LDL plasmáticas seria necessário 5 mg/dia de atorvastatina, 10 mg/dia de sinvastatina, 40 mg/dia de lovastatina, 40 mg/dia de pravastatina ou 60 mg/dia de fluvastatina. Segue-se a tabela 5 onde se apresenta uma equivalência entre estatinas e, para além disso, informação sobre a potência de outros fármacos com ação hipolipimiantes. [25]



Tabela 5 - Eficácia de Agentes Hipolipemiantes. Adaptado de [25]

FÁRMACO	ALTERAÇÕES NOS COMPONENTES LIPÍDICOS			
	↓ CT	↓ LDL-c	↑ HDL-c	↓ TG
<b>Inibidores HMG-CoA redutase</b>				
Atorvastatina (Lipitor)	29 a 45%	39 a 60%	6%	19 a 37%
Lovastatina (Mevacor)	17 a 29%	24 a 40%	6,6 a 9,5%	10 a 19%
Fluvastatina (Lescor)	NA	25 a 34%	NA	12 a 23%
Pravastatina (Pravacol)	16 a 25%	22 a 34%	7 a 12%	15 a 24%
Sinvastatina (Zocor)	28 a 36%	38 a 47%	8%	15 a 24%
<b>Niacina (Ácido Nicotínico)</b>				
Niacina, liberação prolongada	3 a 10%	5 a 14%	18 a 22%	21 a 28%
<b>Fibratos</b>				
Gemfibrozil (Lopid)	10%	10%	11%	35%
Fenofibrato (Tricor)	17 a 20%	10 a 20 %	7 a 15%	25 a 45%
<b>Sequestrantes de Ácidos Biliares</b>				
Colestiramina (LoCholest)	10 a 15%	20%	5%	NA
Colestipol (Colestid)	10 a 15%	20%	5%	NA

NA – Não aplicável; ↓: Redução; ↑: Aumento; CT: Colesterol Total; LDL-c: Colesterol LDL; HDL-c: Colesterol HDL; TG: Triglicérides

Considerando que o colesterol é biossintetizado pela noite e nas primeiras horas da manhã, a Food and Drug Administration (FDA) órgão que regula a indústria alimentícia e de medicamentos nos EUA, recomendou a administração vespertina de estatinas com semi-vidas mais curtas (lovastatina, sinvastatina e fluvastatina) para um efeito mais rápido do medicamento. Em contraste, a FDA sugere a administração diurna de estatinas com semi-vidas mais longas (atorvastatina, rosuvastatina e pravastatina).

Por forma a determinar o melhor momento de administração de estatinas para obtenção de uma redução de LDL-c ideal, PLAKOGIANNIS e COHEN [26] procederam a uma revisão da evidência científica tendo em atenção os efeitos crono biológicos da administração matinal vs noturna das estatinas. Assim, a administração de atorvastatina a indivíduos saudáveis conduziu a uma redução de 47,2% de LDL-c e de 33,1% de CT quando administrada de manhã e de 48,2% de LDL-c e 34,3% de CT quando administrada à noite. A mesma estatina quando administrada em indivíduos hiperlipidemicos produziu reduções similares às anteriores.

Posto isto, dos 7 estudos revisados, a sinvastatina demonstrou um percentual significativo de redução de LDL-c sob administração vespertina do medicamento quando comparada com a administração matutina. No entanto, a atorvastatina demonstrou uma redução de LDL-c independente do tempo de administração. Isto acontece porque a sinvastatina é de curta duração de ação e a atorvastatina é de ação prolongada. Logo, a fim de coincidir o pico de

produção do colesterol no organismo com o potencial máximo de ação da sinvastatina o medicamento é tomado, preferencialmente, à noite. [26]

#### **2.4.2.2. Benefícios adicionais das estatinas**

Efeitos na função das células endoteliais: o óxido nítrico, do inglês *nitric oxide* (NO), desempenha uma função anti aterosclerótica ao nível do endotélio. Está demonstrado que a hipercolesterolemia reduz a capacidade de o endotélio sintetizar NO, provavelmente devido à disponibilidade reduzida de L-arginina, substrato da NO sintetase. Assim, a redução de colesterol pelas estatinas conduz a um aumento significativo da função endotelial estando demonstrado que a lovastatina induz a ativação transcricional do gene eNOs em células endoteliais humanas in vitro. [27]

Efeitos ao nível dos processos inflamatórios: A adesão de monócitos circulantes e de linfócitos T ao endotélio representam um processo chave na formação da lesão aterosclerótica. As estatinas reduzem a expressão e função das moléculas à superfície dos leucócitos, têm a capacidade de inibir a migração transendotelial de neutrófilos e diminuem a expressão de moléculas de adesão intercelular e a secreção de interleucina-6 (IL-6), acarretando assim benefícios anti-inflamatórios. [27] Assim, as estatinas têm demonstrado uma ação anti-inflamatória e estabilizante da placa aterosclerótica. [28]

A esta classe de fármacos é ainda reconhecida a capacidade de inibir a proliferação de células musculares lisas arteriais, de reduzir significativamente a formação de trombos, de induzir a regressão da placa aterosclerótica e de aumentarem a densidade mineral dos ossos. [27]

#### **2.4.2.3. Efeitos adversos da terapia com estatinas e interações medicamentosas**

As estatinas são, em norma, bem toleradas. No entanto, VANDENBERG et. al., (2010) [29] afirmam que os efeitos secundários são frequentes durante o tratamento com estatinas, o que pode levar à não adesão ou descontinuação da terapêutica.

O efeito adverso de maior importância é a toxicidade hepática e muscular. Registos de pacientes juntamente com a prática clínica indicam que 7 a 29% dos pacientes se queixam de sintomas musculares associados a estatinas. [30] Estes geralmente são associados a concentrações normais ou ligeiramente elevadas de creatina fosfoquinase (CPK). Os sintomas musculares associados a estatinas contribuem significativamente para as altas taxas de descontinuação da terapia com estatinas (até 75%) no período de 2 anos após o início da terapêutica. [30]

As mialgias são o efeito adverso mais frequente, sendo referidas como dores musculares, rigidez, sensibilidade ou câibras normalmente simétricas podendo ser localizadas e manifestar fraqueza muscular. Qualquer destes efeitos ocorre sem elevação da CPK. [30]

Quando se verifica um aumento da CPK 10 vezes acima do valor normal ( $\geq 2\ 000$  UI/L), com ou sem sintomas musculares, define-se por miopatia e a incidência é de 1 em 10 000 pacientes. [30] A miopatia pode evoluir de modo progressivo para rabdomiólise, uma forma grave de dano muscular que caracteriza-se por uma elevação da CPK 40 vezes acima do valor normal estando associada a insuficiência renal e/ou mioglobínúria. A incidência de rabdomiólise em associação com estatinas é de 1 em 100 000 por ano. [30]

No que respeita à hepatotoxicidade, embora seja rara, pode ser observada assintomaticamente o aumento das transaminases séricas, hepatite, colestase e insuficiência hepática aguda. A elevação assintomática de transaminases séricas verifica-se em 0,2 a 5% dos doentes tratados com estatinas. Quando ocorre, é de modo leve e é dependente da dose e do tempo. [31]

Na última década, estudos observacionais atribuíram uma série de outros efeitos adversos às estatinas incluindo queixas músculo-esqueléticas, desconforto gastrointestinais, fadiga, neuropatia periférica, insónia e sintomas neurocognitivos. [31]

Vários mecanismos têm vindo a ser propostos para explicar a fisiologia dos sintomas musculares e miopatia associados a estatinas. No entanto, a explicação tem sido direcionada para a alteração da utilização da energia celular e da função mitocondrial. As estatinas inibem a via de síntese do mevalonato pela inibição da redutase HMG-CoA responsável por catalisar a conversão de HMG-CoA em mevalonato. O mevalonato não atua apenas como precursor do colesterol, mas também como precursor de isoprenoídes não esteroides como coenzima Q10 (CoQ10), heme-A, farnesil pirofostato (FPP) e pirofosfato de geranylgeranilo (GGPP). São estes os intermediários que colocam em risco os benefícios das estatinas. [31] Assim, uma função mitocondrial anormal com depleção de CoQ10 tem vindo a ser relatada durante o tratamento com estatinas mesmo em doentes assintomáticos e detetada por vários métodos o que torna sugestivo de afirmar que as estatinas diminuem a função mitocondrial, atenuando assim a produção de energia e alteram a degradação da proteína muscular sendo que cada uma destas pode contribuir para o início de sintomas musculares. [31]

Tem vindo a ser reportado um decréscimo plasmático de CoQ10 em 20 a 40% no tratamento com estatinas. [31] A CoQ10 é essencial para a produção de adenosina trifosfato, do inglês *adenosine triphosphate* (ATP) mitocondrial, é um potente antioxidante lipossolúvel

presente nas membranas celulares e é transportado no sangue pela LDL. A CoQ10 é sintetizada pelo organismo e também está disponível a partir da dieta. [28] É o único antioxidante capaz de recuperar a sua forma reduzida ativa após a oxidação. Esta transição permite que a CoQ funcione como transportador de elétrons na cadeia respiratória mitocondrial, atue como cofator na fosforilação oxidativa mitocondrial e seja importante para a produção de ATP. A miopatia associada a estatina foi sugerida como resultado da inibição da produção de CoQ10 a nível mitocondrial. [31] A evidência científica confirma a existência de detrimento cardíaco como consequência do déficit de CoQ10 induzido por estatinas no Homem e nos animais. [28] Dados de 6 grupos (8 grupos de tratamento controlados por placebo) sugerem uma redução significativa nas concentrações plasmáticas de CoQ10 após tratamento com estatinas independentemente das formulações das estatinas, duração ou dose. [32] O déficit de CoQ10 induzido por estatinas pode ser completamente revertido pela suplementação com CoQ10, que é totalmente segura e não tem efeitos adversos ao nível do decréscimo do colesterol ou da ação anti-inflamatória das estatinas. Contudo, não ficou demonstrado que a suplementação com CoQ10, em doses superiores a 600 mg/dia, auxilia a redução de mialgias induzidas por estatinas. [28] Por outro lado, esta suplementação é uma forma de prevenção de cardiomiopatias, uma vez que são reconhecidos baixos níveis de CoQ10 na doença congestiva do coração.

É necessário ter em atenção as propriedades farmacocinéticas das estatinas para abordar as interações com outros fármacos. Isto é, a lovastatina, atorvastatina e sinvastatina são catabolizadas pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) pelo que a sua utilização requer especial atenção na medida em que a maioria dos fármacos são também catabolizados por estas enzimas a nível hepático, existindo assim um maior risco de interação farmacológica. A fluvastatina e rosuvastatina são metabolizadas pelo citocromo P450 2C9 (CYP2C9) e a pravastatina pelas vias do citocromo P450 (CYP450) em pequena extensão. [26, 28, 30].

Os inibidores do CYP450 são agentes que inibem a produção de enzimas hepáticas microssomais, conduzindo a elevados níveis plasmáticos de estatina e um maior risco de efeitos adversos como miopatia e rabdomiólise. A este grupo pertencem os inibidores das proteases, cetoconazol, itraconazol, fluconazol, eritromicina, claritromicina, antidepressivos tricíclicos, venlafaxina, fluoxetina, sertralina, tacrolimus, diltiazem, verapamil, corticosteroides, sumo de toranja, tamoxifeno e amiodarona. [31]

Quanto aos indutores do CYP450, estes levam ao decréscimo da biodisponibilidade das estatinas pois induzem as enzimas hepáticas microssomais. Os indutores mais comuns da

isoenzima CYP3A4 são barbitúricos, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, dexametasona, ciclofosfamida, carbamazepina, omeprazol e troglitazona. [31]

A combinação de estatinas com fibratos e niacina aumentam o risco de miopatia e rabdomiólise. [31]

### **3. Farmacologia alternativa**

Para além da farmacologia convencional, existem alternativas, que são na sua maioria consideradas como suplementos alimentares e como tal, não estão sujeitas à legislação e controlo existente ao nível do medicamento. No entanto, estas não devem ser menosprezadas uma vez que o seu potencial farmacoterapêutico pode constituir uma alternativa em casos de intolerâncias a certos fármacos ou até no tratamento de situações específicas.

É nesta sequência de episódios que surgem alternativas às estatinas, nomeadamente “uma estatina natural”: a levedura de arroz vermelho, *red yeast rice* (RYR), que é usado há séculos pela cultura chinesa como alimento e como medicamento e que atualmente é uma alternativa muito comum às estatinas.

#### **3.1. Red Yeast Rice**

A levedura de arroz vermelho, referido neste trabalho como Red Yeast Rice, é um arroz que foi fermentado pelo fungo *Monascus purpureus*, da família *Aspergillaceae*. [32, 33]

Na cozinha Chinesa, o RYR é utilizado há séculos como conservante, aromatizante, corante alimentar, especiaria em pratos de carne e peixe [33] e na produção de vinho de arroz [35] sendo que estas utilizações continuam a ser permitidas em alguns países asiáticos, no entanto, na Europa não é permitida a sua utilização como aromatizante, conservante ou corante. [36] O uso de RYR na medicina Chinesa remonta à antiga Farmacopeia Chinesa, *Pen Chow Kang Mu*, publicada durante a dinastia Ming durante os séculos XIV e XVII [36, 37] sendo-lhe reconhecidas as propriedades no tratamento da diarreia, indigestão [33] melhoria da circulação sanguínea e na redução do colesterol. [38] Atualmente, o RYR é comercializado maioritariamente sob a forma de suplemento alimentar e vendido principalmente pela Internet. [36]

##### **3.1.1. Processo de obtenção de Red Yeast Rice**

O processo tradicional de obtenção de RYR consiste numa fermentação sólida de *Monascus purpureus*, da família *Aspergillaceae*, que se baseia na vaporização do arroz *Oryza sativa* L. para um estado de semi-gelatinização. De seguida, são inoculados numa câmara com uma

cultura de iniciação de *Monascus* cuja temperatura é controlada e são regularmente agitados durante todo o processo de fermentação até que os centros estejam vermelhos.[39]

Nos tempos modernos é utilizada a fermentação líquida através da combinação de vários parâmetros de cultura, incluindo fonte de nitrogênio, oxigênio, valor de pH, temperatura e suplementos de água. Ultimamente, a otimização das condições de fermentação sólida e líquida, levou a uma produção com altos rendimentos de monocolina K (também conhecida pelo nome de lovastatina) [40] e com pouca ou nenhuma citrinina.

### 3.1.2. Constituintes do Red Yeast Rice e os seus efeitos biológicos

O RYR é obtido pela fermentação do arroz comum (*Oryza sativa*) com certas espécies modelo do género *Monascus* (*M. ruber*, *M. purpureus*, *M. pilosus*, *M. floricidus*), sendo estas as espécies mais usadas a nível industrial. [41, 39]

A composição do extrato de RYR pode variar dependendo das condições de fermentação do arroz e do género de *Monascus* utilizado. O principal metabolito obtido pela fermentação com *Monascus* é a monocolina K, figura 4, um inibidor da biossíntese do colesterol, que foi a primeira monocolina a ser isolada da cultura de *M. ruber*, sendo que a mesma substância foi encontrada de forma independente em *Aspergillus terreus* como lovastatina, [39] a primeira estatina com atividade farmacológica introduzida no mercado.

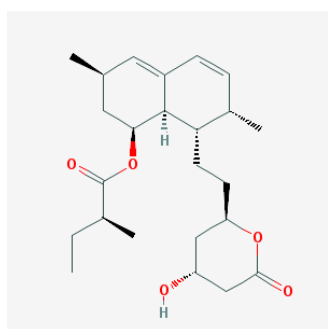


Figura 4 - Estrutura molecular da lovastatina, que quando obtida pela fermentação do arroz por *Monascus purpureus* é designada por monocolina k.[57]

Do processo de fermentação podem surgir vários metabolitos secundários, apresentados na figura 5, como diversos pigmentos, monocolinas farmacologicamente ativas (inibidores da redutase HMG-CoA), monankarinas (inibidores da monoamina oxidase), citrinina (micotoxina) e outras substâncias não corantes. [41] A análise destes metabolitos permitiu identificar um total de 14 compostos de monacolina, incluindo monocolina J, L, e X com as suas correspondentes formas de hidroxí ácidas, monocolina M, bem como dihidromonocolina K e dihidromonocolina L, dihidromevinolina, compactina e 3-hidroxi-3,5-dihidromonocolina L. [36, 41, 40]

### Composição de Red Yeast Rice

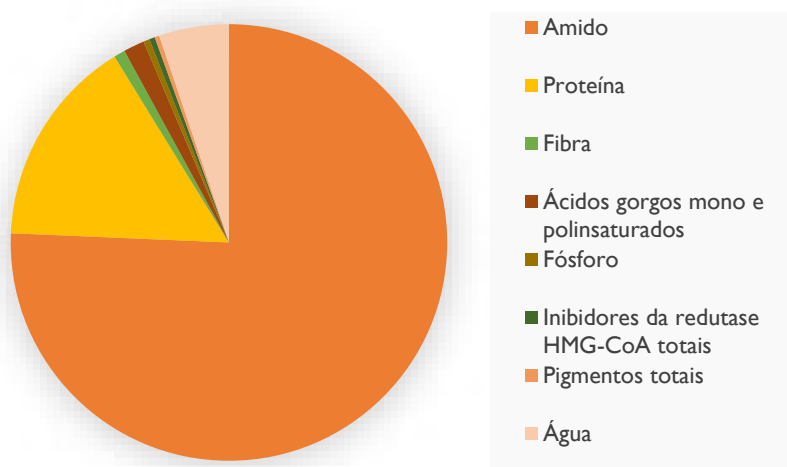


Figura 5- Composição de Red Yeast Rice (Amido 73%; Proteína 15%; Fibra 0,8%; Água 3-6%; Pigmentos totais <0,33%; Ácidos gordos mono e polinsaturados (ácido oleico, linoleico e linolénico) <1,5%; Fósforo 0,44% ; Inibidores da redutase HMG-CoA totais 0,4%. [37] e [42]

Outros ingredientes ativos com potencial para reduzir o colesterol estão nos produtos de RYR comercialmente disponíveis e incluem esteróis vegetais (beta-sitosterol, campesterol, estigmasterol, saponinas), isoflavonas e ácidos gordos monoinsaturados. [31, 41]

Do teor de monocolinas presentes no extrato de RYR, aproximadamente 90% consiste em monocolina K e na sua forma hidro ácida, figura 6. [42]

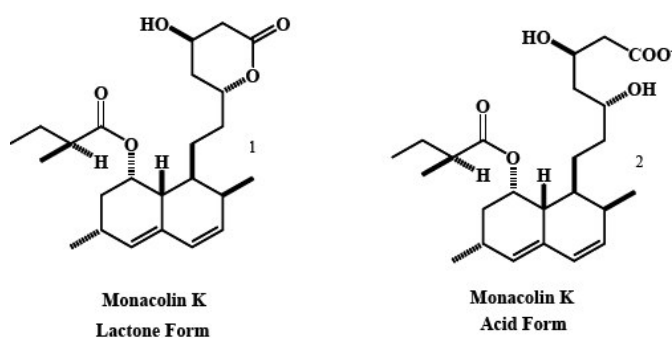


Figura 6 - Estrura da monocolina K, na forma lactona (1) e na forma hidro ácida (2). [58]

A monocolina K é o mesmo que a lovastina, um inibidor da redutase HMG-CoA isolado até então a partir do fungo *Aspergillus terreus* ou sintetizado laboratorialmente [35]. Esta ação é a base para que a monocolina K seja utilizada como um fármaco uma vez que é verificada a inibição reversível competitiva da redutase HMG-CoA impedindo a redução de HMG-CoA a ácido mevalónico e, assim, a formação de colesterol, bem como a de outros compostos como ubiquinonas (CoQ10). No entanto, é de referir que o RYR (monocolina K) para além

da mesma ação que a lovastatina, tem adicionalmente na sua composição, uma série de compostos, supracitados, que sinergicamente atuam para o efeito hipolipemiante e que podem auxiliar na redução dos efeitos secundários, nomeadamente mialgias, descritos para as estatinas.

