



Farmácia
São José

Cristina Nicolás Arranhado

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Senescência Celular: Mecanismos e Abordagens Terapêuticas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. Paulo Monteiro, da Doutora Marília João Rocha e da Professora Doutora Cláudia Cavadas e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Imagens da capa

Acedidas a 20 de junho de 2017, disponíveis em:

- <https://melhorcomsaude.com/6-conselhos-prevenir-envelhecimento-precoce/>
- <http://www.chuc.min-saude.pt/>
- https://www.facebook.com/farmasjose/?ref=br_rs

Cristina Nicolás Arranhado

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Senescência Celular: Mecanismos e Abordagens Terapêuticas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. Paulo Monteiro, da Doutora Marília João Rocha e da Professora Doutora Cláudia Cavadas e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Declaração de Integridade

Eu, Cristina Nicolás Arranhado, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012151701, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Senescência Celular: Mecanismos e Abordagens Terapêuticas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular. Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de julho de 2017.

Cristina Nicolás Arranhado

"Science knows no country, because knowledge belongs to humanity, and is the torch which illuminates the world."

Louis Pasteur

Agradecimentos

A toda a equipa técnica da Farmácia São José, o meu mais sincero obrigada por toda a disponibilidade, todos os conhecimentos transmitidos e por me terem feito sentir integrada ao longo de todo o estágio proporcionando-me a melhor das experiências.

De um modo particular, gostaria de agradecer ao Doutor Paulo Monteiro, por toda a orientação, apoio, paciência, transmissão de valores e pela oportunidade de estagiar na sua farmácia.

Gostaria também de agradecer a todos os farmacêuticos dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra que, de uma forma ou de outra, contribuíram para que o meu estágio fosse bem sucedido.

Gostaria de direcionar o meu obrigada à Dra. Clara Sequeira, Dra. Adelaide Abreu e Dra. Marta Nabais por toda a disponibilidade que tiveram para me ensinar e orientar ao longo deste tempo.

À Doutora Marília Rocha, por ter sido um verdadeiro exemplo enquanto farmacêutica e por todo o trabalho e dedicação dispensada enquanto orientadora de todo o meu estágio em farmácia hospitalar.

A todos os meus colegas de estágio, por todo o espírito de entre ajuda e companheirismo partilhado durante todo este tempo.

À Professora Doutora Cláudia Cavadas, por toda a orientação e disponibilidade ao longo de toda a elaboração da Monografia, o meu sincero obrigada.

Por último, e especialmente, o meu maior agradecimento à minha família, sem eles nada teria sido possível. Nunca conseguirei agradecer com palavras todo o apoio, amor e sacrifício que fizeram por mim.

Índice

Parte I – Relatório Farmácia Comunitária

Abreviaturas	10
1. Introdução	11
2. Análise SWOT	12
2.1 Pontos fortes	13
2.1.1 Localização da farmácia.....	13
2.1.2 Equipa técnica.....	13
2.1.3 Autonomia no desempenho das funções	14
2.1.4 Informatização da farmácia	14
2.1.5 Conferência do receituário e gestão de encomendas.....	15
2.1.6 Dinamização da farmácia e rotatividade de <i>stocks</i>	15
2.1.7 Aconselhamento Farmacêutico	16
2.1.8 Preparação de medicamentos manipulados.....	17
2.2 Pontos Fracos	17
2.2.1 Conteúdo programático das unidades curriculares.....	17
2.2.2 Associação dos princípios ativos às marcas comerciais.....	18
2.2.3 Dificuldade na interpretação de receitas manuais.....	18
2.3 Oportunidades	18
2.3.1 Receita eletrónica desmaterializada.....	18
2.3.2 Estágio de verão	19
2.3.3 Serviços disponibilizados	19
2.3.4 Formações constantes	20
2.4 Ameaças	20
2.4.1 Desconhecimento por parte do utente relativamente aos Medicamentos Genéricos	20
2.4.2 Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica.....	21
Conclusão	22
Referências Bibliográficas	23
Anexo	24

Parte I – Relatório Farmácia < cgd]HUf

Abreviaturas	26
1. Introdução	27
2. Farmácia Hospitalar	28
2.1 Atividade Farmacêutica	28

2.2 Serviços Farmacêuticos.....	28
3. Análise SWOT	29
3.1 Pontos Fortes	30
3.1.1 Acolhimento.....	30
3.1.2 Integração de vários sectores dos Serviços Farmacêuticos.....	31
3.1.3 Contacto com equipa multidisciplinar.....	33
3.1.4 Ferramentas informáticas na ótica do utilizador e funcionamento do sistema informático (SGIM).....	34
3.1.5 Manual do estagiário.....	34
3.2 Pontos fracos	34
3.2.1 Estágio Observacional.....	34
3.2.2 Acompanhamento limitado em determinados sectores devido à carga de trabalho.....	35
3.2.3 Falta de conhecimento aprofundado em determinadas áreas	35
3.3 Oportunidades.....	35
3.3.1 Desenvolvimento de trabalhos de pesquisa.....	35
3.3.2 Observação do Programa de Entrega de Proximidade de Medicamentos do CHUC	36
3.4 Ameaças	36
3.4.1 Estágio de curta duração	36
3.4.2 Conteúdo programático das unidades curriculares.....	36
Considerações Finais	37
Referências Bibliográficas	38
Anexo	39

Parte III – Senescência Celular: Mecanismos e Abordagens Terapêuticas

Abreviaturas.....	49
Resumo	50
1. Conceitos introdutórios.....	51
1.1 Senescência Aguda e Crónica.....	52
1.2 Senescência induzida e replicativa	54
1.3 Senescência de células pós-mitóticas.....	55
2. Mecanismos moleculares da senescência celular.....	55
3. Comunicação entre as células senescentes e o meio envolvente	57
3.1 Regulação do SASP.....	58
4. Identificação de células senescentes.....	60
5. Senescência no envelhecimento	61
6. Estratégias terapêuticas baseadas nos mecanismos da senescência celular ...	62