Os produtos de RYR atualmente comercializados como suplementos alimentares diferem do tradicional RYR presente nos alimentos chineses. Os suplementos alimentares são fabricados utilizando espécies selecionadas de *Monascus* sob condições cuidadosamente controladas e totalmente monitorizadas por forma a aumentar o teor de monacolina K. [36] Do processo de fermentação podem resultar vários metabolitos como descrito anteriormente. Um dos metabolitos que é importante mencionar é a citrinina, uma micotoxina produzida por imensas espécies de *Penicillium* e *Aspergillus*. A citrinina é especialmente tóxica para o tecido hepático e renal [37] mostrando ser nefrotóxica em animais com uma dose letal relatada (DL50) de 35 mg/kg. Em corantes alimentares, esta demonstrou ser mutagénica em concentrações entre 0,2 e 1,7 mg/g. [35] Entretanto já existem processos químicos para a sua remoção do extrato de RYR. [37]

### **3.1.3. Contexto Regulamentar e Comercialização**

Este medicamento fitoterapêutico é, atualmente, comercializado na Ásia, Canadá e Europa como suplemento alimentar. No entanto, não está disponível nos Estados Unidos da América.

#### **Ásia**

A Levedura de arroz vermelho é amplamente utilizada pelos povos asiáticos quer como alimento na culinária Chinesa (conservante, aromatizante, especiaria) quer como medicamento na redução do colesterol, melhoramento da circulação sanguínea e alívio da indigestão e diarreias há vários séculos, continuando hoje em dia a ter uma grande importância nesta civilização.

#### **Norte da América**

Como referido anteriormente, os produtos contendo RYR não estão disponíveis nos Estados Unidos da América (EUA) isto porque em 1998 a FDA determinou que um produto de RYR como continha uma quantidade substancial de monacolina K era um novo fármaco não aprovado e não um suplemento dietético tendo por base a ação semelhante a fármacos ou porque contém lovastatina.



Desde então, em diversas ocasiões, a FDA tomou medidas contra as empresas que comercializam produtos de RYR contendo mais que vestígios de monacolina K, alertando-os de que é contra a lei comercializar esses produtos como suplementos dietéticos. [43]

Apesar das ações da FDA, alguns dos produtos de RYR comercializados, atualmente, no mercado nos Estados Unidos podem conter monacolina K. As empresas optaram por não referir a quantidade de monacolina K presente nos produtos, mas sim a quantidade de RYR por forma a não estarem sujeitos à ação da FDA e por esta razão os consumidores não têm como saber a quantidade de monacolina K que está presente e, portanto, não tem como saber se um determinado produto é seguro, eficaz ou legal. [43]

## **Europa**

Na União Europeia, os suplementos alimentares que contêm RYR são autorizados e têm o direito de apresentar a afirmação que consta no Regulamento (UE) n.º 432/2012 da Comissão de 16 de maio de 2012: "a monacolina K do arroz vermelho fermentado contribui para a manutenção de níveis normais de colesterol no sangue". Esta reivindicação só pode ser utilizada para um alimento que garanta, na dosagem indicada, um consumo diário de 10 mg monacolina K proveniente de preparações de RYR. Para poder ser feita a alegação, o consumidor deve receber informação de que o efeito benéfico é obtido com uma dose diária de 10 mg de monacolina K proveniente de preparações à base de RYR. [44, 41]

Em Portugal, os suplementos alimentares estão ao encargo da Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) e toda a legislação respeitante a suplementos alimentares encontra-se descrito no Decreto-Lei nº 118/2015. [45]

Uma vez que foi mostrada evidências de que o extrato seco de RYR tem capacidade para reduzir a atividade da redutase HMG-CoA, os produtos contendo levedura de arroz vermelho tiveram um crescimento de 80% entre 2005 e 2008, representando 20 milhões de dólares em vendas. [35]

Efetuada uma breve pesquisa na Internet, nas páginas de Portugal, utilizando como palavras de pesquisa: suplementos de arroz vermelho ou red yeast rice seguido do verbo comprar surgem vários produtos que podem ser adquiridos em lojas físicas bem conhecidas do povo português, por exemplo, o celeiro, farmácias e parafarmácias, ervanárias ou então pela compra via internet onde aí as ofertas são vastas. São apresentados alguns dos produtos resultantes da pesquisa:

**BioActivo ARROZ VERMELHO**, Laboratórios Pharma Nord (315 mg de RYR, 60 comprimidos) 1 comprimido ao jantar. Cada comprimido contém 10 mg de monocolina K. Fabricado sob controlo farmacêutico na Dinamarca. Garantia de qualidade, segurança e eficácia em cada comprimido. Origem: Dinamarca (<https://www.pharmanord.pt/produtos/details/bioactivo-arroz-vermelho>)

**Arroz vermelho fermentado**, Solgar (600 mg de arroz vermelho fermentado, 60 cápsulas), 2 comprimidos até 2 vezes por dia de preferência à refeição. (<http://www.solgar.pt/SolgarProducts/Arroz-Vermelho-Fermentado-Capsulas-Vegetais.htm>)

**Lipocolesterol**, Tecnilor® (330 mg de levedura de arroz vermelho, 30 comprimidos contendo ainda outros componentes: 30 mg de coenzima Q10 (CoQ10), 12 mg de vitamina E, 21 mg de omega 3, crómio, policosanol, vitamina B6, ácido fólico e vitamina B12), 1 comprimido por dia às refeições. (<http://www.tecnilor.pt/lipocolesterol.html>)

**Red Yeast Rice**, Goldnutrition clinical (700 mg de RYR – 11 mg de monocolina K, 20 mg de CoQ10), 1 cápsula ao pequeno-almoço e 1 cápsula ao jantar. Origem: Portugal. (<http://goldnutrition.pt/produtos/red-yeast-rice/>)

**Controcol**, Eladiet (625 mg de RYR – 10 mg de monocolina K, 20 mg de CoQ10, cardo mariano, entre outros componentes ativos). 2 comprimidos por dia, após as refeições principais. 60 comprimidos. Origem: Espanha. (<https://www.celeiro.pt/produtos/312448-control-col-48-gramas-comp-eladiet>)

**Normolip 5**, Esi (10 mg de monocolina K, 90 mg de gama orizanol, 10 mg de CoQ10, crómio entre outros), 1 cápsula por dia. 30 cápsulas. Origem: Itália. Clinicamente comprovado: Estudo-Investigação levado a cabo pelo Departamento de Medicina Interna, Unidade Operativa Clínica de Medicina Interna I, Ambulatório de dislipidemias da Universidade de Génova (redução de 27% de LDL-c em dois meses). (<http://www.esi.it/es/normolip-5/>)

**Red Yeast Rice**, Prozis Food, 120 cápsulas (600 mg de RYR - 10 mg de monocolina K) 2 Cápsulas ao almoço e 2 cápsulas ao jantar. (<https://www.prozis.com/pt/pt/prozis-foods/red-yeast-rice-2400-mg-120-caps?text=red+yeast+rice>)

Grande parte dos produtos aqui apresentados não referem qual o mecanismo de ação e que alterações são expectáveis no perfil lipídico. A maioria não se faz acompanhar de "reações adversas"; "interações" no entanto verifiquei que referem, na sua maioria, "contraindicações" ou "advertências".

A diferença mais evidente relativamente à composição das atuais estatinas à venda no mercado como fármacos é que nestes suplementos é possível encontrar a associação com CoQ10, como forma de compensar a sua depleção pela ação da monocolina K, assim como de outros componentes com ação sinérgica à de monocolina K.

### **3.1.4. Efeito hipolipemiante**

#### **3.1.4.1. Estudos controlados por placebo**

O primeiro estudo prospetivo, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo foi realizado por HEBER et. al., em 1999, onde foi avaliado os efeitos de RYR na população americana. Este estudo integrou 83 indivíduos adultos com hiperlipidemia não tratada que, aleatoriamente, foram selecionados para receber 2,4 g/dia de RYR (Cholestin, Pharmanex, Inc, Simi Valley, CA) ou placebo durante 12 semanas. Ambos os grupos foram aconselhados a realizarem uma dieta com menos de 10% de calorias provenientes de gorduras saturadas e menos de 300 mg de colesterol por dia. Ao fim das 12 semanas, comparado os dois grupos, os resultados foram significativamente diferentes: no grupo tratado com RYR a redução de colesterol total foi de 254 para 208 mg/dL (16,8%) enquanto no grupo placebo a redução foi de 254 para 250 mg/dL. Às 12 semanas, os níveis de LDL-c reduziram 23% no grupo tratado com RYR relativamente aos valores basais. Quanto aos TG, a redução também diferiu significativamente entre os dois grupos na avaliação realizada às 8 semanas de tratamento tendo como resultados às 12 semanas  $124 \pm 44$  mg/dL para o grupo tratado com RYR e  $146 \pm 47$  mg/dL para o grupo placebo. No que diz respeito às concentrações de HDL-c não foram registadas alterações significativas quer às 8, quer às 12 semanas em ambos os grupos comparativamente aos níveis basais. [46]

O teor de monocolina k em cada cápsula era de 0,2%, ou seja, 5 mg por dose. Tendo em conta a concentração das doses de lovastatina sintetizada laboratorialmente praticadas (20 ou 40 mg), os autores concluíram que a ação hipolipemiante não é explicada pelo conteúdo de monocolina K mas sim pela ação conjunta das monocolinas com outros constituintes do RYR. [46]

Em 2014, MORIARTY et. al., publicou um estudo multicêntrico, duplamente cego, randomizado, controlado por placebo em grupos paralelos conduzido nos Estados Unidos da

América e na China. Este estudo integrou 116 indivíduos (53,4% Americanos e 31,7% asiáticos) tendo como objetivo o estudo dos efeitos do RYR em indivíduos com dislipidemia mas sem presença de doença coronária cardíaca selecionados, aleatoriamente, para receberem placebo, 1200 mg de RYR ou 2400 mg de RYR diariamente durante 12 semanas. Todos os grupos em estudo foram submetidos a 4 semanas de ausência de tratamento nas quais seguiam uma dieta com baixo teor de gordura. O tratamento diário com 1200 mg e 2400 mg de RYR reduziu significativamente o CT (18%) e o LDL-c (27%) desde a linha de base até à 12ª semana de tratamento. Não se verificaram diferenças significativas na percentagem de redução de CT e de LDL-c entre os 2 grupos tratados com RYR sendo que, a dose a dobrar de RYR resultou numa redução adicional de 4,6% de LDL-c às 8 semanas. Assim, o tratamento com RYR permitiu que 48% dos indivíduos obtivessem uma redução  $\geq$  a 30% de LDL-c comparativamente ao grupo placebo e verificou-se uma maior redução no grupo tratado com RYR de TG e Apo-B assim como a diminuição dos índices aterogénicos em qualquer dose. [47]

HEINZ et. al., conduziram recentemente um estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo envolvendo 142 indivíduos alemães da região de Hanburg e Frankfurt am Main com o intuito de verificarem a eficácia do RYR numa dose relativamente baixa em relação a outros estudos. Assim, os indivíduos foram aleatoriamente selecionados para receberem 3 mg de monocolina K diariamente ou placebo, durante 12 semanas. A preparação de RYR continha 200,0 mg de RYR (3,0 mg de monocolina K), 2,0 mg de CoQ10, 0,5mg de astaxantina e 200,0  $\mu$ g ácido fólico (Armolid, MEDA Pharma, Bad Homburg, Alemanha) e isenta de citrinina. Após as 12 semanas de estudo, no grupo tratado com RYR observou-se uma redução significativa de CT (11,2%), de LDL-c (14,1%) e de TG (5,0%) o que não foi observado no grupo placebo onde as diferenças, face à baseline, não foram significativas. Foi também observado um aumento de HDL-c em cerca de 0,7% no grupo tratado com Armolid. Este estudo demonstrou que um teor relativamente baixo de RYR (3 mg de monocolina K/dia) pode reduzir significativamente elevadas concentrações de LDL-c.

#### **3.1.4.2. Estudos Red Yeast Rice vs Estatinas**

HALBERT et. al., levou a cabo um estudo randomizado e duplamente cego para avaliar a tolerabilidade do RYR vs pravastatina em indivíduos incapazes de tolerar estatinas devido à mialgia. Assim, 43 indivíduos com dislipidemia e historial de descontinuação de estatina devido a mialgia foram aleatoriamente selecionados para receberem 2,400 mg de RYR (4 cápsulas de

600 mg de RYR) ou 20 mg de pravastatina (1 cápsula de pravastatina e 3 cápsulas placebo) duas vezes ao dia durante 12 semanas. Todos os indivíduos foram concomitantemente inscritos num programa de mudança de estilo de vida durante 12 semanas. No final do estudo concluiu-se que a média da severidade da dor não diferiu significativamente entre os dois grupos, sendo a incidência de retirada de medicação devido a mialgia de 5% no grupo de RYR e de 9% no grupo que tomava pravastatina. Não se verificou diferenças quanto à força muscular em ambos os grupos durante as 12 semanas. No que respeita à concentração de LDL-c, diminuiu 30% no grupo RYR e 27% no grupo que tomava pravastatina. Posto isto, este estudo concluiu que o RYR foi bem tolerado, bem como a pravastatina, com redução comparável dos valores de LDL-c numa população intolerante a estatinas. [48]

BECKER et. al., (2009) desenvolveu um estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo com o intuito de avaliar a eficácia e tolerabilidade do RYR com alteração dos estilos de vida concomitantes no tratamento da dislipidemia em indivíduos que não toleram a terapêutica com estatinas. Assim, a população em estudo era constituída por 62 indivíduos (21- 80 anos de idade) com dislipidemia e historial de descontinuação da terapia com estatinas devido a mialgia. Estes indivíduos foram aleatoriamente distribuídos para receberem RYR (1800 mg) ou placebo, duas vezes por dia, durante 24 semanas. Todos os indivíduos receberam um programa de formação em estilos de vida de 3,5 horas por semana durante 12 semanas. No final das 24 semanas verificou-se uma diminuição de LDL-c em ambos os grupos, sendo esta mais significativa no grupo tratado com RYR. Não foram registadas alterações consideráveis nos níveis de HDL-c, triglicéridos, enzimas hepáticas e CPK; perda de peso ou manifestação de dor entre os grupos. Assim, deste estudo conclui-se que o RYR é uma alternativa eficaz e segura em indivíduos intolerantes as estatinas.[49]

### **3.1.4.3. Efeito ao nível das doenças cardiovasculares**

Por forma a avaliar o impacto de RYR na redução de eventos cardiovasculares e na mortalidade em pacientes idosos hipertensos chineses com historial de enfarte do miocárdio (EM), inscritos no estudo de Prevenção Secundária Coronária da China, LI et. al., desenvolveram um estudo controlado por placebo, duplamente cego, randomizado que incluiu 1530 idosos hipertensos com historial de EM que, aleatoriamente, foram selecionados para receber placebo (n=758) ou RYR 600 mg duas vezes ao dia (n=772) diariamente pelo período de 4,5 anos. Cada cápsula de RYR era composta por 2,5 – 3,2 mg de monocolina K e uma pequena percentagem de monocolina K na sua forma hidro ácida, ergosterol e outros

componentes. No final do estudo, quanto ao perfil lipídico dos participantes, verificou-se que o grupo tratado com RYR ocorreu a redução de TG em 11,3% e de LDL-c em 21,2% enquanto no grupo placebo a redução de TG e LDL-c foi de 2,3% e 2,3 %, respectivamente. Também se verificou um aumento de HDL-c em 4,0% em relação à linha de base, não se tendo verificado tal alteração no grupo placebo. No que respeita à diminuição dos eventos cardiovasculares foram detetados 68 eventos coronários (8,8%) no grupo RYR e 108 casos (14,3%) no grupo placebo. A morte por doença cardiovascular totalizou 49 casos no grupo RYR (6,4%) e 68 no grupo placebo (9,0%) indicando assim que a terapia com RYR reduziu significativamente o risco de morte por doença coronária cardíaca (29,2%) e o risco de EM não fatal em 53,4% (P =0,0042). Assim, ficou demonstrado neste estudo que a terapia com RYR reduz efetivamente e com segurança os eventos cardiovasculares e o risco de morte em idosos hipertensos com episódio anterior de enfarte do miocárdio. [50]

Por forma a averiguar a eficácia, tolerabilidade e segurança do uso de RYR em combinação com policosanóis em crianças e adolescentes afetados hereditariamente por desordens do metabolismo lipoproteico, foi desenvolvido um estudo duplamente cego, randomizado, controlado por placebo e cruzado onde foram incluídos 40 pacientes pediátricos (24 afetados por hipercolesterolemia primária heterozigótica e 16 por hipercolesterolemia familiar combinada). [51] Estes foram igualmente submetidos a um período inicial de 4 semanas de dieta pobre em colesterol e gorduras saturadas e randomizados para receberem suplemento alimentar ou placebo durante 8 semanas. Após este período, seguiu-se 4 semanas de lavagem e o tratamento foi continuado por mais 8 semanas. O suplemento alimentar era constituído por 200 mg de RYR (3 mg de monocolina K ou lovastatina), 10 mg de policosanóis, 0,2 mg de ácido fólico, 2 mg de CoQ10 e 0,5 mg de astaxantina.