6.1 Terapias baseadas na indução de senescência celular	64
6.2 Remoção de células senescentes por ativação do sistema imunitário	64
6.3 Estratégias terapêuticas baseadas na inibição do SASP	65
6.4 Estratégias terapêuticas baseadas na eliminação de células senescentes - Senoterapia	66
6.4.1 Eliminação seletiva de células senescentes por terapia génica	66
6.4.2 Eliminação seletiva de células senescentes através de fármacos senolíticos	67
7. Senescência celular na osteoartrite	68
Conclusão	71
Referências Bibliográficas	72
Anexos	77

Parte I

**Relatório de estágio em Farmácia Comunitária
(Farmácia São José)**

Abreviaturas

ANF - Associação Nacional das Farmácias

DCI - Denominação Comum Internacional

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamento Não Sujeitos a Receita Médica

SNS - Serviço Nacional de Saúde

I. Introdução

O presente relatório faz referência às atividades realizadas no âmbito do Estágio Curricular na área da Farmácia Comunitária, realizadas na Farmácia São José, no período de 6 de março a 9 de junho de 2017, sob orientação do Dr. Paulo Monteiro, proprietário e Diretor Técnico da referida farmácia.

O estágio curricular em farmácia comunitária permite consolidar e colocar em prática os inúmeros conhecimentos de caráter teórico adquiridos ao longo de cinco anos de formação, consistindo, desde modo, num elo de ligação entre o percurso académico e a realidade do mercado de trabalho.

Este estágio surge com o intuito de desenvolver competências tanto a nível profissional como pessoal, assim como a oportunidade de obter uma visão global do funcionamento de uma farmácia comunitária, das responsabilidades, da importância e do papel fulcral desempenhado pelo Farmacêutico enquanto agente de saúde pública.

Este relatório tem como objetivo descrever as atividades e conhecimentos adquiridos, fazendo uma análise crítica do meu percurso enquanto estagiária, na forma de uma Análise S.W.O.T. (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*).

2. Análise SWOT

Segundo uma análise SWOT, a análise da envolvente é feita a dois níveis – externo e interno com a identificação de quatro vertentes: pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*), conhecidas pelo acrónimo SWOT. Externamente identificam-se as oportunidades (*Opportunities*) e as eventuais ameaças (*Threats*) e, internamente, são avaliados pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*).

Tabela I - Análise SWOT do meu estágio curricular em Farmácia Comunitária.

	Pontos Fortes	Pontos Fracos
FACTORES INTERNOS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Localização da farmácia ▪ Equipa técnica ▪ Autonomia no desempenho das funções ▪ Informatização da farmácia ▪ Conferência do receituário e gestão de encomendas ▪ Dinamização da farmácia e rotatividade de <i>stocks</i> ▪ Aconselhamento Farmacêutico ▪ Preparação de medicamentos manipulados 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Conteúdo programático das unidades curriculares ▪ Associação dos princípios ativos às marcas comerciais ▪ Dificuldade na interpretação de receitas manuais
	Oportunidades	Ameaças
FACTORES EXTERNOS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Receita eletrónica desmaterializada ▪ Estágio de verão ▪ Serviços disponibilizados ▪ Formações constantes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Desconhecimento por parte do utente relativamente aos Medicamentos Genéricos ▪ Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica

2.1 Pontos fortes

2.1.1 Localização da farmácia

A farmácia São José possui uma localização privilegiada na Avenida Calouste Gulbenkian, em Celas, Coimbra. Um local com elevada densidade populacional e de elevada proximidade a múltiplos pontos de saúde, nomeadamente dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro de saúde de Celas, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Maternidade Bissaya Barreto e inúmeros consultórios privados.

Isto reflete-se numa enorme heterogeneidade populacional, contemplando os mais diversos casos clínicos como situações agudas, medicações crónicas, medicação de doentes oncológicos, vários tratamentos de infertilidade, entre outros, levando assim a atendimentos de carácter bastante distintos.

O fato de também estar localizada numa zona residencial e perto do polo III da Universidade de Coimbra, leva a uma enorme diversidade etária e socioeconómica dos utentes, permitindo deste modo o contacto com as mais diversas situações e aconselhamentos, enriquecendo enormemente o meu estágio pela imensidão de situações contempladas ao longo do mesmo.

2.1.2 Equipa técnica

A equipa técnica da Farmácia São José é constituída por quinze profissionais efetivos, incluindo Farmacêuticos, Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica e um Contabilista. Dada a elevada dimensão da equipa é fulcral que exista cooperação e coordenação entre todos de modo a garantir uma gestão eficiente e um atendimento de qualidade.

A organização desta equipa passa pela atribuição de funções especializadas a determinado membro da equipa, existindo membros com funções mais direcionadas para a gestão e marketing, receção de encomendas, aconselhamento dermocosmético, preparação de medicamentos manipulados, conferência do receituário, entre outras. Contudo, esta atribuição de tarefas específicas não implica que todos os profissionais não possuam competências para desempenhar, sempre que necessário, qualquer uma das outras funções.

Esta distribuição de tarefas, para além de contribuir para uma coordenação de excelência também me permitiu uma fácil integração e conhecimento mais pessoal de toda a equipa técnica permitindo-me passar mais tempo individual com cada elemento ao desempenhar as tarefas supracitadas.