Os indivíduos foram sujeitos a avaliações no final de cada período de tratamento. Comparativamente ao grupo placebo, o grupo de tratamento reduziu significativamente o CT em 36,3 mg/dL (18,5%), LDL-c em 32,4 mg/dL (25,1%) e os níveis de ApoB em 0,22 g/L (25,3%). Durante o estudo não foram reportados efeitos adversos graves em ambos os grupos.

Uma das razões possíveis para a contraindicação do uso de estatinas em pediatria respeita ao risco de atraso do crescimento na puberdade. [51] Os autores concluem que devem ser realizados ensaios futuros, no entanto, e apesar do número de pacientes envolvidos e do curto período de tempo de estudo, o RYR em combinação com policosanóis pareceu ser satisfatório em termos de eficácia, tolerabilidade e segurança em pediatria.

### 3.1.5. Efeitos secundários e interações

No que respeita às restrições de uso, a European Food Safety Authority (EFSA) remete para o resumo das características de fármacos contendo lovastatina disponíveis no mercado Europeu. [52]

Assim sendo, é de esperar que o RYR, assim como as estatinas, tenha interação com medicamentos que também sejam metabolizados pelo CYP3A4 como é o caso de agentes imunossupressores (ciclosporina), mibefradil, itraconazol, cetoconazol e outros agentes antimicóticos, os antibióticos rifampicina, eritromicina e claritromicina, anticoagulantes como varfarina, clopidogrel e aspirina. [41, 38] É assim requerida uma especial atenção pois a toma conjunta de RYR com um destes medicamentos pode aumentar a concentração de monoclina K na corrente sanguínea, aumentando o risco de ocorrência de efeitos adversos e danos hepáticos. A toranja é um alimento que apresenta interações com a monoclina K por inibir irreversivelmente o CYP3A4, aumentando deste modo a concentração sanguínea e a sua ação. [53]

Por outro lado é sabido que as estatinas podem levar à depleção de CoQ10, conduzindo a fadiga e danos musculares. Assim sendo, a suplementação com CoQ10 pode prevenir o surgimento de miopatia pela monoclina K, sendo aconselhada a sua toma durante a suplementação com RYR e até 4 semanas após esta ter terminado.[29]

Uma meta-análise conduzida por LI et. al., (2014) averiguou se o RYR é uma alternativa segura às estatinas no tratamento de dislipidemias. Assim, procederam à análise dos efeitos colaterais do RYR em 3 vertentes: função hepática (aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT)), função renal, efeitos musculares (CPK) e glicémia em jejum. Dos 13 estudos randomizados e controlados por placebo, comparando apenas RYR e placebo, publicados a partir de 2004, sete desses estudos verificaram níveis séricos de AST e ALT elevados no grupo de estudo mas dentro dos valores de referência; Quanto à função renal, 4 estudos afirmam não existirem alterações significativas nos valores de creatinina; No que diz respeito aos efeitos musculares, 5 estudos demonstraram não existirem diferenças nos níveis de CPK entre o grupo tratado com RYR e o grupo placebo e, por último, 5 estudos concluem não existir alteração dos níveis de glicose em jejum no grupo tratado com RYR. Assim os autores concluíram que o RYR é uma abordagem eficaz e relativamente segura para a dislipidemia, que pode ser uma alternativa em pacientes com histórico de intolerância a estatinas e ser usada na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares. [54]

XUE et. al., publicaram recentemente um estudo que compara os efeitos adversos de RYR com a sinvastatina no que respeita aos sintomas de fadiga muscular em indivíduos

dislipidemicos e com risco cardiovascular baixo a moderado. Ao fim de 4 semanas, verificou-se um aumento significativo do índice de fadiga muscular no grupo tratado com sinvastatina ( $P < 0.001$  vs baseline) sendo este muito superior ao verificado no grupo tratado com RYR ( $P < 0.01$ ) não tendo sido verificadas neste alterações do índice de fadiga relativamente à baseline. Os mesmos resultados foram observados ao nível de atividade física. Não foram verificadas alterações significativas nos níveis de AST, ALT, CPK ou creatinina (Cr) em ambos os grupos. [55]

Embora os estudos apresentados sugiram que algumas formulações de levedura de arroz vermelho possam ser efetivamente eficazes e seguras para a redução de lípidos, os níveis de monocolina K não são padronizados entre os produtos comercializados e não são publicados nos rótulos com a mesma exigência e leis impostas aos medicamentos. GORDON et. al., conduziram um estudo de avaliação de 12 produtos diferentes comercializados nos Estados Unidos da América. As quantidades de monocolina K detetadas estão detalhadas na tabela 6. Cada formulação continha indicado a quantidade de 600 mg de substância ativa por cápsula.[56]

Tabela 6 – Avaliação da quantidade de monocolina K detetada em 12 produtos diferentes contendo a indicação de 600 mg de substância ativa por cápsula. Adaptado de [56]

<b>Produto com 600 mg Red Yeast Rice em cápsula</b>	<b>MONOCOLINA TOTAIS (mg/caps)</b>	<b>MONOCOLINA K (mg/caps)</b>	<b>CITRININA (µg/caps)</b>
<b>A</b>	5.30	2.53	0.0
<b>B</b>	2.16	1.02	0.0
<b>C</b>	4.18	1.74	0.0
<b>D</b>	1.65	1.12	14.3
<b>E</b>	6.03	3.63	0.0
<b>F</b>	0.31	0.10	114.2
<b>G</b>	6.18	2.50	0.0
<b>H</b>	11.15	10.09	0.0
<b>I</b>	1.60	0.99	57.5
<b>J</b>	3.97	2.66	0.0
<b>K</b>	1.36	0.97	70.4
<b>L</b>	6.13	3.12	0.0

Para averiguar o teor total de estatina presente nos produtos de RYR comercializados, LACHENMEIER et. al., submeteram alguns produtos a uma análise quantitativa, cujos resultados se apresentam na tabela 7. [36]



Tabela 7 - Resultados da análise quantitativa do teor total de estatinas presente nos produtos comercializados de Red Yeast Rice. Adaptado de [36]

Amostra (A)	Rótulo das Amostras	Origem do produto	Total de Estatinas (RMN <sup>a</sup> ) (mg/cápsula)   dose diária	Rótulo com descrição de monocolina K (mg/cápsula)
A1	Arroz Vermelho, Suplemento alimentar, 330 mg cápsulas (em Alemão)	Áustria	1,5±0,1   4,5	1,33
A2	Red Yeast Rice, Suplemento alimentar, 600 mg cápsulas (em Inglês)	EUA <sup>b</sup> com Rótulo do Reino Unido	3,3 ± 0,4   6,6	Não presente
A3	Red Yeast Rice, Suplemento alimentar, 330 mg cápsulas (em Inglês)	Reino Unido	5,3 ± 0,6   10,6	Não presente
A4	Red Yeast Rice, Suplemento alimentar, 600 mg cápsulas (em Inglês)	EUA	6,3 ± 0,2   12,6 - 25,2	Não presente
A5	Red Yeast Rice, Suplemento alimentar, 600 mg cápsulas (em Francês)	França	8,0 ± 0,6   16,0 – 24,0	9,6

<sup>a</sup>: Ressonância Magnética Nuclear

<sup>b</sup>: Estados Unidos da América

Um estudo recente, tendo o intuito de verificar as diferenças na composição dos produtos que contêm RYR, analisou setenta preparações de RYR onde a dose diária recomendada de RYR foi em média 1500 mg e a dose diária de monacolina K e de citrinina foi em média de 22,5 mg e 189,0 µg, respetivamente. Foram também encontrados outros compostos como CoQ10, policosanol, niacina, ácido fólico, entre outros. [35]

Estes estudos evidenciam as diferenças de composição das diversas preparações de RYR relativamente à quantidade de monacolina K e à presença de citrinina. Apesar das variações encontradas a maior parte dos produtos apresentam a quantidade mínima de monacolina K definida pela EFSA como necessária para que estes suplementos tenham o efeito pretendido.

## Conclusão

O Red Yeast Rice apresentou resultados favoráveis no tratamento da hipercolesterolemia e redução do colesterol LDL comparáveis aos das estatinas. No entanto, as estatinas estão sob o regime de prescrição médica para que os utentes tenham acesso enquanto o suplemento de levedura de arroz vermelho permite um acesso mais simples e rápido ao utente através do aconselhamento do farmacêutico. Assim, a importância do farmacêutico numa eventual deteção de risco cardiovascular é iniciada pela medição do parâmetro bioquímico colesterol total ao utente e caso apresente níveis de colesterol total perto de 200 mg/dL o utente deve ser instruído numa primeira abordagem a seguir, de acordo com as recomendações da AHA's Life's Simple Seven, uma dieta equilibrada, fazer exercício físico regular, deixar de fumar e verificar se os valores de tensão arterial e glucose estão dentro dos valores normais de referência. Caso estas medidas não tenham sucesso, pode ser aconselhado um suplemento à base de RYR e ser acompanhado por forma a avaliar se os níveis de colesterol estão a diminuir.

Verifica-se que a dose recomendada mais usual de RYR é de 10 mg de monocolina K o que permite diminuir o colesterol total e o colesterol LDL em cerca de 20%, sem alterar significativamente os níveis de colesterol HDL e, aparentemente, com menos efeitos secundários que as estatinas, uma vez que há uma ação sinérgica de diversos compostos. Assim, os suplementos de RYR tornam-se uma alternativa valiosa para os indivíduos dislipidémicos intolerantes a estatinas.

Como os suplementos à base de levedura de arroz vermelho não são controlados, as diferentes marcas apresentam no rótulo um valor de monocolina K que pode não corresponder à verdade levando a que exista alguma incerteza por parte do paciente quando toma e por parte do farmacêutico quando aconselha.

A recomendação da toma de Red Yeast Rice deve ter em consideração que a diminuição conseguida é, em média, de 20% dos níveis de colesterol total pelo que é necessário ter em atenção os níveis de colesterol total apresentados inicialmente pelo utente. Assim, quando esses níveis são demasiado elevados devem naturalmente ser aconselhados a consultar um médico.

No que respeita aos indivíduos que relatam dores musculares devido ao uso de estatinas pode ser recomendado um suplemento de CoQ10, embora não esteja comprovada a sua eficácia.

## Bibliografia

- [1] BOURBON, M., MIRANDA, N., VICENTE, A. M., AND RATO, Q., “Sabe como Prevenir? - Doenças Cardiovasculares,” *Inst. Nac. saúde*, 2016.
- [2] NICHOLS, M., TOWNSEND, N., AND LUENGO-FERNANDEZ, R., “European cardiovascular disease statistics 2012,” 2012.
- [3] FERREIRA, R. C., “Doenças Cérebro-cardiovasculares em números - 2015,” *Direção-Geral da Saúde*, pp. 84–86, 2015.
- [4] WONG, N. D., “Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology.,” *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 11, no. 5, pp. 276–89, 2014.
- [5] SACCO, R. L., “The new American Heart Association 2020 goal: achieving ideal cardiovascular health.,” *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*, vol. 12, no. 4, pp. 255–7, 2011.
- [6] “My Life Check - Life’s Simple 7.” [Online]. Available: [http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/My-Life-Check---Lifes-Simple-7\\_UCM\\_471453\\_Article.jsp#.WYdIVxXyviU](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/My-Life-Check---Lifes-Simple-7_UCM_471453_Article.jsp#.WYdIVxXyviU). [Accessed: 06-Aug-2017].
- [7] CIBELLE MARIANO, MARÍLIA ANTUNES, QUITÉRIA RATO, M. B., “\_e\_LIPID: caracterização do perfil lipídico da população portuguesa,” *Inst. Nac. Saúde - Bol. Epidemiológico*, vol. 14, no. 2, pp. 7–10, 2015.
- [8] MORGAN, A. E., MOONEY, K. M., WILKINSON, S. J., PICKLES, N. A., AND AULEY, M. T. M., “Cholesterol Metabolism : A Review of How Ageing Disrupts the Biological Mechanisms Responsible for its Regulation,” *Ageing Res. Rev.*, 2016.
- [9] HSU, L.-Y., KAMPF, J. W., AND NORDMAN, C. E., “Structure of cholesterol,” *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.*, vol. 58, no. 2, pp. 260–264, Apr. 2002.
- [10] BOYLE, J., “Lehninger principles of biochemistry (4th ed.): Nelson, D., and Cox, M.,” *Biochem. Mol. Biol. Educ.*, vol. 33, no. 1, pp. 74–75, 2005.
- [11] GRIFFIN, J. D. AND LICHTENSTEIN, A. H., “Dietary Cholesterol and Plasma Lipoprotein Profiles: Randomized-Controlled Trials,” *Curr. Nutr. Rep.*, vol. 2, no. 4, pp. 274–282, 2013.
- [12] RAMASAMY, I., “Recent advances in physiological lipoprotein metabolism,” *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 52, no. 12, pp. 1695–1727, 2014.
- [13] REINER, Ž., “of coronary artery disease,” *Nat. Publ. Gr.*, 2017.
- [14] SERVICES, U. S. D. OF H. AND H., “Lowering Your Cholesterol With TLC (Therapeutic Lifestyle Changes),” *Natl. Inst. Heal.*, pp. 1–85, 2005.
- [15] “Dislipidemia - Fundação Portuguesa Cardiologia.” [Online]. Available: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/dislipidemia/>. [Accessed: 31-May-2017].
- [16] MICHAEL W KING, “Cholesterol: Synthesis, Metabolism, Regulation.” [Online]. Available: <https://themedicalbiochemistrypage.org/cholesterol.php>. [Accessed: 31-May-2017].
- [17] GEORGE F., “Norma DGS: Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto | A Enfermagem e as Leis,” *Norma nº 019/2011 DGS de 28/09/2011*, 2017. [Online]. Available: <http://www.aenfermagemasleis.pt/2017/05/12/norma-dgs-abordagem-terapeutica-das-dislipidemias-no-adulto-2/>. [Accessed: 31-May-2017].
- [18] REINER, Ž. ET AL., “ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias,” *Eur. Heart J.*, vol. 32, no. 14, pp. 1769–1818, 2011.
- [19] DOWNS, J. R. ET AL., “Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men

- and Women With Average Cholesterol Levels Results of AFCAPS/TexCAPS,” *JAMA*, vol. 279, pp. 1615–1622, 1998.
- [20] LANCET, “Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S),” vol. 344, pp. 1383–1389, 1994.
- [21] WATERS, D., HIGGINSON, L., GLADSTONE, P., BOCCUZZI, S. J., COOK, T., AND LESPÉRANCE, J., “Effects of Cholesterol Lowering on the Progression of Coronary Atherosclerosis in Women,” *Circulation*, vol. 92, no. 9, 1995.
- [22] BALLANTYNE, C. M. ET AL., “Effect of Rosuvastatin Therapy on Coronary Artery Stenoses Assessed by Quantitative Coronary Angiography,” *Circulation*, vol. 117, no. 19, 2008.
- [23] HINKEL, E. L. I., “Current Perspectives on,” vol. 40, no. 1, pp. 109–131, 2006.
- [24] KLOTZ, U., “Pharmacological comparison of the statins.,” *Arzneimittelforschung*, vol. 53, no. 9, pp. 605–611, 2003.
- [25] AMERICAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS., R. S. AND LACIVITA, C. L., *American family physician.*, vol. 61, no. 11. American Academy of Family Physicians, 1970.
- [26] PLAKOGIANNIS, R. AND COHEN, H., “Optimal low-density lipoprotein cholesterol lowering - Morning versus evening statin administration,” *Ann. Pharmacother.*, vol. 41, no. 1, pp. 106–110, 2007.
- [27] STANCU, C. AND SIMA, A., “Statins: mechanism of action and effects.,” *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 5, no. 4, pp. 378–87, 2001.
- [28] LANGSJOEN, B. Y. P. H. AND A, F., “The clinical use of HMG CoA-reductase inhibitors ( statins ) and the associated depletion of the essential co-factor coenzyme Q10 ; a review of pertinent human and animal data .”
- [29] VANDENBERG, B. F. AND ROBINSON, J., “Management of the patient with statin intolerance,” *Curr. Atheroscler. Rep.*, vol. 12, no. 1, pp. 48–57, 2010.
- [30] STROES, E. S. ET AL., “Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management,” *Eur. Heart J.*, vol. 36, no. 17, pp. 1012–1022, 2015.
- [31] MAJI, D., SHAIKH, S., SOLANKI, D., AND GAURAV, K., “Safety of statins,” *Indian J. Endocrinol. Metab.*, vol. 17, no. 4, p. 636, Jul. 2013.
- [32] BANACH, M. ET AL., “Statin therapy and plasma coenzyme Q10 concentrations - A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials,” *Pharmacol. Res.*, vol. 99, pp. 329–336, 2015.
- [33] BURKE, F. M., “Red Yeast Rice for the Treatment of Dyslipidemia,” *Curr. Atheroscler. Rep.*, vol. 17, no. 4, 2015.
- [34] “*Monascus purpureus* Monograph *Monascus purpureus* (Red Yeast Rice),” *Altern. Med. Rev.* ♦, vol. 9, no. 2, 2004.
- [35] CHILDRESS, L., GAY, A., ZARGAR, A., AND ITO, M. K., “Review of red yeast rice content and current Food and Drug Administration oversight,” *J. Clin. Lipidol.*, vol. 7, no. 2, pp. 117–122, Mar. 2013.
- [36] LACHENMEIER, D. W. ET AL., “NMR evaluation of total statin content and HMG-CoA reductase inhibition in red yeast rice (*Monascus* spp.) food supplements,” *Chin. Med.*, vol. 7, no. 1, p. 8, 2012.
- [37] “Red Yeast Rice Uses - Drugs.com Herbal Database.” [Online]. Available: <https://www.drugs.com/npp/red-yeast-rice.html#ref7>. [Accessed: 12-Jun-2017].

- [38] EHRLICH, S., “Review Red yeast rice | University of Maryland Medical Center,” *March*, 2015. [Online]. Available: <http://www.umm.edu/health/medical/altmed/supplement/red-yeast-rice>. [Accessed: 03-Jul-2017].
- [39] CHEN, W. *ET AL*, “Review of Edible Filamentous Fungi from the Species *Monascus*: Early Traditional Fermentations, Modern Molecular Biology, and Future Genomics,” *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, vol. 14, no. 5, pp. 555–567, 2015.
- [40] ENDO, A., “The origin of the statins,” *Atheroscler. Suppl.*, vol. 5, pp. 125–130, 2004.
- [41] EISENBRAND, G., “Toxicological evaluation of red mould rice,” *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 50, no. 3, pp. 322–327, 2006.
- [42] MA, J. *ET AL*, “Constituents of Red Yeast Rice, a Traditional Chinese Food and Medicine,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 48, no. 11, pp. 5220–5225, Nov. 2000.
- [43] “Red Yeast Rice | NCCIH,” *July*, 2013. [Online]. Available: <https://nccih.nih.gov/health/reyeastrice>. [Accessed: 29-Jun-2017].
- [44] COMISSÃO EUROPEIA, “REGULAMENTO (UE) N.º 432/2012 DA COMISSÃO de 16 de maio de 2012 que estabelece uma lista de alegações de saúde permitidas relativas a alimentos que não referem a redução de um risco de doença ou o desenvolvimento e a saúde das crianças,” *J. Of. da União Eur.*, no. 16 de maio, p. L136/L-40, 2012.
- [45] MINISTÉRIO DA AGRICULTURA E DO MAR, “Decreto-Lei nº101/2005 de 23 de Junho,” *Diário da República*, vol. 1.º série, no. N.º120, pp. 1346–1371, 2015.
- [46] HEBER, D., “Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement,” *American Journal of Clinical Nutrition.*, vol.69, no. 2, pp. 231–236, 1999.
- [47] MORIARTY, P. M. *ET AL*, “Effects of Xuezhikang in patients with dyslipidemia: A multicenter, randomized, placebo-controlled study,” *J. Clin. Lipidol.*, vol. 8, no. 6, pp. 568–575, 2014.
- [48] HALBERT, S. C. *ET AL*, “Tolerability of Red Yeast Rice (2,400 mg Twice Daily) Versus Pravastatin (20 mg Twice Daily) in Patients With Previous Statin Intolerance,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 105, no. 2, pp. 198–204, 2010.
- [49] *ET AL*, B. D., “Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial,” *PubMed - NCBI - Randomized Control. trial*, 2009.
- [50] LI, J. J. *ET AL*, “Beneficial impact of Xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS).,” *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 49, no. 8, pp. 947–56, 2009.
- [51] GUARDAMAGNA, O., ABELLO, F., BARACCO, V., STASIOWSKA, B., AND MARTINO, F., “The treatment of hypercholesterolemic children: Efficacy and safety of a combination of red yeast rice extract and policosanols,” *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, vol. 21, no. 6, pp. 424–429, 2011.
- [52] EFSA PANEL ON DIETETIC PRODUCTS, (NDA), “Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations,” *EFSA J.*, vol. 9, no. 1924, pp. 1–16, 2011.
- [53] NUTRICIONISTAS, P. D. O. S., “Levedura de Arroz Vermelho no Tratamento da Hipercolesterolemia,” *Nutricias*, vol. nº 19, pp. 24–26, 2013.
- [54] LI, Y. *ET AL*, “A meta-analysis of red yeast rice: An effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia,” *PLoS One*, vol. 9, no. 6, 2014.
- [55] XUE, Y. *ET AL*, “Red yeast rice induces less muscle fatigue symptom than simvastatin in dyslipidemic patients: a single center randomized pilot trial,” *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 17, no. 1, p. 127, May 2017.
- [56] GORDON, R. Y., COOPERMAN, T., OBERMEYER, W., AND BECKER, D. J., “Marked variability of

monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware!," *Arch. Intern. Med.*, vol. 170, no. 19, pp. 1722–7, 2010.

- [57] "lovastatin | C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> - PubChem." [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/lovastatin#section=3D-Conformer>. [Accessed: 08-Aug-2017].
- [58] OMM, S., "A New HPLC Method for Analysis of Natural Monacolin K in Red Yeast Rice Pharmaceutical Preparations," *J. Pharmacogn. Nat. Prod.*, vol. 1, no. 1, pp. 1–4, Oct. 2016.

## II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

### *Farmácia Gomes*



## **Agradecimentos**

Ao ver concluída esta etapa, não podiam ser esquecidos todos aqueles que me possibilitaram esta experiência ao longo dos últimos 4 meses.

À Dr.<sup>a</sup> Sara Vale pelo acolhimento e oportunidade de estagiar na Farmácia Gomes e ainda pela dedicação, disponibilidade, simpatia e auxílio em todas as dúvidas que surgiam no dia-a-dia.

Um agradecimento especial a toda a equipa, Dr.<sup>a</sup> Mariana Patrão, Tomás, Armanda, Paula, Sílvia e Sr. João pela boa disposição e empenho em me integrarem na equipa, por todas as chamadas de atenção dos erros cometidos, pela paciência e pelo conhecimento transmitido.

Ao Professor Doutor Ricardo Castro pelo apoio e disponibilidade prestada, apesar da distância.

À minha família, namorado e amiga Joana Ferreira, o meu muito obrigado por todo o apoio e suporte nas minhas decisões nestes últimos meses.



## **Abreviaturas e Significados**

PA	Princípio Ativo
BPM	Batimentos por minuto (frequência cardíaca)
FG	Farmácia Gomes
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
4DCare	Sistema informático 4 Digital Care
PI	Princípio Ativo
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	Do inglês. <u>S</u> trenghts, <u>W</u> eaknesses, <u>O</u> pportunities, <u>T</u> hreats

## **Introdução**

O estágio curricular em Farmácia Comunitária compreende a última etapa do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, constituindo assim um importante ponto de viragem para os estudantes. É nesta etapa que surge a oportunidade de colocar em prática os conhecimentos adquiridos, principalmente no que respeita a farmacoterapia. Contudo, também é nesta etapa que se dá o primeiro contacto com o mundo profissionalizante, o primeiro contacto com o público, tornando-se assim uma experiência muito inovadora e enriquecedora.

Anteriormente à realização do Estágio Curricular, foi-me concedida a possibilidade de realizar Estágios Extracurriculares em Farmácia Comunitária e Análises Clínicas, sendo estes fatores importantes no conhecimento prévio do funcionamento destes locais, melhorando a minha prestação no que respeita ao conhecimento da dinâmica de uma Farmácia Comunitária e a perceção e atenção na avaliação dos parâmetros bioquímicos.

Posto isto, a realização destes estágios foram, de uma forma geral, uma preparação prévia do que é necessário compreender aquando da incorporação numa organização como esta: as suas políticas, a sua organização e as funções que podem ser desempenhadas.

## Análise SWOT

**Análise SWOT** é um método de planeamento estratégico usado para avaliar as “Strengths”, “Weaknesses”, “Opportunities” e “Threats” envolvidas num projeto ou empreendimento. Consiste em definir o objetivo do projeto ou empreendimento e identificar os fatores internos e externos que são favoráveis ou desfavoráveis para atingir esse objetivo.

Esta análise divide-se numa análise interna onde são destacados os **pontos positivos (S, Strengths)** e **pontos negativos (W, Weaknesses)** no decorrer do estágio, de uma perspetiva individual consoante as vivências, características e opiniões; e numa análise externa onde são apresentadas as **oportunidades (O, Opportunities)**, que contribuirão para o desenvolvimento profissional e as **ameaças (T, Threats)** que poderão comprometer a sua progressão.

Nesse sentido passo a citar a análise SWOT relativa ao meu estágio curricular em Farmácia Comunitária.



## **I. Pontos Fortes** (“Strenghts”)

### **I.1. Localização e afluência de utentes**

A Farmácia Gomes (FG) está implementada em Esposende, distrito de Braga. É uma cidade situada junto à foz do rio Cávado e, como tal, tem uma afluência de utentes acrescida nos meses de Verão comparativamente com o resto do ano. No entanto, e tendo em atenção que o meu estágio se realizou no período de Janeiro a Abril, a movimentação de utentes no dia-a-dia era bastante satisfatória e os utentes e situações que surgiam eram diversificadas, uma vez que a farmácia satisfazia as necessidades de utentes de várias freguesias situadas ao redor de Esposende, muitas vezes explicadas pela vinda à feira semanal de Esposende ou pela ida ao Centro de Saúde.

### **I.2. Equipa**

A equipa da FG é composta pela diretora técnica Doutora Daniela Santos, por duas farmacêuticas, Doutora Sara Vale e Doutora Mariana Patrão, quatro técnicos de farmácia, Tomás, Paula, Armanda e Sr. João, e uma especialista em dermocosmética, Sílvia. Sendo uma equipa bem-disposta e acolhedora, fui muito bem integrado, tendo passado de imediato a desempenhar tarefas com total autonomia e responsabilidade. Isso foi um dos pontos cruciais para que estivesse totalmente à vontade para questionar e esclarecer dúvidas que surgiram durante a realização do estágio, e desempenhar as minhas tarefas com confiança e segurança. Tenho de referir que me sentia completamente integrada na equipa, e agradeço as críticas que foram feitas no que respeita ao meu atendimento e personalidade durante a realização do meu estágio pois fizeram com que caminhasse no sentido de ser uma melhor farmacêutica. O contacto com esta equipa despertou em mim um orgulho por ser farmacêutica e um gosto por farmácia comunitária que até ao momento não estava desvendado.

### **I.3. Gestão, Aprovisionamento, Receção e Armazenamento**

A Farmácia Gomes pertence a um grupo de farmácias, Grupo Gomes dos Santos, no qual estão abrangidas a farmácia Martins, a farmácia Alvim e a ortopedia Apoio Total situadas em Braga. Assim sendo, a gestão de stocks de produtos é realizada tendo em conta os produtos em stock e em rotação das farmácias do grupo obtendo assim um maior benefício económico.

Este grupo de farmácias, Gomes dos Santos, está incluído num outro grupo, o grupo ADDO Pharm, onde se concentram os objetivos de compras e vendas. Assim sendo, existem condições especiais de compras objetivos mensais a serem cumpridos para que o grupo não fique prejudicado.

A encomenda de produtos é efetuada diariamente a dois distribuidores grossistas principais, OCP Portugal e Alliance Healthcare, utilizando o programa 4DigitalCare, que faz uma sugestão de encomenda dos produtos cujo stock mínimo pré-estabelecido foi atingido. Contudo, é requerida uma especial atenção ao efetuar a encomenda porque há a necessidade de verificar que produtos estão disponíveis na plataforma do grupo ADDO Pharm e do próprio armazenista, neste caso, Alliance Healthcare pois, economicamente, são mais rentáveis comparativamente a outros distribuidores grossistas. Assim, verifica-se uma melhor gestão de recursos e uma menor despesa em produto.

No que diz respeito à receção e armazenamento, esta farmácia não dispõe de robot de farmácia. Todos os medicamentos estão armazenados em locais específicos consoante a sua fórmula galénica e organizados por ordem alfabética de princípio ativo (PI) e dosagem em gavetas deslizantes. No caso de existir excesso de produtos, estes são arrumados no armazém. Na minha opinião, e partindo de experiências em estágios de verão anteriormente realizados em que ambas as farmácias disponham de robot, foi uma aprendizagem bastante gratificante e enriquecedora uma vez que despertou em mim uma maior atenção para a ligação entre PI e marcas/laboratórios que existem, proporcionando uma aprendizagem mais rápida e eficiente. Por outro lado, tive em maior atenção as fórmulas galénicas existentes para cada PI (xarope, comprimidos, supositórios, pós, enemas, etc.) bem como as dosagens comercializadas e um maior interesse por saber a que grupo farmacológico o medicamento pertencia bem como as suas indicações terapêuticas. Posto isto, a nível de conhecimento farmacêutico foi muito mais enriquecedor o presente estágio comparativamente aos estágios de verão realizados na farmácia Moderna, em Barcelos no ano de 2014 e na farmácia Pipa, em Braga em 2016, não só pela ausência de robot de farmácia mas também pelo maior período de tempo que é facultado para a realização de estágio.

#### **1.4. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica**

Embora tenha realizado outros estágios em farmácia comunitária, nunca tinha realizado atendimento ao balcão nem procedido ao aviamento de receitas médicas. Devo confessar que o atendimento ao balcão foi uma experiência muito melhor do que a esperada. A interação com os utentes foi para mim a melhor experiência proporcionada pelo estágio.

Quanto à dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica, devo mencionar que são muitos os utentes que pedem medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) mas que, no momento, não a têm consigo. Estas constantes situações na farmácia fizeram com que percebesse o quanto é importante verificar se o utente tem ficha no sistema informático, para

assim verificar se a medicação pedida é de toma crónica e proceder à sua dispensa de forma segura. Caso a ficha de utente não estivesse disponível, procedia a algumas questões para dispensar com segurança, tais como se já costuma fazer a medicação, como toma a medicação e procedia a uma chamada de atenção quanto à importância da receita médica para que, de futuro, esta situação não ocorresse. Neste tipo de casos, sempre que tinha a possibilidade, procedia à dispensa de um medicamento equivalente ao pedido mas não sujeito a receita médica. É claro que, com a frequência destas situações, adquiri mais conhecimento ao saber que medicamentos são sujeitos e não sujeitos a receita médica, como proceder no caso de não existir receita médica, e quais os MSRM que não podem ser dispensados sem receita médica ainda que o farmacêutico tenha a certeza que o utente toma ou necessita da medicação, como por exemplo, psicotrópicos e antibióticos.

No que respeita ao aviamento de receitas médicas, foi benéfico perceber quais as diferenças existentes no aviamento de receitas médicas manuais e eletrónicas, e conhecer quais os campos importantes a validar para proceder à dispensa correta e segura dos medicamentos. Por outro lado, ficou também abrangido o conhecimento dos grupos de participação do Serviço Nacional de Saúde (SNS) existentes (Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho), bem como as participações adicionais suportadas por entidades como Caixa Geral de Depósitos e cartão EDP, entre muitas outras.

### **1.5. Intervenção Farmacêutica e Prestação de Serviços**

A necessidade de farmacêuticos, no futuro, estará dependente da prestação de serviços centrados no doente para além do serviço de dispensa de medicamentos. A evidência da intervenção do farmacêutico apresentada no artigo: “ Resultados de serviços farmacêuticos centrados no doente implementados em Portugal” demonstra que é possível *articular os serviços de informação sobre medicamentos, monitorização do estado de saúde, rastreio de diversas doenças, revisão da medicação e acompanhamento farmacoterapêutico* com as outras estruturas prestadoras de cuidados de saúde. Os resultados obtidos apontam para a mais valia da integração dos farmacêuticos e farmácias comunitárias na rede de Cuidados de Saúde Primários.[59] No decorrer do meu estágio, e tendo integrado no primeiro semestre do 5ºano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) a disciplina de Intervenção Farmacêutica em Auto-cuidados de saúde e Fitoterapia e, como disciplina opcional, Avaliação Farmacoterapêutica em Cuidados Primários de Saúde não podia deixar de evidenciar os conhecimentos adquiridos no atendimento aos utentes. Assim, aplicando *os serviços de informação sobre medicamentos e monitorização do estado de saúde*, sempre que o utente demonstrava algum receio, dúvida ou crença relativamente à medicação que iria iniciar,

procedia à disponibilização de maior informação sobre a medicação, salientado a importância da toma da medicação prescrita, pois estas dúvidas ou crenças podem ser, muitas vezes, a causa da não adesão à terapêutica e, como tal, da ineficácia do tratamento; A determinação e monitorização da pressão arterial, colesterolémia e glicémia era muitas vezes o meu ponto de partida para verificar se os resultados clínicos do tratamento estavam a ser positivos. Caso se verificasse alterações inesperadas, conversava com o doente perguntando como estava a sua alimentação, se estava a tomar devidamente a medicação e, na maioria dos casos, havia sempre uma resposta de: “Este fim de semana abusei um pouco nos condimentos, deve ser essa a razão” ou então “Esta manhã não tomei a minha medicação para a hipertensão porque no dia anterior sentia-me muito fraco”, e nestes casos, procedia aos devidos alertas e recomendações para o risco da não toma correta da medicação e da importância de um estilo de vida saudável.

Por outro lado, também presenciei situações de utentes que recorriam à farmácia para determinar a tensão arterial e pulsação por mal estar que vinham a sentir nos últimos dias, inclusive, presenciei uma situação de um senhor com 40 anos que nas suas férias no Algarve sentiu palpitações e mal estar, tendo recorrido às urgências, onde tinha a pulsação e valores de pressão arterial elevados e estas aconselharam a fazer a monitorização da pressão arterial e frequência cardíaca. Assim, no dia de regresso, o senhor passou na FG para fazer a monitorização e verifiquei que os valores de pressão arterial estavam normais (115/83 mmHg) no entanto a sua frequência cardíaca encontrava-se a 150 batimentos por minuto (BPM) em repouso, pelo que recomendei que se dirigisse ao centro de saúde para analisar e controlar esta situação por suspeita de taquicardia. Portanto, é muitas vezes na farmácia que se procede *ao rastreio de doenças*, ou seja, surge o alerta da necessidade de o utente se dirigir ao médico.

### **1.6. Colaboração com instituições sociais**

Esposende é uma cidade que dispõe de instituições sociais como a associação Esposende Solidário, que tem como objetivo responder às necessidades dos indivíduos e grupos mais vulneráveis nomeadamente idosos, alcoólicos e toxicodependentes. Esta é uma instituição cuja medicação necessária para os seus pacientes é fornecida pela FG. Assim sendo, todas as semanas são efetuados pedidos de medicação pela associação indicando o nome do utente e a quantidade necessária; o utente tem ficha criada no sistema informático o que permite ter segurança na dispensa do medicamento solicitado já que se procede à confirmação se de facto a medicação tem vindo a ser tomada pelo utente e se não existem interações maiores a alertar. O nome do utente é escrito nas respetivas caixas dos medicamentos solicitados assim como

a posologia para que sejam evitados erros de administração ao nível da associação. Esta colaboração com a instituição é fundamental para que a medicação seja assegurada e administrada de forma correta e segura aos pacientes fazendo todo o sentido que a associação esteja sempre em contacto com a FG para esclarecimento de qualquer dúvida.