A hospitalidade, dinâmica e a disponibilidade total de toda a equipa técnica permitiu-me sentir integrada desde o primeiro momento, contribuindo de uma forma fulcral para o sucesso do meu estágio.

2.1.3 Autonomia no desempenho das funções

Desde o início do estágio que me senti devidamente apoiada e orientada pela equipa técnica, estando sempre disponíveis e sempre com a preocupação de ensinar, transmitir de forma clara os seus conhecimentos e de garantir que não ficava com nenhuma dúvida, principalmente no atendimento ao público. Após um período inicial no qual estive sempre supervisionada partilhando balcão com um membro da equipa, no qual adquiri imensos conhecimentos essenciais para o desenvolvimento das minhas competências ao longo de todo o estágio, prontamente depositaram em mim a confiança para me permitirem desempenhar funções de forma autónoma. Para mim, esta independência foi essencial, uma vez que só assim verificamos efetivamente quais são as nossas maiores dificuldades e permitiram-me desenvolver imensas capacidades, tanto ao nível da comunicação com o utente como a pró-atividade e confiança, adquirida gradualmente, nos aconselhamentos dados.

2.1.4 Informatização da farmácia

A farmácia encontra-se equipada de robot, no qual se encontram armazenados a grande maioria dos medicamentos. O robot importa uma enorme vantagem, uma vez que minimiza consideravelmente a hipótese de erro humano na dispensa do medicamento, permite uma maior rentabilização do espaço da farmácia e uma maior agilização na cedência do medicamento. Os medicamentos são introduzidos no robot através de um leitor ótico e é digitado o prazo de validade, de modo a que o medicamento dispensado seja sempre o de prazo mais curto. O robot, arruma o medicamento de forma independente e dispensa-o automaticamente em uma das seis saídas existentes. A existência do robot na farmácia permite que o farmacêutico não tenha de abandonar o balcão para ter de ir buscar o medicamento, dando-lhe assim mais tempo e total atenção ao utente, permitindo um atendimento de excelência.

A farmácia encontra-se também equipada com um *Cashguard* no qual é introduzido o pagamento no respetivo operador e é cedido o troco automaticamente, minimizando erros de trocos e facilitando a conferência das caixas no final do dia. Enquanto estagiária, a presença do robot e do *Cashguard* facilitou imenso o atendimento ao público, uma vez que me permitia estar totalmente concentrada no utente de modo a garantir um

aconselhamento correto, sem ter a preocupação de ter de ir procurar o medicamento ou garantir o troco correto.

A farmácia São José, estando associada à Associação Nacional das Farmácias (ANF), utiliza o Sifarma 2000®. Este *software* é bastante útil e funcional, uma vez que para além de ser relativamente intuitivo, permite fazer a gestão e receção de encomendas, gestão de *stocks* dado que permite analisar os históricos de compras e de vendas, permitindo desde modo fazer uma análise da rotatividade dos produtos assim como a deteção de erros de stock. Para além disso, enquanto estagiária, tornou-se numa grande base de apoio inicialmente no atendimento, uma vez que fornece informações relativas à composição qualitativa e quantitativa dos medicamentos, assim como a sua posologia, contraindicações, reações adversas e potenciais interações.

2.1.5 Conferência do receituário e gestão de encomendas

O avanço tecnológico registado nas farmácias, especificamente relativamente às receitas, levou a uma diminuição significativa de erros aquando da dispensa de medicamentos. Contudo, por vezes, os erros sucedem pelo que é necessário conferir e por vezes corrigir as receitas. O facto de ter iniciado o meu estágio na validação das receitas, onde tinha de verificar se todos os parâmetros necessários para que as receitas fossem aceites eram cumpridos, permitiu-me imediatamente entrar em contacto com o nome dos medicamentos e familiarizar-me com os múltiplos organismos de participação existentes, minimizando deste modo a probabilidade de cometer erros no atendimento ao balcão.

Posteriormente, tive a oportunidade de acompanhar os membros da equipa durante todo o processo de entrada de encomendas, assim como na arrumação de medicamentos nos locais apropriados e na contagem física de produtos, permitindo-me ir conhecendo o processo de gestão de *stocks*, assim como a apresentação tanto dos medicamentos como dos produtos de venda livre e o seu respetivo local de armazenamento, agilizando posteriormente o meu desempenho no atendimento ao público.

2.1.6 Dinamização da farmácia e rotatividade de stocks

Ao longo do meu estágio, tive a oportunidade de contribuir na organização de algumas campanhas que visavam dinamizar a farmácia assim como aumentar a rotatividade dos *stocks* através do aumento de vendas de determinados produtos, assim como aumentar a afluência de utentes à farmácia. Exemplos destas campanhas incluem o "Dia das mães e bebés", "Dia da mulher", "Kit Queima das Fitas", entre outros. Contribuí também várias vezes para a adaptação dos lineares a determinadas situações sazonais como por exemplos anti-

histamínicos na primavera, protetores solares no verão, complexos vitamínicos na época de exames, entre outros. A participação nestas ações permitiu-me compreender que uma boa gestão de *stocks* passa pela adaptação do stock às necessidades da população alvo, na quantidade adequada e não por possuir todos os produtos do mercado.

2.1.7 Aconselhamento Farmacêutico

Perante uma situação de dispensa de uma receita médica, é fundamental que o farmacêutico transmita todas as informações necessárias relativamente à posologia e modo de utilização do medicamento, adaptando a sua linguagem consoante o utente que temos perante de modo a garantir a correta utilização do medicamento. Contudo, na minha opinião, é no aconselhamento ao utente que os conhecimentos do Farmacêutico se evidenciam e este assume um papel preponderante, principalmente quando atualmente, e como tive oportunidade de verificar no meu estágio, a automedicação por parte dos utentes é cada vez mais recorrente.