### 1.7. Programa Informático: 4DigitalCare®

O programa informático utilizado é o 4DigitalCare® (4DCare) que se caracteriza por ser um sistema dinâmico, interativo e de simples abordagem. Este programa encontra-se dividido em 8 secções principais permitindo uma fácil aprendizagem e interiorização de informação. Assim, passo a discriminar as 5 secções mais utilizadas do programa:



- **POS:** engloba o atendimento ao público, entradas e saídas de caixa, reservas de clientes e pagamentos; Durante o atendimento, este programa, apresenta alertas caso existam interações entre os medicamentos que estão a ser dispensados e permite a consulta de posologias e indicações terapêuticas;
- **Stocks:** permite a gestão de produtos, efetuar e receber encomendas, gestão de devoluções, movimentos de stock, validades, impressão de etiquetas e inventários;
- **Clientes:** gestão das fichas de clientes e regularizações;
- **Fornecedores:** ao qual recorria para criar novas fichas de fornecedores e ter acessos aos dados da empresa fornecedora;
- **Gestão:** utilizado para elaborar mapas de evolução de vendas, resumos de movimentos e inventários.

O programa dispõe ainda de mais 3 separadores: **Favoritos**, **Aplicação** e **Sair do programa**.

### 1.8. Especialista de Dermocosmética

Uma vez que a equipa integra uma especialista em dermocosmética aproveitei para ter um contacto mais próximo com os produtos de cosmética presentes na farmácia. Assim, compreendi que cada marca de cosmética é diferente pelo seu conceito de beleza, para quem se destina e pelos ingredientes que utiliza, por exemplo, La Roche Posay destina-se a peles sensíveis e intolerantes e portanto os seus produtos têm por base a água termal, com as



propriedades apaziguante e antioxidante; por outro lado, a Caudalie já é uma gama que se destina a peles sensíveis no entanto concentra também o seu foco nas temáticas anti envelhecimento e antioxidante da pele, tendo como composição de base em todos os produtos ingredientes naturais: a uva e todos os seus componentes, responsáveis pela ação antioxidante e anti envelhecimento; e a água termal, com uma função calmante e apaziguante. É claro que este conhecimento mais profundo em relação aos produtos de cosmética fez com que percebesse quais os cuidados a ter no aconselhamento e qual o melhor produto a sugerir consoante as necessidades do cliente.

### **1.9. Espaço Ortopedia**

Esta farmácia dispõe de uma divisão de ortopedia que está conexas à ortopedia Apoio Total, em Braga. A presença desta secção proporcionou o contacto com dispositivos para recolha de fluidos corporais como fraldas e pensos para incontinência; dispositivos destinados à imobilização de partes do corpo e/ou aplicar força ou compressão como meias de compressão, pulso, meias e joelheiras elásticas e colares cervicais; dispositivos utilizados para suporte externo do utente como canadianas e cadeiras de rodas; irrigadores nasais equipados com motor como os aparelhos de nebulização e seus componentes; entre outros dispositivos médicos. Assim sendo, esta secção permitiu o desenvolvimento de competências para um aconselhamento mais apropriado a cada situação e uma aprendizagem mais prática de como utilizar estes dispositivos.

### **1.10. Frequência do estágio**

No que respeita à duração e frequência do estágio, considero serem apropriadas para o conhecimento de todas as atividades desenvolvidas na farmácia comunitária. Pessoalmente, tive a oportunidade de cumprir diversos horários: o horário diurno (10h – 19:30h com hora de almoço e das 9h – 16h sem hora de almoço); horário das 14 – 22h (horário de fecho de caixa) percebendo desta forma as diferentes responsabilidades e tarefas a cumprir consoante o horário realizado, e a dinâmica de horários que uma farmácia pode integrar.

## **2. Pontos Fracos (“Weaknesses”)**

### **2.1. Sazonalidade**

Consoante a estação do ano, a exibição de produtos ao público vai sendo alterada. Uma vez que o meu estágio decorreu nas estações de Inverno e Primavera lidei mais com casos comuns destas estações como constipações, tosse, alergias, pele seca e desidratada, alguns pedidos de suplementação para emagrecimento e, já no término do estágio, pedidos de protetores solares de rosto não tendo sido abrangidos outros problemas e situações que, por

norma, acontecem com mais frequência em outras estações do ano, o que não significa, por isso, que não tenha conhecimento dos produtos com maior rotação nos restantes meses do ano. Para além disso, e uma vez que a FG se situa à beira mar, um dos inconvenientes deste estágio foi não ter contactado com os pedidos e situações problemáticas que se esperam ser em maior número como aconselhamento de proteção solar, queimaduras solares, cuidado corporal e capilar e emagrecimento.

## **2.2. Preparação de manipulados**

A Farmácia Gomes estava devidamente equipada com laboratório, no entanto estava apenas destinado à preparação de antibióticos para dispensa imediata. Todos os restantes manipulados eram solicitados à Farmácia Alvim, uma das farmácias pertencentes ao grupo Gomes dos Santos, e quando esta não os podia conceber o pedido era efetuado a uma organização externa (Farmácia Narcisa) que os fabricava e enviava para a FG, sendo esta que dispensava o manipulado ao utente. Portanto, no que trata à conceção de manipulados não foram adquiridos conhecimentos.

## **2.3. Indicação farmacêutica de produtos de saúde**

Uma das maiores dificuldades sentidas no atendimento ao balcão foi a indicação farmacêutica de produtos de saúde. O MICF prepara-nos muito bem quanto aos principais princípios ativos e qual o seu grupo farmacológico bem como em que situações devem ser indicados, contudo, não há tanta insistência em referir nomes comerciais de produtos e a verdade é que senti alguma dificuldade em olhar para os produtos e saber para quê que estes serviam sem recorrer primeiro à visualização da sua composição. Portanto, inicialmente fiz um estudo dos produtos de venda livre que a farmácia dispunha, tendo atenção ao seu nome comercial, aos seus componentes, indicações e posologias para assim efetuar uma dispensa mais eficiente e segura.

## **3. Oportunidades (“Opportunities”)**

### **3.1. Farmácia Alvim**

Durante a realização deste estágio, fui convidada para trabalhar um fim-de-semana numa das farmácias do grupo, a Farmácia Alvim, pelo facto de a equipa estar em formação e não ter possibilidade de estar presente. Posto isto, foi uma grande oportunidade que enriqueceu o meu estágio curricular não só porque contactei com uma nova dinâmica de trabalho, mas também porque se trata de uma farmácia com maior dimensão, que mudou de instalações recentemente, com maior variedade de produtos e claro, com uma diversidade de utentes muito diferente da que estava habituada a contactar. Pessoalmente, considero a farmácia

dinâmica e atrativa, pois encontra-se dividida por áreas bem definidas, é espaçosa e colorida. Por outro lado, trouxe-me a vantagem de contactar com produtos de dietética e um serviço de ótica pois estão integrados no funcionamento desta farmácia.

### **3.2. Formações complementares**

As formações complementares de produtos, a meu entender, são uma mais valia para melhor perceção do produto, entendimento de como este atua, dinamização e melhor aconselhamento. Assim, tive a oportunidade de assistir a algumas formações realizadas por alguns laboratórios, adquirindo dessa forma informação mais específica acerca de alguns produtos.

Março 2017 – Formação produtos La Roche Posay e Vichy: onde foram abordados produtos da marca La Roche Posay destinados a pele acneica, sensível e intolerante; a gama ideália da marca Vichy, uma vez que esta foi totalmente renovada com adição de novos componentes aos seus produtos; e ainda foram abordados outros produtos da marca Vichy como máscaras de limpeza e a gama slow age.

Março 2017 – Formação sobre a importância da suplementação na grávida realizada pelos Laboratórios Bial, tendo sido abordada a temática da importância da suplementação com ácido fólico, ferro e magnésio na grávida e em que estágio da gravidez é aconselhado iniciar cada tipo de suplementação. Conhecimento dos produtos comercializados pelos Laboratórios Bial destinados à suplementação na gravidez.

Março 2017 – Formação do Laboratório Aboca sobre suplementação para emagrecimento. Explicação sobre o modo de ação do LibraMed, Lynfase e Adiprox e ainda abordagem ao produto Colilen IBS.

Abril 2017 – Formação solares Isdin. Apresentação dos diferentes produtos que a gama possui de proteção solar.

Abril 2017 – Formação do laboratório URGO: esclarecimento sobre algumas propriedades dos seus produtos com o intuito de melhor aconselhamento por parte do farmacêutico.

Abril 2017 – Formação Solares da Bioderma. Apresentação das diferentes texturas e produtos de proteção solar existentes na gama.

Ainda no âmbito educacional, elaborei um documento de informação para a equipa consultar, presente no anexo I, sobre:

- ✓ Produtos de emagrecimento disponíveis na FG, onde mencionei todos os produtos com indicação para emagrecimento, anti celulite e tonificantes. Neste documento abordei a composição do produto, a sua indicação, posologia e algumas observações importantes a ter em atenção.

### **3.3. Programas de intervenção e educação em saúde pública**

As farmácias por terem uma maior proximidade com o utente podem desenvolver programas de intervenção com ação preventiva e de rastreio de patologias como hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, hipercolesterolemia e diabetes mellitus. Por outro lado, podem promover a educação em saúde pública participando em eventos de saúde. A Feira da Saúde e Bem-Estar, em Esposende, já conta com a 3ª edição e este ano decorreu nos dias 8 e 9 de Abril. Esta iniciativa tem o intuito de dar a conhecer à comunidade os serviços prestados pelas diferentes instituições e empresas ligadas ao setor da saúde. A FG é uma das instituições que tem vindo a participar em todas as edições, e este ano abordou as temáticas: “Cuidados diários com a pele” e “Cuidados a ter com a pele do bebé”, estando também responsável por rastreios clínicos de colesterolemia, glicémia e hipertensão arterial. No entanto, outros temas inerentes ao bem-estar foram abordados como: “Exercício Clínico direcionado à Patologia”, “A Paramiloidose”, “Gestos que salvam”, um workshop de sumos detox, uma aula de ioga e de pilates, entre outros temas. São eventos como este que permitem a intervenção e a educação em saúde pública e que cativam os utentes a um estilo de vida mais saudável.

## **4. Ameaças (“Threats”)**

### **4.1. Medicamentos esgotados**

Atualmente, 99% das farmácias são afetadas pela falha no abastecimento de medicamentos e, são cada vez mais os utentes afetados. Em 2016, mais de metade dos utentes (56%) ficaram afetados pelo abastecimento inadequado de medicamentos. [60] Esta é uma situação insustentável e fora do controlo das farmácias, que, diariamente se debatem com a dificuldade de obter medicação importante para patologias crónicas e que não têm disponível mais nenhuma alternativa bioequivalente. As farmácias apontam como principais motivos das falhas de abastecimento a falta de medicamentos no armazém ou laboratório e a exportação paralela, afirmando que estas falhas têm um elevado impacto na adesão à terapêutica tendo, numa escala de 0 a 10, atribuído 7. Desde 2012 têm vindo a ser implementado um conjunto de medidas adicionais para garantir o acesso dos utentes aos medicamentos tais como: “Localize uma farmácia perto de Si” (Dez, 2012); Criação do mecanismo legal de notificação prévia ao INFARMED para exportação de uma lista de medicamentos específicos (Set, 2013);

Criação do gabinete de gestão de acesso ao medicamento pelo INFARMED (Jul, 2014) e Extensão a todo o continente do projeto “Via Verde do Medicamento” (Fev, 2016). Contudo, e mesmo tendo implementado estas medidas, não só continua a haver falhas como o número e a perceção de falhas aumentaram comparativamente a 2013. [60]

No decorrer do meu estágio, muitas vezes a farmácia tinha o medicamento para disponibilização por ter feito um abastecimento de stock considerável ou então porque recorria às farmácias do grupo, obtendo desta forma o produto esgotado nos armazenistas. Perante a dificuldade de obter o medicamento, existiram 2 situações em que o medicamento foi solicitado diretamente ao laboratório pela urgência da situação, do qual obtivemos uma rápida resposta na disponibilização do medicamento. Por outro lado, foram muitas as receitas que, estando o produto a ser disponibilizado por via verde, eram utilizadas para ter o produto disponível no imediato para aquele utente. Contudo, existiram situações em que não era possível obter o medicamento, pelo que pedia compreensão por parte do utente explicando que era uma situação cuja resolução não estava ao alcance da farmácia e pedia-lhe que voltasse uns dias mais tarde para verificar se a situação já estaria resolvida.

#### **4.2. Utentes mais informados e automedicação**

Num mundo cada vez mais tecnológico e digital, onde os indivíduos têm acessibilidade a qualquer informação, ainda que possa não ser correta, verifica-se que a automedicação tem vindo a ser uma prática frequente e um fenómeno em crescimento.

Uma das situações que mais surgiu neste estágio foi a automedicação por parte de jovens e adultos, sendo que, os principais grupos de medicamentos solicitados foram os analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos. Por norma, os indivíduos automedicavam-se por iniciativa própria, e solicitavam esclarecimentos ou informações adicionais acerca do medicamento. Apesar do alerta dos profissionais de saúde sobre o crescente desenvolvimento de resistências aos antibióticos, alguns indivíduos ainda solicitavam este grupo de medicamentos sem receita médica, os quais eu não disponibilizava e tentava consciencializar o utente para a importância e perigo da temática.

É importante realçar que a educação para a saúde é fundamental para a consciencialização e capacitação dos indivíduos sobre os riscos que a automedicação acarreta, bem como sobre a prática duma automedicação responsável. [61]

## **Considerações Finais**

Com o culminar desta etapa, posso concluir que esta foi uma experiência muito enriquecedora, superando as minhas perspetivas iniciais. Os aspetos positivos superam largamente os negativos e as oportunidades foram muito gratificantes. Todo o sucesso ficou também a dever-se ao apoio prestado por toda a equipa que sempre se empenhou em transmitir valores de profissionalismo, que serão fortes alicerces para o meu futuro. Por todas as especificações qualitativas supracitadas foi uma honra e um privilégio ter a oportunidade de realizar o meu estágio nesta farmácia. O estágio curricular tem uma relevância enorme no que respeita à aquisição de experiência, competências e conhecimentos para posterior entrada no mercado de trabalho. Foi possível solidificar e adquirir mais conhecimentos e ainda ter uma vasta perceção da importância e papel ativo que o farmacêutico tem na sociedade. Posso mencionar que foi uma alegre surpresa com a parte mais humana e social que a farmácia apresenta. Nunca pensei que a interação com o público fosse tão recompensadora. É gratificante perceber que as pessoas confiam no farmacêutico, que é estabelecida uma relação de proximidade e que é a este que recorrem primeiramente em diversas situações.

A variedade de serviços prestados pela farmácia constitui uma grande vantagem, uma vez que acrescenta valor, gera uma imagem de competência e polivalência que permite a fidelização dos utentes e o aumento da notoriedade da farmácia na comunidade.

Hoje considero que ainda tenho muito para aprender, aspeto que espero ver preenchido pela prática profissional. No entanto, sei que no futuro vou trabalhar para aperfeiçoar todos os conhecimentos adquiridos. Tal como os profissionais com quem tive o prazer de trabalhar, ambiciono ser uma farmacêutica completa, procurando sempre a excelência e o aperfeiçoamento daquilo que faço, em atualização constante para que possa contribuir para o bem-estar e felicidade das pessoas. Honrarei sempre a profissão de farmacêutica!

*“A melhor maneira de nos prepararmos para o futuro é concentrar toda a imaginação e entusiasmo na execução perfeita do trabalho de hoje.”*

**Dale Carnegie**

## Bibliografia

- [59] FIGUEIREDO, V. I., CARAMONA, M., FERNANDEZ-LLIMOS, F., and CASTEL-BRANCO, M., “Resultados de serviços farmacêuticos centrados no doente implementados em Portugal,” *Acta Farm. Port.*, vol. 3, no. 1, pp. 15–22, 2014.
- [60] CONSULTORES DELOITTE, S. A., “Diagnóstico ao (des)abastecimento do mercado farmacêutico em Portugal,” 2016.
- [61] AMARAL, O., *et al.*, “Automedicação em jovens e adultos da região centro de Portugal,” *Millenium*, vol. 47, no. 47, pp. 97–109, 2014.

**Anexos**

**Anexo I**



**Aconselhamento**

# EMAGRECIMENTO

Estagiária: Marta Filipa Costa Rego

Esposende, Janeiro de 2017



# **PERDA DE PESO**

## **LIBRAMED**

É um dispositivo médico que controla os picos glicêmicos após as refeições, tornando a concentração de glucose e insulina no sangue mais constante, de modo a reduzir a lipogénese e a sensação de fome.

## **Composição**

Policaptil Gel Retard: dá lugar no intestino à formação de um gel que atua reduzindo a quantidade absorvida e a velocidade de absorção dos hidratos de carbono; Atua também limitando a absorção das gorduras, reduzindo a sonolência após as refeições, favorecendo o trânsito intestinal e regularizando a consistência das fezes.

## **Indicação**

- ✓ Excesso de peso e obesidade;
- ✓ Redução da circunferência umbilical, mesmo com peso normal.

## **Posologia**

- Crianças com idade entre os 8 e os 12 anos de idade: 2 comprimidos imediatamente antes das duas refeições principais.
- Adultos e jovens acima de 12 anos de idade: 3 comprimidos imediatamente antes das duas refeições principais.

Ingerir a dose indicada com um copo de água abundante, ingerindo um comprimido de cada vez. Para quem tem problemas de deglutição, é possível dissolver os comprimidos em água tépida ou tisanas sem açúcar, agitando até uma completa dissolução tendo em atenção que a bebida obtida deve ser ingerida poucos minutos depois, antes que se forme o gel.

## **Observações**

- ✓ Não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 8 anos;
- ✓ Não contém glúten;
- ✓ Libramed deve ser ingerido por um período mínimo de 2 meses, com o cuidado de suspender durante 2 a 3 dias após cada mês de tratamento;
- ✓ Não utilizar em caso de gravidez ou lactação.

## **DEPURALINA TIRA GORDURAS**

### **Composição**

**OB-X™:** melhora o metabolismo lipídico e aumenta o gasto energético. Capacidade de reduzir a gordura visceral até 20% sem restrição calórica comprovada;

**CAPSIMAX™:** atua pela diminuição do apetite e pelo aumento da termogénese e lipogénese. Tem a capacidade demonstrada de aumentar a queima de calorias antes, durante e depois do exercício físico, em 200kcal por dia; Ainda contém pimenta que favorece a perda de peso.

**Alcachofra:** melhora o metabolismo hepático e favorece a eliminação de gorduras;

**Aloé Vera:** favorece o trânsito intestinal;

**Colina:** contribui para o normal metabolismo dos lípidos;

**Crómio:** contribui para a manutenção de níveis normais de glicose no sangue.

### **Indicação**

- ✓ Indicado para pessoas que pretendem emagrecer;
- ✓ Perda de peso.

### **Posologia**

- ✓ 2 capsulas, duas vezes ao dia, de preferência durante as refeições principais.

### **Observações**

- ✓ Não contém glúten;
- ✓ Tolerado por diabéticos;
- ✓ Não aconselhado a crianças com idade inferior a 12 anos;
- ✓ Não utilizar em casos de gravidez ou lactação;
- ✓ Suplemento alimentar;

## **Stagutt D-Tox**

### **Composição**

**Colina** – contribui para o normal metabolismo de gorduras;

**Alcachofra e cardo mariano** – Ativos naturais desintoxicantes;

Todos estes componentes contribuem para o bom funcionamento de fígado e vesícula, sendo estes responsáveis pela neutralização e eliminação de substâncias nocivas e digestão dos alimentos, favorecendo a homeostase metabólica.

### **Indicação**

- ✓ Desintoxicação do organismo (quando come demais ou bebe demais);
- ✓ Quando se inicia um programa de perda de peso;

### **Posologia**

- ❖ 30 gotas diluídas em água, de preferência antes das refeições;

### **Observações**

- ✓ Não deverá exceder a posologia recomendada (90 gotas);
- ✓ Não recomendado em idades inferiores a 12 anos;
- ✓ Não recomendado em caso de úlcera gástrica ou duodenal ativa, ou obstrução intestinal;
- ✓ Não recomendado em casos de problemas biliares ou obstrução biliar ou pedra na vesícula;
- ✓ Não utilizar em caso de gravidez e aleitamento;
- ✓ Trata-se de um suplemento alimentar

## **REGULAÇÃO DO TRÂNSITO INTESTINAL**

### **DEPURALINA FIBER**

#### **Composição**

**Beterraba, Psyllium e linhaça:** ricos em mucilagens acelerando o trânsito intestinal;

**Aveia:** rica em fibras que beneficiam o trânsito intestinal;

**Aloé vera:** favorece o trânsito intestinal;

**Inulina:** melhora a manutenção da flora intestinal normal;

**Alcachofra e dente de leão:** potencial ação depurativa para melhor bem estar geral.

#### **Indicação**

- ✓ Regulação do trânsito intestinal para efeitos de ventre liso;
- ✓ Indicado, em especial, para pessoas com trânsito intestinal lento;

#### **Posologia**

- ✓ 1 cápsula, 3 vezes ao dia. Se necessário, poderá tomar até 2 cápsulas, 3 vezes ao dia.

#### **Observações**

- ✓ Não tomar ao deitar;

- ✓ Não contém glúten;
- ✓ Tolerado por diabéticos;
- ✓ Não aconselhado a crianças com idade inferior a 12 anos;
- ✓ Não utilizar em casos de gravidez ou lactação;
- ✓ Suplemento alimentar;

## **DEPURALINA LAX**

### **Composição**

**Sene:** forte ação laxante, favorecendo o trânsito intestinal;

**Cavalinha e Dente de Leão:** ação depurativa;

**Funcho:** melhora o funcionamento intestinal pela promoção da motilidade intestinal.

### **Indicação**

- ✓ Alívio dos sintomas de obstipação;

### **Posologia**

- Colocar uma saqueta numa chávena e juntar água a ferver. Esperar 4 a 5 minutos, retirar a saqueta e o chá está pronto a beber. Pode tomar até 4 chávenas ao longo do dia.

### **Observações**

- ✓ Não contém glúten;
- ✓ Tolerado por diabéticos;
- ✓ Não aconselhado a crianças com idade inferior a 12 anos;
- ✓ Não utilizar em casos de gravidez ou lactação;
- ✓ Chá;

# CONTROLO DO APETITE

## PIPERINE STRONG

### Composição

**Pimenta de calena:** inibidor do apetite; ação termogénica; Por conter colina, promove o normal metabolismo dos lípidos e normal função hepática.

**Pimenta preta:** acelera o metabolismo basal, promovendo a rápida depleção de energia; regula o metabolismo de glicose e lípidos; reduz ainda o stress oxidativo provocado por uma dieta rica em gorduras.

**Guaraná:** ação antioxidante;

### Indicação

- ✓ Indicado para pessoas que pretendem emagrecer;

### Posologia

- 1 comprimido ao dia, de preferência antes do pequeno-almoço. Caso seja necessário poderá tomar até 2 comprimidos por dia.

### Observações

- ✓ Não contém glúten;
- ✓ Tolerado por diabéticos;
- ✓ Não recomendado a crianças com idade inferior a 12 anos;
- ✓ Não utilizar em caso de gravidez ou lactação;
- ✓ Suplemento alimentar.

## MyTHERA GLUCOMANANO

### Composição

**Glucomanano:** inibidor do apetite

**Café Verde:** efeito termogénico; controla a absorção de açúcares.

**Laranja amarga:** inibidor do apetite; ação digestiva, diurética e laxante; efeito termogénico.

### Indicação

- ✓ Indicado para pessoas que pretendem emagrecer.

## **Posologia**

- 6 cápsulas por dia, 2 antes das 3 refeições principais do dia.

## **Observações**

- Não contém glúten;
- Tolerado por diabéticos;
- Não recomendado a crianças com idade inferior a 12 anos;
- Não utilizar em caso de gravidez ou amamentação;
- Suplemento alimentar.

## **DRENASLIM HOT**

### **Composição**

**Pimenta:** inibidor do apetite, diminui a absorção de gorduras;

**Amieiro Negro, Funcho, Aloé Vera:** melhoram o trânsito intestinal;

**Piloseia, Rainha dos Prados, Café Verde e Limão:** diminuem a retenção de líquidos;

**Café verde, Chá Verde, L- Carnitina, Cola e Guaraná:** efeito termogénico; diminuem a absorção de lípidos; ação lipotítica.

### **Indicação**

- ✓ Indicado para pessoas que pretendem emagrecer.

### **Posologia**

- 1 medida (20 ml) diluída num litro e meio de água que se vai bebendo durante o dia. Se necessário poderá diluir até 40 ml.

### **Observações**

- ✓ Não contém glúten;
- ✓ Tolerado por diabéticos;
- ✓ Não recomendado a crianças com idade inferior a 12 anos;
- ✓ Não utilizar em caso de gravidez ou lactação;
- ✓ Suplemento alimentar.

## **DEPURALINA CUT**

### **Composição**

**Glucomanano:** inibidor do apetite;

**Spirulina:** induz a sensação de saciedade, levando a menor ingestão de calorias.

**Crômio:** controlo dos níveis de hidratos de carbono em circulação;

**Cáscara-sagrada:** promove o trânsito intestinal, para melhor eliminação dos produtos resultantes da alimentação.

### **Indicação**

- ✓ Excesso de apetite;
- ✓ Pessoas que pretendam auxiliar a perda de peso pelo controlo do apetite através da promoção da saciedade;

### **Posologia**

- ✓ 6 Cápsulas por dia, duas antes de cada refeição principal do dia. Tomar conjuntamente com 1 ou 2 copos de água.

### **Observações**

- ✓ Não contém glúten;
- ✓ Tolerado por diabéticos;
- ✓ Não recomendado a crianças com idade inferior a 12 anos.
- ✓ Não utilizar em casos de gravidez e amamentação;
- ✓ Suplemento alimentar

# ANTI-CELULITICOS

## CELLBURN DEPURALINA

### Composição

**Superóxido dismutase:** ativa a lipólise, reduzindo o adipócito; Reduz a inflamação, melhorando a fibrose natural da celulite;

**Guaraná:** ação lipolítica;

**Centelha asiática:** efeito anti-inflamatório, reduz a retenção de líquido provendo o a eliminação dos nódulos formados pelo tecido conjuntivo;

**Curcuma:** efeito anti-inflamatório; melhora o metabolismo dos lípidos;

### Indicação

- ✓ Celulite com efeito casca de laranja.

### Posologia

- ✓ 1 cápsula, duas vezes ao dia, de preferência antes das refeições principais.

### Observações

- ✓ Não recomendado em casos de doença biliar;
- ✓ Não utilizar em casos de gravidez ou lactação;
- ✓ Suplemento alimentar.

## ADIPROX

### Composição

**Extrato liofilizado de chá verde:** auxilia no metabolismo do tecido adiposo e nos processos de termogênese (oxidação de gorduras);

**Sementes de uva:** possui propriedades antioxidantes favorecendo a microcirculação;

**Dente de leão:** exerce uma ação depurativa no organismo.

### Indicação

- ✓ Controle de peso e melhor metabolismo do tecido adiposo;

### Posologia

- 3 cápsulas por dia, de preferência de manhã, com um copo de água abundante.



## **Observações**

- ✓ Utilizar no âmbito de uma dieta hipocalórica;
- ✓ Não recomendado a crianças com idade inferior a 12 anos;
- ✓ Não utilizar em caso de gravidez ou lactação.

## **DRENASLIM CURVAS**

### **Composição**

**Laranja amarga, café verde, Chá verde e Guaraná** – Efeito queimador de gordura pelo facto de serem potentes termogénicos;

**Taraxaco** – Favorece a metabolização das gorduras/toxinas;

**Chá verde e Café verde** – Ação antioxidante;

**Erva-cidreira e Funcho** – Favorece a digestão;

**Centelha asiática** – Estimula a circulação e a drenagem linfática;

**Taraxaco e Cavalinha** – Ação diurética, reduzindo a retenção de líquidos, favorecendo a eliminação das gorduras e também a redução do volume corporal.

### **Indicação**

- Controlo de peso e melhor metabolismo liposo;
- Perda de peso.

### **Posologia**

- ❖ Diluir uma medida (20ml) num litro e meio de água que se vai bebendo durante o dia. Se necessário, pode diluir até 40ml.

### **Observações**

- ✓ Contra indicado em caso de insuficiência renal;
- ✓ Pode causar distúrbios gastrointestinais;
- ✓ Sem açúcar;
- ✓ Tolerado por diabéticos;
- ✓ Não tomar em caso de gravidez e aleitamento;
- ✓ Trata-se de um suplemento alimentar;

# PARA MELHORES RESULTADOS E UMA AÇÃO MAIS LOCALIZADA ACONSELHAR:

## Ritual de cuidados anti celulite:

- 1) **Exfoliar** – promove a remoção das células mortas e uma limpeza da pele para que esta tenha uma melhor absorção dos ingredientes ativos do creme.
- 2) **Alisar** – promovendo a massagem promovemos a desrigidificação dos nódulos e como tal o alisamento e estimulamos a microcirculação de forma a favorecer a drenagem e o descongestionamento.
- 3) **Afinar** – combater a celulite utilizando o creme anti- celulítico que combate as 3 dimensões da celulite: desarmazenamento – desrigidificação – drenagem.

## 1) **ESFOLIANTE A ACONSELHAR:**

### ❖ **Elancyl:**

- GEL ESFOLIANTE TONIFICANTE – Alisamento imediato.

Com extrato de Hera que tem uma ação drenante e de firmeza promovendo a esfoliação, o alisamento e a redinamização da luminosidade da pele

Utilização: 2 a 3 vezes por semana na pele húmida, depois retirar com água.

### ❖ **Caudalie:**

- GOMMAGE CRUSHED CABERNET

O cuidado profissional do Spa Vinothérapie®, permite a esfoliação com grainhas de uva e 6 óleos essenciais que deixa a pele lisa, macia e sedosa.

Utilização: 2 vezes por semana na pele húmida, depois retirar com água.

99% de ingredientes de origem natural.

- ESFOLIANTE DIVINO

Graças aos seus cristais de açúcar escuro e aos 4 óleos vegetais (uva, argão, hibisco e sésamo), este esfoliante é o segredo de beleza para uma pele divinamente macia e delicadamente perfumada.

Utilização: 2 vezes por semana numa pele húmida e passar depois por água.

97% dos seus ingredientes são de origem natural.

## 2) ELANCYL ACTIV' MASSAGE – 1º gesto adelgaçante no duche

Concebido para favorecer o alisamento da pele e descongestionar os tecidos. É composto por uma luva de massagem e um gel anti celulite. A luva permite massagens específicas que estimulam a microcirculação e favorecem a drenagem.

Utilização: Aplicar no duche, promovendo a massagem. Aplicar por 28 dias.

## 3) Aconselhamento Adelgaçante:

### ❖ ELANCYL

SLIM DESIGN: 1º cuidado que combate as 3 dimensões da celulite:

DESARMAZENAMENTO - DESRIGIDIFICAÇÃO – DRENAGEM

Ingredientes ativos:

- [Complexo Cafeína]3D: revolução anti nódulos -> atua sobre os 3 fatores da celulite para um alisamento da pele casca de laranja mais visível. Possui uma textura astuciosa: pigmentos refletores para um alisamento ótico imediato da pele, logo após aplicação.

Eficácia anti celulite em 7 dias.

### CELLU SLIM NOITE

- Cuidado adelgaçante intensivo de noite
- GP4G – ativador do metabolismo celular durante a noite proporcionando uma maior eficácia no adelgaçamento e alisamento;
- Adelgaçamento e alisamento clinicamente comprovado ao fim de 14 noites

Utilização: Aplicar durante 28 noites utilizando método de massagem para uma melhor eficácia.

### CELLU SLIM VENTRE LISO

Ingredientes ativos:

- Cecrópia e cafeína: Desarmazenamento
- Ácido pidólico: Firmeza
- Xantoxilina: Anti recidiva

Indicação: Cintura mais fina e pele reafirmada. Cuidado anti celulite localizada.

## ❖ CAUDALIE

### ✓ CONCENTRADO ADELGAÇANTE

Óleo seco corporal, 100% plantas e 0% conservantes, deixa a pele mais tonificada e mais lisa. Confere um acabamento acetinado.

Modo de utilização: Massajar em movimentos circulares, de baixo para cima. Insistir nas zonas rebeldes. Ideal depois do duche na pele húmida, depois secar. 100% de ingredientes de origem natural.

### ✓ TISANAS BIO DRENANTE

Uma mistura de vinha vermelha, cássis, mirtilos, casca de laranjeira doce e canela para oferecer uma sensação de bem-estar imediata.

UTILIZAÇÃO: colocar uma saqueta em infusão durante 5 minutos numa chávena de água a ferver ou colocar em infusão 3 saquetas em 1,5 litro de água, mesmo fria. Beber ao longo de todo o dia.

100% de ingredientes de origem natural.

### ✓ BODY SLIM ADELGAÇANTRE GLOBAL

- Concentrado redutor embelezador e remodelante.
- 1º cuidado adelgaçante MORPHING 4D que atua especificamente no NGF, mensageiro celular capaz de relançar o metabolismo dos adipócitos, dos fibroblastos e dos queratinócitos. Esbate a celulite e os relevos. Afina e remodela

a silhueta. Refirma e tonifica a pele. Embeleza, alisa e hidrata.

#### Ingredientes ativos:

- Complexo Morpho 4D (complexo de cafeína ativa (10%))
- WTB SYSTEM (2%)
- Péptido mensageiro celular NGF - like
- Extrato de sabugueiro

Modo de utilização: Aplicar de manhã e à noite nas zonas afetadas de acordo com a massagem morphing corporal.

### ✓ BODY SLIM DESTOCK NUIT

É o primeiro cuidado adelgaçante de noite, à base de cafeína de libertação prolongada, para uma ação de desarmazenamento durante a noite.

Utiliza a tecnologia micropatch molecular que liberta a cafeína lentamente na pele por equilíbrio osmótico.

Ingredientes ativos:

- **Cafeína de libertação prolongada (5%)** – combate o aspeto da celulite rebelde durante o sono;
- **Complexo WTB System (2%)** - desarmazena as gorduras instaladas;
- **Extratos de polpa de frutos vermelhos** – limitam o armazenamento de gorduras;

Utilização: Aplicar de manhã e à noite com massagens sobre as zonas afetadas (coxas, anca, nádegas). Para um programa adelgaçante 24/24 utilizar em associação com BODY SLIM TRIPLA AÇÃO.

- ✓ **BODY SLIM CURE MINCEUR**

Ingredientes ativos:

- **Cafeína ativa a 10%** - combate mais eficazmente o aspeto de celulite rebelde por conter um mais alto teor de cafeína.
- **Extrato de gengibre** – potenciador da cafeína
- **WTB System 2%** - desarmazena as gorduras instaladas
- **Agente Criotérmico** – proporciona um efeito fresco imediato

Indicação:

- ✓ Para mulheres que procuram ultra eficácia com resultados visíveis rapidamente sobre a celulite mesmo tenaz e gorduras instaladas;
- ✓ Para as mulheres que desejam um produto iniciador que as ajude no início de uma dieta e/ou uma semana antes da ida para a praia;

Resultados:

- 90% pele mais lisa;
- 78% efeito adelgaçante;
- 75% pele mais tonificada;

## ELANCYL CELLU SLIM 45+

### Indicação:

- ✓ Cuidado anti-flacidez cutânea e anti-celulite;
- ✓ Dedicado a mulheres com idade 45+;
- ✓ Produto que pode ser aconselhado para celulite nas coxas, anca, ventre e para obtenção de firmeza e redensificação nos locais problemáticos como ventre e braços.

## **CUIDADO FIRMEZA**

### ELANCYL GEL DE DUCHE TONIFICANTE

Este gel, sem sabão, faz espuma em contacto com a água, limpa a pele suavemente e tonifica-a. Efeito frescura imediata.

Utilização: 1 a 2 vezes por dia.

## **CUIDADO ESTRIAS**

### ELANCYL GEL DE CORREÇÃO DE ESTRIAS

Cuidado corretor das estrias, alisante, para favorecer a redução das estrias recentes;

Indicação: Cuidado redutor de estrias recentes;

Modo de utilização: Aplicar 1 a 2 vezes por dia.

## **LIERAC PHYTOLASTIC GEL**

Ingredientes ativos: Gel formulado à base de um complexo fitoterapêutico reestruturante para uma resposta específica à prevenção das estrias nos seios, ventre, ancas e coxas.

Indicação: Prevenção de estrias na puberdade, gravidez e variações de peso.

## Parte III - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

### *Laboratórios Basi*



## **Agradecimentos**

Antes de mais gostaria de agradecer à Dr<sup>a</sup>. Catarina Cardoso por me ter acolhido nos Laboratórios Basi, pela simpatia e orientação.

Ao Dr. Filipe Lourenço pelo acolhimento, boa disposição, apoio, disponibilidade e conhecimentos transmitidos.