Assim, o farmacêutico desempenha um papel fundamental na avaliação da situação exposta pelo utente, podendo deste modo sugerir opções não farmacológicas que permitam a resolução ou alívio do problema e/ou sugerir opções farmacológicas, ou eventualmente avaliar a necessidade de encaminhar o utente para o médico. Assim sendo, o aconselhamento farmacêutico é imprescindível para que seja possível uma utilização segura, eficaz e racional do medicamento.

Ao longo do estágio acompanhei e executei múltiplos aconselhamentos ao utente, consolidando a noção do papel interventivo desempenhado pelo farmacêutico. Por exemplo, dado que o meu estágio decorreu no período da primavera, surgiram múltiplos quadros característicos de rinite alérgica, sendo frequente os utentes referirem sintomas de rinorreia aquosa, espirros sucessivos, prurido no nariz e vermelhidão dos olhos. Nestes casos, em que normalmente a rinorreia era o sintoma mais incomodativo, era aconselhada a utilização de uma solução isotónica de água do mar, como o Rhinomer[®], ou soro fisiológico as vezes que fossem necessárias em associação a um anti-histamínicos H1 não sedativo e não sujeito a receita médica, como o Telfast[®] (cloridrato de fexofenadina) alertando para a toma de um comprimido por dia, preferencialmente à noite e antes de uma refeição¹.

Por outro lado, existem também situações em que é necessário facultar alternativas ao pedido do utente. Por exemplo, neste caso particular, uma senhora surgiu na farmácia acompanhada da filha de aproximadamente 30 anos, solicitando uma embalagem de Xanax[®] (Alprazolam). Foi explicado à utente que dado tratar-se de um medicamento sujeito a receita médica, não poderia ser cedido sem indicação médica. Após várias questões de modo a

determinar para que efeito a utente pretendia o medicamento, esta referiu que era para a filha que se encontrava num estado de ansiedade causado por motivos profissionais. Uma vez que a utente pretendia a benzodiazepina como ansiolítico e não como hipnótico foi-lhe aconselhada como alternativa terapêutica uma embalagem de Valdispert Stress® (200mg de extrato de raiz de valeriana e 68mg de extrato de estróbilo de lúpulo) indicado para o alívio de sintomas ligeiros de stress mental, um comprimido, três vezes por dia².

2.1.8 Preparação de medicamentos manipulados

Apesar da contante evolução da Indústria Farmacêutica, existem inúmeras situações, por exemplo ajustes de doses principalmente em pediatria ou na preparação de formulações inexistentes no mercado (por terem baixa rentabilidade económica ou pela curta estabilidade dos componentes da formulação), em que é necessário recorrer à preparação de medicamentos manipulados. Na farmácia São José, a gestão dos medicamentos manipulados é feita recorrendo ao *software* SoftGaleno®. Este *software* permite fazer a gestão de stocks das matérias-primas, gestão dos clientes e fornecedores, cálculo dos preços dos manipulados, registo das quebras, prazo de validade das matérias-primas e atualização dos boletins de segurança das matérias-primas.

Durante o estágio tive a oportunidade de preparar, devidamente supervisionada e garantindo o cumprimento das Boas Práticas reguladas pela Portaria nº 594/2004³, uma Solução de Álcool 60% Boricado à Saturação, indicada para o tratamento tópico de otites externas, podendo também usar-se, em certos casos, nas otites médias crónicas e no ouvido já operado. Assim sendo, considero esta oportunidade de preparar um medicamento manipulado um ponto forte do meu estágio.

Salientar que no momento da dispensa de um medicamento manipulado, o farmacêutico tem de garantir que são fornecidas todas as informações relevantes ao utente, nomeadamente no que concerne à posologia/modo de utilização, condições de conservação e prazo de validade.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Conteúdo programático das unidades curriculares

Apesar do curso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) contemplar um vastíssimo plano curricular e a panóplia de conhecimentos adquiridos ser bastante diversificada, no decorrer do estágio, deparei-me com múltiplas situações em que senti lacunas na minha formação académica que não me permitiram ter os conhecimentos necessários para fornecer um aconselhamento de qualidade. Isto sucedeu-se mais

frequentemente na área da dermocosmética, preparações de uso veterinário, puericultura e medicação no tratamento de infertilidade. Sempre que era confrontada com uma situação que envolvesse alguma destas matérias, hesitava na indicação e no aconselhamento relativo à terapêutica, tendo de recorrer à ajuda de um dos membros da equipa técnica de modo a conseguir colmatar estas limitações sentidas.

Por este motivo, na minha opinião, julgo ser necessário adaptar o conteúdo de determinadas unidades curriculares para a realidade profissional e para os conhecimentos necessários para garantir um aconselhamento de excelência na farmácia comunitária.

2.2.2 Associação dos princípios ativos às marcas comerciais

Uma das principais dificuldades transversal a todo o estágio foi a associação dos princípios ativos às respetivas marcas comerciais. O fato de ao longo de toda a nossa formação académica nunca serem mencionados os nomes comerciais dos medicamentos, leva a uma incapacidade extrema na associação dos mesmos aos princípios ativos. Isto leva à desconfiança por parte dos utentes nas capacidades do estagiário, dado que era frequente o utente solicitar um medicamento através do seu nome comercial e para mim ser desconhecido, sentindo-me imediatamente desconfortável logo no início do atendimento. Contudo, com o apoio do Sifarma 2000[®], com a experiência e o desempenhar de funções na gestão de encomendas, essa lacuna foi gradualmente colmatada.

2.2.3 Dificuldade na interpretação de receitas manuais

A informatização das receitas levou a uma diminuição drástica nos erros de dispensa, motivo pelo qual sempre que surgiam receitas manuais sentia automaticamente a ansiedade de errar. A insegurança sentida na dispensa de receitas manuais passava muitas vezes pela falta de cuidado do médico prescriptor no preenchimento das mesmas, tornando-se muitas vezes ilegíveis. Por este motivo, e como forma de precaução, quando surgiam receitas manuais procedia quase sempre à dupla verificação com um membro da equipa de modo a garantir que era cedido o medicamento certo, na dose correta e na forma de apresentação correta.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Receita eletrónica desmaterializada

A introdução da Receita Sem Papel, regulamentada pela Portaria n.º224/2015⁴, adquiriu carácter obrigatório no dia 01 de abril de 2016, para todas as entidades do Serviço Nacional de Saúde (SNS), através do Despacho de 25 de fevereiro de 2016. Este modelo

eletrónico representa uma inovação positiva, dado que aporta vantagens tanto à farmácia como ao utente.

Relativamente à farmácia, a desmaterialização das receitas permite economizar recursos dado que deixou de ser necessário a impressão da faturação no verso da receita, nem tirar cópia do cartão do utente para alguns tipos de organismos de participação, para além de que leva a uma diminuição acentuada do receituário para validação. Isto permite a agilização da dispensa, tornando-a mais rápida, permitindo ao farmacêutico ter mais tempo para fazer um aconselhamento e acompanhamento adequado.

Este modelo permite também a prescrição simultânea de fármacos comparticipados com tratamentos não comparticipados, compilando todos os produtos de saúde prescritos num único receituário, traduzindo-se numa vantagem para o utente⁵. Outra vantagem, consiste na possibilidade de o utente poder aviar todos os produtos prescritos ou apenas uma parte, sendo possível levar os restantes noutra data e/ou noutra farmácia, permitindo-lhe fazer uma gestão económica consoante as suas necessidades.

No entanto, é também importante referir que este modelo também apresenta desvantagens. Dado que as receitas sem papel apenas incluem o "Código de acesso e dispensa" fornecido apenas ao utente, para validação da dispensa dos fármacos e o "Código de Direito de Opção", não permite ao utente ver o que está prescrito na receita nem a validade da prescrição. Durante o estágio, deparei-me múltiplas vezes com situações onde os utentes deixavam passar a validade das linhas de prescrição por desconhecimento da mesma, principalmente na população mais idosa.

2.3.2 Estágio de verão

Para além de estágios curriculares, a Farmácia São José possibilita também a oportunidade de realizar estágios de verão. O fato de me ter sido permitido realizar nesta farmácia um estágio de verão prévio facilitou imenso o desenvolvimento do meu estágio curricular, uma vez que já me encontrava familiarizada com os procedimentos e funcionamento da farmácia, assim como o contato prévio com o Sifarma 2000[®]. A mais valia de também já conhecer os membros da farmácia contribuiu imenso para a minha progressão e confiança no desempenhar das atividades ao longo do estágio.

2.3.3 Serviços disponibilizados

Na Farmácia São José são disponibilizados vários serviços, como a medição de parâmetros bioquímicos (glicémia, tensão arterial, colesterol total) que tive a oportunidade de realizar inúmeras vezes ao longo do estágio, constituindo uma excelente oportunidade

para ter maior contacto com os utentes e poder aplicar os meus conhecimentos. A farmácia dispõe também de consultas de nutrição e podologia, realizadas por uma profissional externa à farmácia, que se desloca à farmácia periodicamente. Estes serviços permitem a dinamização da farmácia, representando uma mais-valia para o utente e para o seu bem-estar.

Contudo, julgo que seria importante estender a gama de serviços prestados, por exemplo através da implementação de serviços de revisão da medicação, acompanhamento farmacoterapêutico ou organização semanal da medicação dos utentes, tendo estes serviços uma elevada relevância principalmente na população idosa, faixa etária maioritária dos utentes da Farmácia São José.

2.3.4 Formações constantes

Ao longo do período de estágio tive a oportunidade de frequentar inúmeras formações promovidas por diversos laboratórios visando a apresentação de linhas completas ou produtos específicos. Estas ações de formação foram de extrema importância, uma vez que permitiram colmatar a falta de conhecimentos em determinadas áreas, por exemplo a dermocosmética. O fato de ter estado presente em formações da Filorga, Avene, entre outras, permitiu-me conhecer toda a sua gama de produtos, a especificidade de cada um e o seu cliente alvo, beneficiando distintamente a qualidade do meu atendimento e esclarecimento dos produtos ao balcão.

2.4 Ameaças

2.4.1 Desconhecimento por parte do utente relativamente aos Medicamentos Genéricos

Com a implementação da prescrição por Denominação Comum Internacional (DCI), o Farmacêutico tem o dever de perguntar ao utente se tem preferência pelo medicamento de marca ou pelo medicamento genérico, sendo que ambos possuem o mesmo princípio ativo, forma farmacêutica, dose ou concentração, indicação terapêutica, tendo o medicamento genérico demonstrado que atua no organismo humano da mesma forma que o medicamento de referência⁶. Contudo, deparei-me várias vezes durante o estágio com utentes, principalmente idosos, que não sabem o que são medicamentos genéricos optando sempre pelo medicamento de marca por não compreenderem ou terem receio dos medicamentos genéricos. Posto isto, a explicação sobre este grupo de medicamentos pelo farmacêutico ao utente é primordial de modo a permitir que o utente faça a sua escolha com base no conhecimento e com toda a informação necessária.

Saliento ainda a necessidade de adaptação da linguagem ao utente que temos perante de modo a garantir que este entenda totalmente a informação transmitida, evitando assim que o utente faça uma decisão baseada na falta de informação ou que ocorram situações de duplicação da terapêutica.