Ao Dr. João Fonseca pela orientação no projeto desenvolvido, dedicação e por todo o conhecimento transmitido.

À Goreti Brás e à Dr<sup>a</sup>. Sónia Santos pelo apoio, amizade e companheirismo.

À Dr<sup>a</sup>. Inês Barata e ao Nuno Lopes por todo o auxílio e amizade.

A todos os colaboradores dos Laboratórios Basi que de alguma forma me ajudaram ou esclareceram alguma questão.

À minha família pelo apoio e suporte incondicional, a eles devo esta oportunidade.

Ao meu namorado pelo apoio, suporte e companheirismo.



## Abreviaturas e Significados

AG	Artes Gráficas;
AR	Assuntos Regulamentares;
BPF	Boas Práticas de Fabrico;
CM	Controlo de Mudança;
CQ	Controlo de Qualidade;
DT	Diretor Técnico;
DLC	Departamento de Logística e Compras;
GAG	Gestão de artes gráficas;
IF	Indústria Farmacêutica;
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde;
IPC	Do inglês, <i>In Process Control</i> ;
PA	Princípio ativo.

## Introdução

O estágio curricular nos Laboratórios Basi teve início a 2 de Maio de 2017 e findou a 4 de Agosto de 2017. Os Laboratórios Basi pertencem a um grupo empresarial composto por um conjunto de empresas detidas exclusivamente por capitais privados portugueses. Atualmente está presente em mais de 20 países distribuídos pelo continente Europeu, Americano, Asiático e Africano. O grupo está estruturado em 3 áreas de negócio distintas do setor farmacêutico: área industrial; distribuição e logística; consultoria, informática e serviços.

Uma vez que estes iniciaram a sua atividade em 1956, a sua experiência e conhecimento acumulados há mais de 60 anos fazem com que os Laboratórios Basi sejam especialistas no fabrico de formas farmacêuticas semissólidas e líquidas.

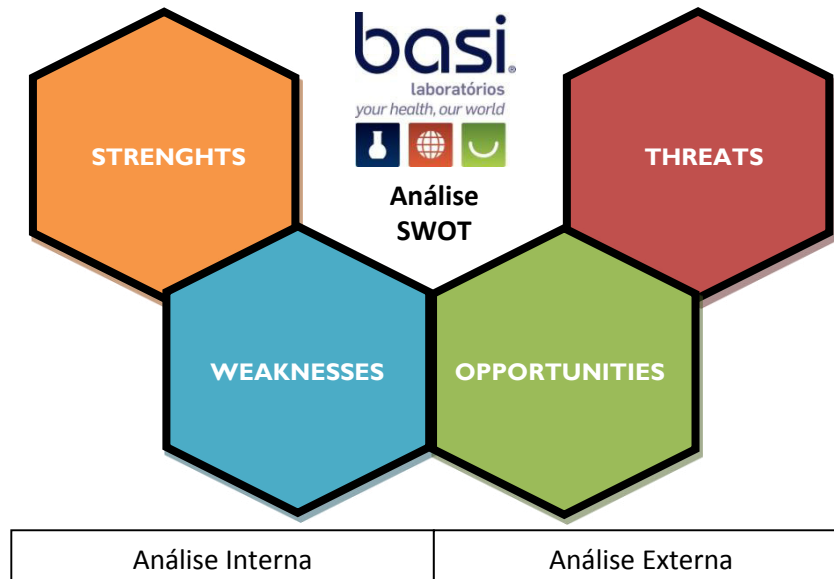
Ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas esteve sempre presente a curiosidade de conhecer uma Indústria Farmacêutica e eis que neste último ano de curso tive a possibilidade de estagiar nos Laboratórios Basi.

Durante o período de Maio a Agosto estive integrada no departamento da Direção de Operações sendo da responsabilidade deste departamento planear, dirigir e coordenar as operações do local de fabrico e assegurar e melhorar o desempenho, produtividade, eficiência e rentabilidade das operações departamentais e organizacionais através da provisão de estratégias e métodos efetivos.

Este relatório consiste numa análise SWOT, sigla de *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities* e *Threats*. Esta análise divide-se numa análise interna onde são destacados os aspetos que influenciaram positivamente, **pontos fortes (S, Strengths)** e os que afetaram negativamente, **pontos fracos (W, Weaknesses)** o aproveitamento do estágio de uma perspetiva individual consoante as vivências e opiniões; e numa análise externa onde são apresentadas as **oportunidades (O, Opportunities)** que contribuirão para o desenvolvimento profissional e as **ameaças (T, Threats)** que poderão comprometer a sua progressão.

Nesse sentido passo a citar a análise SWOT relativa ao meu estágio curricular em Indústria Farmacêutica.

## Análise SWOT



S

- Direção de Operações;
- Gestão de Produto;
- Gestão de Economato e Requisições Internas;
- Controlo de Mudança;

W

- Funcionamento e Constituição de uma Indústria Farmacêutica;
- Formações;

O

- Produção;
- Contacto com vários Departamentos;

T

- Poucos Farmacêuticos.

## **I. Pontos Fortes (“*Strenghts*”)**

### **I.I. Direção de Operações**

Em qualquer organização, é fulcral que o colaborador tenha o conhecimento das políticas em vigor na empresa assim como os seus métodos e requisitos de trabalho. Posto isto, comecei por ler alguns documentos internos da organização como o Site Master File que permite uma visão global da empresa bem como os responsáveis e responsabilidades de cada departamento e as atividades que a organização se compromete a desempenhar. Para um melhor conhecimento de toda a empresa foram-me facultadas algumas apresentações intituladas: “Gestão de Risco ICH9 Q9”; “Auditorias”; “Produtos fabrico interno”; “Validações”.

Tendo adquirido conhecimento sobre o funcionamento da organização, procedi à visualização e melhoramento de um ficheiro que continha todos os produtos fabricados pelos Laboratórios Basi e toda a informação relativa a estes. Este documento possibilitou um conhecimento das fórmulas galénicas fabricadas pelos Laboratórios Basi, os países para onde fabrica, a dimensão de produtos que a organização integra e quais os produtos que estão atualmente a ser comercializados. Este documento permitiu ainda o contacto com códigos internos de produto acabado pelo que me foi cedido um documento com o procedimento de criação e manutenção de artigos no *software* de gestão PRIMAVERA. Em primeiro lugar, há que mencionar que o *software* PRIMAVERA, figura I, é utilizado para gestão empresarial, ou seja, é utilizado para fazer a gestão de produtos dos Laboratórios Basi. Assim, a necessidade de novo artigo conduz à criação de artigo sendo esta última da responsabilidade do departamento Direção de Operações; de seguida existe a validação dos dados que integram o artigo onde são envolvidos vários departamentos para que a informação relativa ao artigo esteja o mais completa e correta possível e assim a organização possa utilizar o novo código. Por forma a ser rapidamente perceptível o tipo de artigo que se está a abordar, os dois primeiros dígitos indicam o tipo de artigo, isto é, os produtos que se iniciam por 11 são matérias-primas; os que se iniciam por 12 são excipientes; os que se iniciam por 45 são produto acabado de fabrico externo; etc.



Figura 1 - Logotipo do software PRIMAVERA que é utilizado para gestão empresarial.

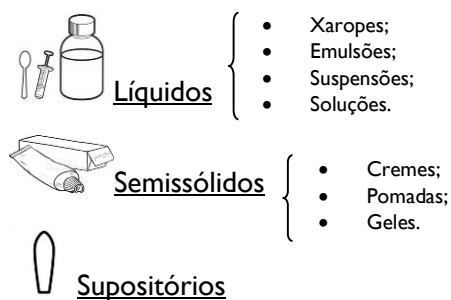


Figura 2 - Formas Farmacêuticas produzidas pelos Laboratórios Basi.

## 1.2. Gestão de Produto

Como se torna perceptível o meu estágio começou por englobar a gestão de produto dos Laboratórios Basi. Nesta organização, a gestão de produto compreende a elaboração de textos pela Phagecon, a elaboração de maquetes pelo designer e a respetiva aprovação pelos Assuntos Regulamentares (AR), Logística e Diretor Técnico (DT) bem como a aprovação das provas das maquetes enviadas pela gráfica. Aqui são desenvolvidos todos os materiais de acondicionamento primário e secundário pelo que esta secção dispõe de um *software* “Gestão de Artes Gráficas” (GAG) onde são arquivados todos os documentos de Artes Gráficas (AG) dos materiais de acondicionamento, quer sejam as AG aprovadas internamente, ou as AG aprovadas externamente (provas das gráficas). O meu cargo na gestão de produto foi desempenhar a função de AR, ficando com a responsabilidade de verificar se a AG desenvolvida pelo designer estava em conformidade com os textos enviados pela Phagecon e se sim, aprovar esse documento e remetê-lo para a Logística e DT por forma a ser aprovado e respetivamente arquivado como documento interno de referência. Posteriormente, o Departamento de Logística e Compras (DLC) solicitava à gráfica a elaboração de uma prova e quando a gráfica enviava a prova da AG solicitada, era da minha responsabilidade validar essa prova pela comparação com a versão interna arquivada no *software* GAG, assegurando que essa prova estava em conformidade com os requisitos internos para posterior encomenda de material de acondicionamento. Para melhor compreensão do circuito de AG, propus o desenvolvimento de um resumo dos parâmetros a serem verificados e validados consoante o material de acondicionamento secundário, presente no anexo I, e um procedimento de Gestão de Artes Gráficas, anexo II.

## 1.3. Gestão de Economato e Requisições Internas

Na sequência da realização do meu estágio na Direção de Operações dos Laboratórios Basi, fui convidada a integrar no projeto Gestão de Economato. Este projeto consistiu num processo de desenvolvimento e implementação de melhorias ao processo, de um procedimento de requisição de economato e respetiva gestão de stocks.

Quando o projeto foi apresentado não estava formalizado nem implementado na organização nenhum procedimento de requisições de economato. Existia um controlo a nível financeiro, uma vez que todas as compras eram devidamente autorizadas e um controlo do stock físico presente na organização, no entanto o processo existente não era eficiente nem rigoroso.

A primeira tarefa que realizei foi a inventariação de todos os artigos de economato, por forma a saber o stock real dos artigos e assim proceder à atualização dos stocks no *software* PRIMAVERA. De seguida desenvolvi um processo de requisição, encomenda, receção e disponibilização de artigos de economato, presente no anexo III, adequado ao procedimento já existente no ERP mas que ainda não estaria implementado ou posto em prática. Contudo, numa organização tão complexa como os Laboratórios Basi onde várias entidades estão envolvidas, não foi possível que este processo fosse colocado em prática no imediato. Assim, durante a realização do meu estágio fiquei a desempenhar a função de gestora de economato. Ao gestor de economato cabe satisfazer as requisições de economato, atualizar o stock dos artigos, indicar ao DLC os artigos que é necessário encomendar e, aquando da receção de encomenda, proceder à organização dos artigos no respetivo local. Esta foi uma tarefa que me cativou imenso pois possibilitou o contacto com vários colaboradores da empresa por forma a perceber o circuito que estava instituído e o que podíamos modificar para melhorar e automatizar este processo. No decorrer do desenvolvimento deste projeto, estava a ser planeado o desenvolvimento de uma aplicação de comunicação interna que também iria integrar as requisições de economato. Assim, desenvolvi um conjunto de requisitos por forma a estruturar o programa relativamente ao processo de gestão de economato, presente no anexo IV.

#### **1.4. Controlos de Mudança**

Está presente nas Boas Práticas de Fabrico (BPF), "*Good Manufacturing Practice*", a obrigação de uma Indústria Farmacêutica possuir um sistema de controlo de mudança (CM) para que qualquer alteração ao processo de fabrico de um produto seja controlada pelos vários departamentos. Os Laboratórios Basi dispõem de uma aplicação, QPulse, que se destina apenas à criação e controlo dessas mudanças assim como ao arquivo dos documentos de fabrico dos produtos (controlo de produto em processo, instrução de produção e especificações finais do produto). Essas alterações podem ser relativas ao processo de fabrico, à alteração do fornecedor de matérias-primas, à alteração nos materiais de acondicionamento, entre outros.

Um controlo de mudança implica que várias entidades estejam envolvidas de modo a verificarem se essa mudança terá ou não impacto na sua secção/área o que torna, por vezes, demorado o fecho do CM. Por forma a acelerar esse processo, tive acesso a uma lista de CM de maior urgência de fecho e, assim, procedi ao envio de alertas para que as entidades em falta aprovassem a mudança, e se procedesse ao respetivo fecho. Esta tarefa fez-me perceber como se processa um CM, desde a sua criação ao fecho, que entidades estão envolvidas e respetivas tarefas a desenvolverem e averiguarem consoante o tipo CM e a importância do cumprimento dos prazos de fecho.

## 2. Pontos Fracos (“Weaknesses”)

### 2.1. Funcionamento e constituição de uma Indústria Farmacêutica

Aquando da seleção do meu estágio acabei por selecionar um departamento de Indústria Farmacêutica (IF) que, para mim, não eram óbvias as tarefas e funções que eram lá desempenhadas. O departamento inicial do meu estágio seria Direção Industrial, no entanto, e por indisponibilidade da empresa para me receber nesse departamento, foi-me solicitada a informação que o meu estágio iria ser realizado no Departamento Direção de Operações. Escolhido o departamento, posso dizer que estava às escuras quanto às tarefas que iria desempenhar ou do que esperar do meu estágio. Durante a realização do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) não nos foi solicitada, de forma explícita, informação relativa aos departamentos de IF e as suas responsabilidades e funções a desempenhar sendo um dos pontos que penso ser de interesse por parte dos estudantes em geral e que gostaria de ver, futuramente, mais amplamente abordado no MICF. Neste momento, todos os departamentos que constituem uma IF, ver figura 3, são claros e as suas responsabilidades e funções bem definidas assim como é perceptível para mim que todos são essenciais para a dinâmica e eficácia da organização.

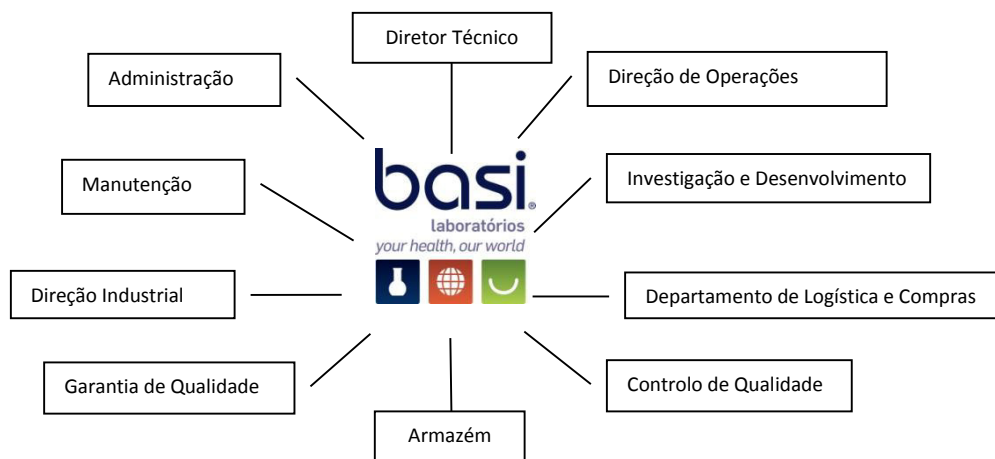


Figura 3- Departamentos que constituem os Laboratórios Basi.

Os Laboratórios Basi, como mencionado anteriormente, pertencem a um grupo de empresas estando presentes áreas de negócio como Distribuição, Promoção e Gestão logística do qual fazem parte a FHC – Farmacêutica, S.A, a OverPharma e a Empifarma; outra das áreas de negócio é Consultoria, Informática e Serviços onde estão integres a empresa Actrália – Consultoria, Lda., Phagecon – Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda. e Zeone – informática; e a área industrial que para além dos Laboratórios Basi, está também incluída a Paracélsia – Indústria Farmacêutica, S.A..

## **2.2. Formações**

Uma das desvantagens na realização deste estágio foi não ter tido a oportunidade de assistir a formações cedidas pela organização. No decorrer do meu estágio, foram desenvolvidas formações para novos colaboradores da organização como formação em QPulse, formação no programa PRIMAVERA e formação em BPF, contudo não foi dada aos estagiários a possibilidade de assistirem a essas formações. Sem dúvida que foi uma perda de aquisição de mais conhecimentos no entanto a organização entendia que as formações só deveriam ser dadas a pessoas contratadas e não a estagiários pelo curto o período de tempo que estão na organização.

## **3. Oportunidades (“Opportunities”)**

### **3.1. Produção**

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de assistir ao fabrico e enchimento de formulações líquidas para os quais os Laboratórios Basi dispõem de 2 reatores de 2500L cada. O primeiro contacto com a produção passou pela percepção dos cuidados a ter para que a contaminação do ambiente seja a mínima possível, sendo obrigatório o uso de vestuário apropriado. Assistir ao fabrico de um produto foi uma das melhores experiências pois tive a possibilidade de observar a proporção e quantidade de matérias-primas necessárias para fabricar um lote, os componentes necessários à sua elaboração, a ordem de adição dos componentes, os parâmetros críticos de uma numa suspensão e as condições e tempos de mistura. Assim que o fabrico é concluído, são efetuados controlos em processo, “*in process control*” (IPC), ao nível microbiológico e físico-químico. Outro parâmetro crítico numa suspensão é o “*holding-time*”, ou seja, o tempo que decorre entre o final da mistura e o final de enchimento. Assim, após o fabrico da formulação estar completo a suspensão é submetida a uma filtração e transferida para enchimento.

Uma vez integrada na equipa de gestão de produto, também foi-me dada a oportunidade de visualizar alguns enchimentos de líquidos por forma a assegurar que o material de



acondicionamento estava de acordo com as especificações do equipamento utilizado. O enchimento nos Laboratórios Basi é um processo automatizado, onde os frascos são submetidos a um sopro de ar e de seguida ocorre o enchimento faseado e encapsulação. Durante esta etapa são efetuados IPC no que respeita ao volume/peso dos frascos e encapsulamento. De seguida os frascos são submetidos a rotulagem e acondicionamento secundário, onde está sempre presente um controlo visual e automático.