2.4.2 Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica

Em cumprimento do Programa do XVII Governo Constitucional, o Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto, veio permitir a venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) fora das farmácias⁷. Esta liberação de venda de MNSRM representa uma enorme ameaça para a sustentabilidade das farmácias, uma vez que o poder aquisitivo dos empresários permitiu melhorar a negociação junto dos laboratórios farmacêuticos e distribuidores grossistas, levando a uma diminuição do preço destes medicamentos. Assim sendo, torna-se quase impossível as farmácias manterem um preço competitivo sem sacrificar enormemente as margens de rentabilidade, colocando toda a sustentabilidade da farmácia em risco.

Para além disto, a presença de outros estabelecimentos de venda de MNSRM e o preço dos seus produtos leva a que muitos dos utentes habituais da farmácia se desloquem a estes locais, diminuindo assim o número de clientes, comprometendo a viabilidade da farmácia.

Contudo, é também necessário não descurar o fato de que nestes locais não existem farmacêuticos capazes de transmitir uma informação e aconselhamento de qualidade, com formação académica qualificada, desvalorizando a profissão farmacêutica e prejudicando, consequentemente, o utente. Deste modo, torna-se imperativo o farmacêutico saber diferenciar-se através de um aconselhamento de excelência, baseado no rigor científico e evidenciando todos os seus conhecimentos enquanto especialista do medicamento.

Conclusão

Finalizado o meu estágio em farmácia comunitária, tendo fim desde modo a derradeira etapa do meu percurso académico enquanto estudante do MICEF, considero este estágio um dos períodos mais importantes da minha formação enquanto futura Farmacêutica.

Ao longo deste estágio tive a oportunidade de desenvolver as minhas competências teóricas e adquirir conhecimentos imprescindíveis para desempenhar com a qualidade e o rigor necessário a minha futura profissão, colmatando matérias que só através da prática profissional seriam passíveis de ultrapassar, como o contacto com o utente.

Dada a conjuntura económica atual, a farmácia comunitária surge muitas vezes como o primeiro local ao qual o utente se dirige em caso de necessidade, enaltecendo assim o papel fulcral do Farmacêutico enquanto agente de saúde pública. Por este motivo, é necessário que o farmacêutico prime por obter todos os conhecimentos necessários para conseguir facultar um aconselhamento de qualidade e através deste estágio sinto que me foram dadas todas as possibilidades de desempenhar corretamente as minhas funções na minha futura carreira profissional.

Posto isto, cabe-me uma vez mais agradecer a toda a equipa técnica da Farmácia São José, por toda a disponibilidade e todos os conhecimentos transmitidos ao longo de todo o estágio e, em particular, agradecer novamente ao Dr. Paulo Monteiro por me ter dado a oportunidade de finalizar o meu percurso na sua farmácia.

Referências Bibliográficas

1. INFARMED - **Resumo das características do medicamento - Telfast 120 mg.** [Acedido a 27 de junho de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8350&tipo_doc=rcm
2. INFARMED - **Resumo das características do medicamento -Valdispert Stress.** [Acedido a 27 de junho de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=582521&tipo_doc=rcm
3. INFARMED - **Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho.** [Acedido a 27 de junho de 2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho.** Diário da República n.º 144 – Série I (2015) 5037-5043.
5. SNS - **Serviços Partilhados do Ministério da Saúde** [Acedido a 19 de junho de 2017]. Disponível em: <http://spms.min-saude.pt/product/receita-sem-papel/>.
6. INFARMED - **Medicamentos genéricos.** [Acedido a 20 de junho de 2017]. Disponível na Internet:http://www.infarmed.pt/documents/15786/1410451/MG_Maxima_Confianca_Outubro_2015.pdf/065d93db-311b-4bab-81e7-f0d8813624ab
7. INFARMED - **Decreto-lei n.º 238 /2007, de 19 de junho. 2007.** [Acedido a 20 de junho de 2017]. Disponível na Internet: http://www.azores.gov.pt/NR/rdonlyres/262C60BD-81AE-40FC-8892-DE77FBC7C2ED/1088305/035B1_DL_238_2007.pdf

Anexo

Ficha de preparação do Manipulado: Álcool a 60% boricado à saturação.

FARMÁCIA S. JOSÉ



Ficha de Preparação do Manipulado

Álcool 60% Boricado à Saturação

Cliente: ~~Maria Escarvalho~~
Forma Farmacêutica: SOLUÇÃO
Data de Preparação: 08/04/2017 Prazo Validade : 07/06/2017
Nº Lote : 2.IV.17 Registo Copiador : 1.284
Condições de Conservação :
Posologia:
Qtd. Total Medicamento : 1 X 30,00 ml
Director Técnico : Dr. Paulo Monteiro
Operador : Dra. Marta Abreu
Médico:

Honorários:	4,89 €
Factor Multiplicativo:	3,00

Valor Net :	21,53 €
Valor IVA :	1,29 €
Valor Total:	22,82 €

Valor PVP
22,82 €

Matérias Primas	Usar	Nº Lote	Origem	Qtd. Usada	Unid	Preço Aq. s/ IVA	Factor Multiplic.	Preço Mat.prima
Ácido Bórico		151402-O-	Acofarma	1,20	g	0,01 €	2,20	0,03 €
Água Purificada		0010322	Maialab	5,30	g	0,01 €	2,20	0,12 €
Subtotal								0,15 €

Produto	Cod de Iva	% Iva	P.V.P	Preço
Álcool a 70 %	NOR	23,00	0,80 €	0,65 €

Preparação

Verificar o estado de limpeza do material a utilizar,

Colocar em proveta rolhada uma quantidade de álcool a 60% (24.7 mL de álcool a 70% + 5.3 mL de água para 30 mL) correspondente a cerca de 3/4 da quantidade total de solução a preparar.