### **3.2. Contacto com vários departamentos**

Foi um prazer enorme ter podido contactar com vários departamentos, ao invés de apenas estar presente num departamento, pois assim o meu conhecimento relativamente à Indústria Farmacêutica foi mais amplo. Assim, tive contacto com o Armazém na sequência do projeto de gestão de economato, já que é no Armazém que são rececionadas as encomendas de economato e ocorre a atualização de stocks; Estando integrada na equipa de Gestão de Produto, contactei com o departamento de Controlo de Qualidade (CQ) pois era este que fazia o controlo do material de acondicionamento impresso pela gráfica, verificando se a gráfica cumpriu com a prova digital enviada anteriormente e se estava tudo de acordo com os requisitos aprovados internamente; contactei ainda com o setor de Produção para visualizar se a cartonagem ou rótulo aprovados anteriormente estavam devidamente concebidos para o equipamento.

Por último, propus assistir ao desenvolvimento de um lote piloto pelo departamento de Investigação e Desenvolvimento, pelo qual fui muito bem aceite e acolhida. Assim, fui assistir ao desenvolvimento de um lote piloto de uma emulsão para o qual já tinham sido feitos lotes piloto anteriores. Procedeu-se ao estudo do procedimento de fabrico e inspeccionou-se quais as variáveis que podiam afetar o doseamento do PA, suspeitando-se de uma distribuição não uniforme, possivelmente causada pela criação de ar pelo homogeneizador aquando da junção da fase aquosa à fase oleosa, pois poderia ocorrer um revestimento de ar em volta da gotícula oleosa, onde está dissolvido o PA, que poderia provocar o aprisionamento deste e consequentemente não ocorreria a distribuição uniforme pelo produto. Assim, existiriam partes do produto com elevada concentração de PA e outras regiões onde a concentração poderia estar abaixo dos limites de especificação. Outra das causas encontradas poderia ser a viscosidade do produto, tendo desta forma procedido a um aumento do tempo e da rotação do homogeneizador.

#### **4. Ameaças (“Threats”)**

##### **4.1. Poucos Farmacêuticos na Organização**

Logo de início apercebi-me que esta é uma indústria constituída por colaboradores, na sua grande maioria jovens, o que se torna numa mais-valia para os jovens que saem neste momento para o mercado de trabalho, pois significa que o mercado de indústrias farmacêuticas estão a renovar as suas equipas e a incorporar elementos jovens.

Contudo, e com o decorrer do meu estágio apercebi-me que os Laboratórios Basi têm poucos farmacêuticos como colaboradores. Estes afirmam que dos 114 colaboradores, 40% constituem colaboradores com ensino superior e claro que estes não são todos farmacêuticos pelas imensas áreas de trabalho que uma indústria integra. Isto torna-se uma ameaça aos farmacêuticos que saem agora para o mercado de trabalho pois era esperado que os farmacêuticos existissem em maior número no entanto esta não é a realidade. Neste momento, as Indústrias Farmacêuticas não têm como primeira escolha a contratação de farmacêuticos, muitas vezes por motivos monetários, o que acaba por ser uma grande perda de vagas de mercado para os farmacêuticos.

## **Considerações Finais**

Ao fim deste período quero referir que foi um privilégio realizar o estágio curricular nos Laboratórios Basi visto ser uma indústria com história, notoriedade e em constante crescimento e inovação.

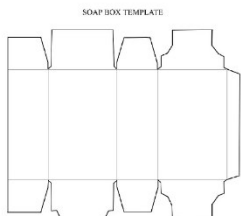
A maioria do tempo do meu estágio foi passado na gestão de produto sendo um trabalho de muita responsabilidade, que requeria muita atenção e dedicação por forma a garantir que os materiais de acondicionamento estavam de acordo com os requisitos da organização; que a informação presente nestes materiais estava de acordo com o aprovado pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED); que era perceptível pelo público e que toda a informação era verdadeira e correta para aquele medicamento. A gestão de produto permitiu-me perceber qual a informação que deve constar nos materiais de acondicionamento consoante seja um rótulo, uma bisnaga, um blister, uma cartonagem ou um folheto informativo o que se tornou uma mais-valia para um futuro profissional em farmácia comunitária visto que adquiri muito conhecimento sobre um vasto número de produtos e princípios ativos desde as suas indicações terapêuticas, posologias e efeitos secundários. Desta experiência, sei que será para mim mais rápido e fácil localizar determinada informação sobre algum produto a partir dos seus materiais de acondicionamento.


O projeto de economato permitiu-me aprimorar competências como o trabalho em equipa e entreaajuda através da procura de soluções e hipóteses para os problemas que iam surgindo; ao nível da comunicação, pois tive de expor várias vezes as minhas sugestões e ideias; ao nível de gestão do tempo uma vez que tinha determinados prazos para que as tarefas estivessem cumpridas e assim o projeto desse seguimento. Este projeto foi um desafio para mim mesma pois fez com que saísse da minha zona de conforto para descobrir e aperfeiçoar algumas competências.

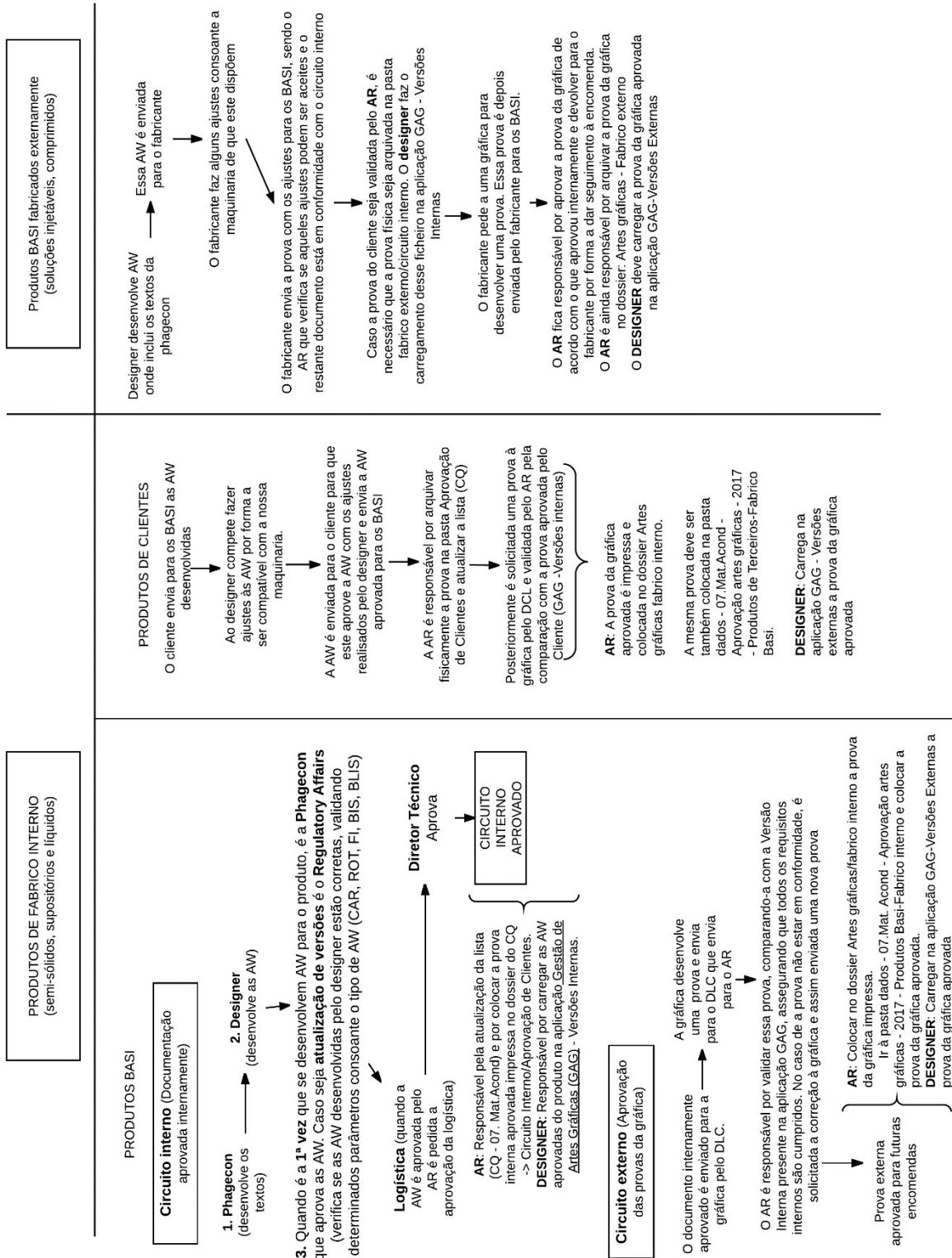
Assim, este estágio contribuiu imenso para o meu desempenho futuro quer a nível pessoal, quer a nível profissional.

## Anexos

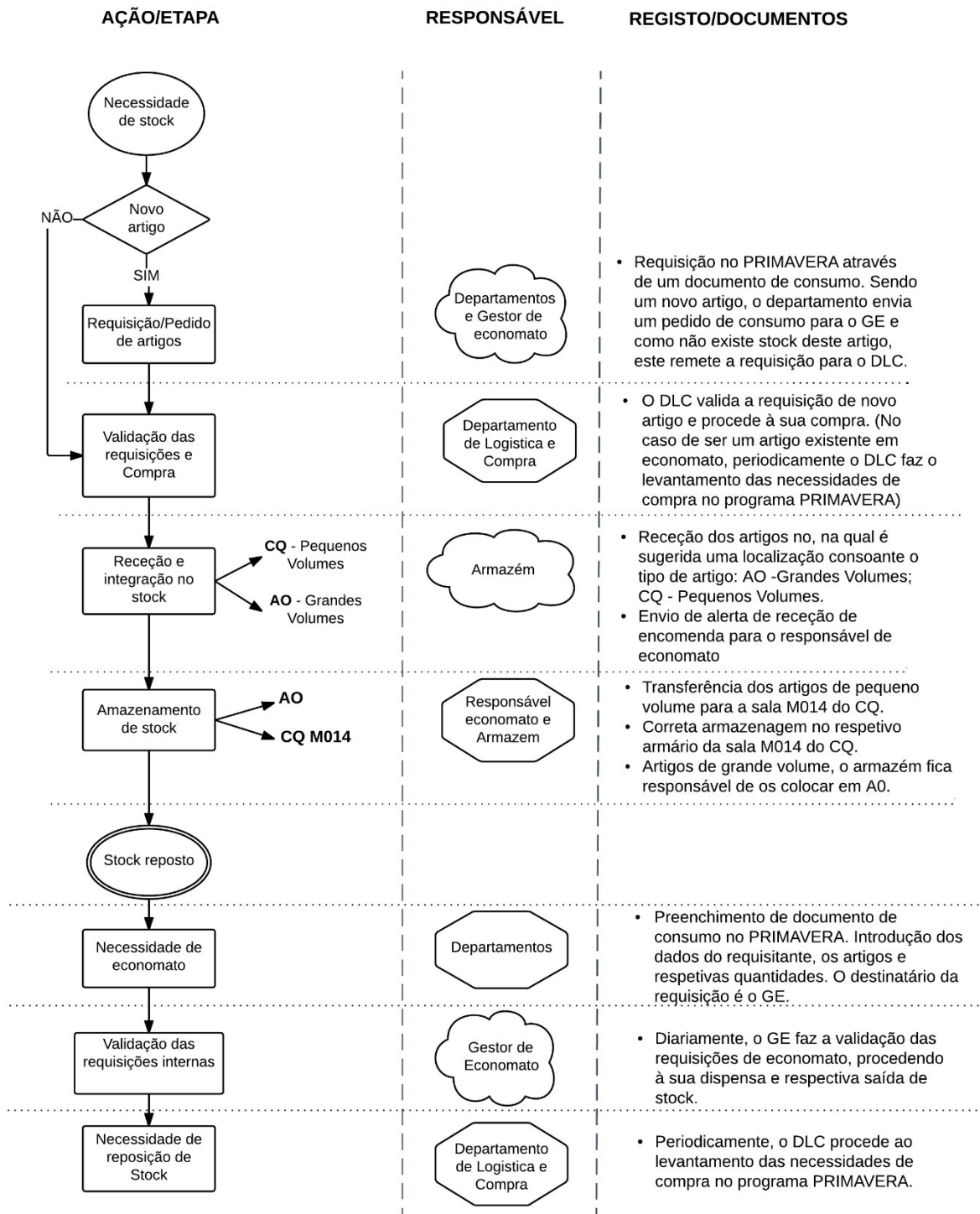
### ❖ Anexo I



<p>Cartonagem</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Versão;</li> <li>&gt; Legibilidade de código de barras e confirmação dos dígitos;</li> <li>&gt; Pantones;</li> <li>&gt; Dimensões;</li> <li>&gt; Material (CG1, raramente GC2);</li> <li>&gt; Gramagem (Semi-sólidos e pastosos: <math>\geq 300\text{g/m}^2</math>; Líquidos até 300ml <math>\geq 350\text{g/m}^2</math>; Líquidos &gt; a 300ml <math>\geq 375\text{g/m}^2</math> )</li> <li>&gt; Braille se está corretamente escrito e inserido no local indicado;</li> <li>&gt; Código laetus;</li> <li>&gt; Reserva de verniz;</li> <li>&gt; Texto e imagem (confirmar se todo o texto está de acordo com o circuito interno e se visualmente a prova está idêntica ao circuito interno.</li> <li>&gt; Confirmar nº de registo do medicamento - INFOMED</li> <li>&gt; Confirmar nº ANF e suplementos, dermocosmética ou biocidas;</li> </ul>
<p>Folheto Informativo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;Versão;</li> <li>&gt; Pantones;</li> <li>&gt; Código Laetus;</li> <li>&gt; Gramagem (40 ou 50 g/m<sup>2</sup>)</li> <li>&gt; Dimensão do folheto aberto;</li> <li>&gt; Dimensão do folheto fechado;</li> <li>&gt; Número de dobras do folheto informativo;</li> <li>&gt; Texto e imagem (confirmar se o texto está de acordo com o circuito interno e se visualmente a prova está idêntica ao circuito interno ou à aprovação do cliente;</li> </ul>
<p>Rótulos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Versão;</li> <li>&gt; Código laetus;</li> <li>&gt; Pantones;</li> <li>&gt; Reserva de verniz;</li> <li>&gt; Dimensão;</li> <li>&gt; Enrolamento (por norma é B);</li> <li>&gt; Diâmetro da bobine (entre 320 - 350);</li> <li>&gt; Diâmetro do mandril (40) * caso seja colagem manual o diâm. da bobine é 100 e o diâm. do mandril 25;</li> <li>&gt; Texto e imagem.</li> </ul>
<p>Bisnaga</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Versão;</li> <li>&gt; Pantones;</li> <li>&gt; Dimensões;</li> <li>&gt; Texto e imagem;</li> <li>&gt; Ponto célula: ponto de selagem da bisnaga que deverá estar a 3/4 da bisnaga;</li> </ul> 
<p>Blister</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Versão;</li> <li>&gt; Pantones;</li> <li>&gt;Texto e imagem;</li> <li>&gt; Dimensão;</li> <li>&gt; Espessura do alumínio.</li> </ul>



❖ Anexo III



## ❖ Anexo IV

### **Esboço do programa de economato**

1. O programa deverá ter uma senha de acesso para cada colaborador da organização que identifique no imediato o departamento a que esta pertence.
2. Deverá ser aberto um menu, onde iram estar presentes “Pedidos de economato”; “Listagem de pedidos”; “Gestão de economato”; “Comunicação”.
3. O colaborador se desejar efetuar pedido de economato seleciona a opção: “Pedido de economato”.
4. É direcionado para uma página onde automaticamente deverá aparecer os campos “departamento” e “data” preenchidos e bloqueados de modo a não permitir a sua alteração.
5. O colaborador deverá, no campo “material”, selecionar na lista de materiais disponíveis o material que necessita e no campo “quantidade” discriminar a quantidade necessária. Seria vantajoso se o programa indicasse aquando da seleção o stock existente, ou então que indicasse ao utilizador aquando da seleção da quantidade se esta está ou não disponível, por exemplo, se o utilizador pretende 3 dossiers vermelhos e apenas existem 2 no stock, este dá uma alerta de quantidade insuficiente para satisfazer o pedido, de forma que o colaborador saiba que não irá obter no imediato todos os dossiers pretendidos.
6. No caso de o artigo a ser solicitado não estar presente na lista de materiais disponíveis, ou seja, trata-se de um novo artigo de economato, o colaborador deverá proceder ao pedido no campo “.....” e respetiva quantidade ou enviar por este software uma comunicação imediata ao gestor de economato a solicitar o artigo e respetiva quantidade para que este proceda ao pedido de encomenda. Assim sendo, é necessário desenvolver um circuito de comunicação interna. Este circuito poderia ser utilizado também para pedidos com urgência.
7. De seguida o pedido é fechado no campo: “Efetuar pedido”.

8. Aquando da efetuação do pedido, este é encaminhado para o separador “listagem de pedidos” onde, estará presente os campos de pesquisa por “data” e por “departamento”. Este campo deverá ter acesso restrito aos gestores de economato. A listagem deverá indicar os seguintes campos devidamente preenchidos: o utilizador que efetuou o pedido, o departamento, a data, a designação do material, a quantidade solicitada, e o estado em que se encontra o pedido (não resolvido, parcialmente resolvido ou resolvido).
9. Semanalmente, a o gestor de economato procede ao aviamento desses pedidos, para tal seleciona o pedido e de seguida seleciona “Resolver Pedido”, ao clicar, deveria ocorrer um procedimento automático de seleção do artigo e subtração da quantidade solicitada ao stock atual. Ocorreria assim a atualização automática e simples de stock. Para isso é necessária uma ótima discriminação dos artigos existentes.
10. Após o aviamento dos pedidos semanais e respetivo consumo de stocks, o departamento de compras, através de funcionalidade existente em PRIMAVERA, procede a uma simulação de encomenda. O software deve permitir que isto seja um processo automático. Assim é necessário que aquando a criação do artigo seja definido um stock mínimo, que é o stock que queremos ter sempre, no mínimo (consoante o artigo em questão). O departamento de compras é responsável pela avaliação de necessidades e encomendas assim, quando proceder à simulação de encomenda, o software procede à subtração entre o stock mínimo e o stock real, originando uma sugestão da quantidade a ser encomendada. Portanto, é o software PRIMAVERA que gera uma listagem de artigos com as respetivas quantidades a serem encomendadas, ou seja, uma sugestão de necessidades.
11. A partir desta listagem, o departamento de compras avalia se de fato é viável ou não aquele artigo/quantidade ser encomendado e procede à encomenda.