Pesar o ácido bórico e adicionar, aos poucos, ao álcool a 60%, agitando fortemente durante 20 seg após cada adição.

Após a adição de todo o ácido bórico, completar o volume com álcool a 60% e agitar durante 20 seg.

Deixar a proveta em repouso 1 hora, agitando-a, durante 20 segundos, de 15 em 15 minutos.

Filtrar a solução obtida em 5.

Transferir para um frasco conta gotas, Fechar e rotular a embalagem.

Limpar e arrumar o laboratório.

Aparelhagem

Balança electrónica

Espátula

Proveta

Embalagem	Tipo	Nº Lote	Fornecedor	Capac	Qtd	Preço	Fact. Mult.	Valor Net
Frasco Conta-Gotas Vidro	EMBAL		Plural	30 mL	1,00	1,03 €	1,20	1,24 €
Subtot								1,24 €

Ensaio	Especificação	Conforme	Utilizador	Assinatura
Cor	Incolor	<input checked="" type="checkbox"/>		
Odor	Inodoro	<input checked="" type="checkbox"/>		
Aspecto	Homogéneo	<input checked="" type="checkbox"/>		
Quantidade	30 mL +- 5%	<input checked="" type="checkbox"/>		

Parte II

**Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar
(Centro Hospitalar Universitário de Coimbra)**

Abreviaturas

AUE - Autorização de Utilização Excepcional

CHUC - Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

FNM - Formulário Nacional do Medicamento

SGIM - Sistema de Gestão Integrada do circuito do Medicamento

SNS - Sistema Nacional de Saúde

PU - Processo Único

I. Introdução

O presente relatório faz referência às atividades realizadas no âmbito do Estágio Curricular na área de Farmácia Hospitalar, realizado no Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC), no período de 9 de janeiro a 24 de fevereiro de 2017, sob orientação da Doutora Marília João Rocha.

O CHUC é o resultado de um processo de fusão entre as seguintes unidades de saúde: Hospital Geral, Hospital Pediátrico, Hospital da Universidade, Maternidade Bissaya Barreto, Maternidade Dr. Daniel de Matos e Hospital de Sobral Cid, integrando deste modo todas as unidades num só Centro Hospitalar¹.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de integrar alguns dos sectores que constituem os Serviços Farmacêuticos dos CHUC, sendo estes: Gestão e Organização dos Serviços Farmacêuticos, Comissões Técnicas, Aprovisionamento, Informação de medicamentos, Farmacotecnia e Controlo Analítico, Distribuição, Ensaio Clínicos, Cuidados Farmacêuticos e Auditoria.

Dos sectores supracitados, tive oportunidade de integrar na distribuição, sob tutela da Dr.^a Clara Machado, nos ensaios clínicos, sob tutela da Dr.^a Marta Nabais e no Aprovisionamento, sob tutela da Dr.^a Adelaide Abreu.

Parte integrante deste relatório será uma Análise SWOT fundamentada no meu estágio, na qual estarão discriminados os pontos fortes, pontos fracos, ameaças e oportunidades.

2. Farmácia Hospitalar

2.1 Atividade Farmacêutica

O Farmacêutico, sendo um agente de saúde pública, desempenha as suas funções em meio hospitalar com o objetivo final de otimizar os resultados dos doentes, trabalhando conjuntamente com equipas multidisciplinares, de modo a garantir o uso responsável do medicamento em todos os âmbitos.

Uma das responsabilidades básicas do farmacêutico hospitalar consiste na distribuição dos medicamentos, devendo este garantir o cumprimento das prescrições médicas do medicamento na forma farmacêutica, dose e via de administração adequadas, no momento exato. Cabe ao farmacêutico hospitalar assegurar a existência e participação nos processos de aquisição de medicamentos, assegurando sempre a sua segurança, qualidade e eficácia. O farmacêutico assume também um papel fulcral na elaboração, manipulação e controlo de formas farmacêuticas. Para além das atividades do farmacêutico hospitalar acima referidas, estas incluem também a farmacocinética e monitorização clínica.

Em suma, o farmacêutico possui a responsabilidade de garantir que o doente certo, o medicamento certo, a dose certa, a via certa, o momento certo, a informação certa e a documentação certa são assegurados em todas as atividades relacionadas com o medicamento no hospital.

2.2 Serviços Farmacêuticos

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares constituem uma estrutura importantíssima dos cuidados de saúde dispensados em meio hospitalar e são regulamentados pelo seguinte diploma governamental: Decreto-Lei n.º 44 204 de 2 de Fevereiro de 1962. Estes englobam o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas tanto em organismos hospitalares como em serviços a eles ligados, designadas por "atividades de Farmácia Hospitalar"².

Os serviços farmacêuticos consistem em departamentos com autonomia técnica e científica e encontram-se sujeitos à orientação geral dos Órgãos de Administração do Hospital, perante os quais respondem pelos resultados dos seus exercícios³.

A direção dos Serviços Farmacêuticos dos CHUC é assegurada pelo Dr. José Feio.

É da responsabilidade dos serviços farmacêuticos garantir e realizar a gestão da seleção, aquisição, armazenamento e distribuição de medicamentos e de produtos farmacêuticos como os dispositivos médicos, implementar e monitorizar a política de

medicamentos definida no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e pela Comissão de Farmácia e Terapêutica, produção de medicamentos e análise de matérias-primas e produtos acabados, prática de Farmácia Clínica, Farmacocinética, Farmacovigilância, prestar cuidados farmacêuticos, participar nos Ensaios Clínicos e colaborar na elaboração de protocolos terapêuticos^{3,4}.

Os serviços farmacêuticos dos CHUC encontram-se compartimentados em vários sectores: Comissões Técnicas, Aprovisionamento, Informação de medicamentos, Farmacotecnia e Controlo Analítico, Distribuição, Ensaios Clínicos, Cuidados Farmacêuticos, Auditoria e Gestão e Organização, como se pode verificar na figura 1.



Figura 1- Sectores constituintes dos Serviços Farmacêuticos do CHUC. A sombreado encontram-se os sectores que tive oportunidade de integrar durante o meu estágio.

3. Análise SWOT

Antes de iniciar a análise SWOT do meu estágio em Farmácia Hospitalar, a meu ver, é importante fazer uma abordagem inicial a este tipo de análise. Segundo uma análise SWOT, a análise da envolvente é feita a dois níveis – externo e interno com a identificação de quatro vertentes: pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*), conhecidas pelo acrónimo SWOT.

Externamente identificam-se as Oportunidades (*Opportunities*) e as eventuais ameaças (*Threats*) e, internamente, são avaliados pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*).

Tabela I - Análise SWOT do meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar.

	Pontos Fortes	Pontos Fracos
FACTORES INTERNOS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acolhimento ▪ Contacto com equipa multidisciplinar ▪ Integração em vários sectores dos Serviços Farmacêuticos ▪ Ferramentas informáticas na ótica do utilizador e funcionamento do sistema informático (SGIM) ▪ Manual do Estagiário 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estágio Observacional ▪ Falta de conhecimento aprofundado em determinadas áreas ▪ Acompanhamento limitado em determinados sectores devido à carga de trabalho
	Oportunidades	Ameaças
FACTORES EXTERNOS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Observação do Programa de Entrega de Proximidade de Medicamentos do CHUC ▪ Desenvolvimento de trabalhos de pesquisa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estágio de curta duração ▪ Conteúdo programático das unidades curriculares

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Acolhimento

Em todos os sectores dos Serviços Farmacêuticos que tive oportunidade de integrar, deparei-me com uma equipa de trabalho constituída por Farmacêuticos, Assistentes Administrativos, Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica e Assistentes Operacionais e todos eles, apesar das suas diferentes competências, estiveram sempre dispostos a integrar, ensinar e ajudar sempre que necessário.

A qualidade e o espírito de ajuda compartilhado pela equipa de trabalho é fulcral, uma vez que foi através dos conhecimentos técnicos e científicos desta equipa que adquiri os

meus conhecimentos, me foram propostas tarefas e realizei múltiplas atividades ao longo do meu estágio. O facto de ter iniciado o meu estágio num sector com uma elevada dinâmica, a Distribuição, e ter continuado nesse sector a desempenhar tarefas durante um mês, facilitou a minha adaptação à equipa de trabalho e contribuiu muito para me sentir integrada e confortável para poder esclarecer todas as minhas questões e ter uma postura muito mais pró-ativa no restante período de estágio. Deste modo, senti-me orientada e motivada desde o início.

3.1.2 Integração de vários sectores dos Serviços Farmacêuticos

Com este estágio tive a oportunidade de conhecer a realidade da Farmácia Hospitalar, desenvolver competências e adquirir conhecimentos em várias áreas.

Uma vez que tive a oportunidade de integrar três sectores dos Serviços Farmacêuticos e não apenas um, permitiu-me ter uma visão mais abrangente da atividade e das funções desempenhadas pelo farmacêutico hospitalar. A passagem pelos vários sectores também me permitiu interligar conceitos das várias áreas e compreender melhor o circuito do medicamento.

Iniciei o meu estágio no sector da Distribuição, um sector, na minha opinião, importantíssimo uma vez que abrange um vasto número de tarefas e garante a distribuição do medicamento certo, na dose certa, na quantidade certa e no tempo certo ao doente certo. Na minha passagem por este sector tive oportunidade de desempenhar ativamente múltiplas tarefas nas várias secções que o constituem: ambulatório, área dos farmacêuticos onde entre muitas outras tarefas se realizam validações de prescrições, urgência farmacêutica e distribuição de psicotrópicos e hemoderivados.

No Ambulatório, os farmacêuticos validam as prescrições médicas e cedem medicação aos doentes cujas patologias estão contempladas na legislação com comparticipações especiais em farmácia hospitalar⁵. No ambulatório existe um stock de medicamentos e um sistema de entrega automatizado (Consis). A medicação é cedida até à próxima consulta ou até 30 dias de tratamento, pelo que é sempre necessário ter em consideração quantos dias faltam até à próxima consulta e o número de unidades do medicamento que o doente ainda possa ter em casa. Também podem ser atendidas receitas externas, no caso de medicamentos biológicos prescritos por consultas certificadas e médicos registados necessitam de um registo mínimo obrigatório⁶. Na cedência de medicamentos é sempre necessário ter atenção se estamos perante algum medicamento que necessite de Justificação Clínica. De todas as atividades realizadas neste sector, as realizadas

no Ambulatório foi onde tive oportunidade de participar mais ativamente na cedência de medicamentos, motivo pelo qual destaco esta atividade como um enorme ponto forte.

Na Urgência Farmacêutica são atendidos pedidos, em casos de falta de medicação, aos Serviços Farmacêuticos através de telefone. Apesar de o meu papel nesta secção ter sido mais observacional permitiu-me ter uma noção do tipo e da frequência das alterações às prescrições médicas que estipulam a medicação pré-definida.

Tive também a oportunidade de observar o circuito de distribuição de medicamentos sujeitos a regime especial: estupefacientes e psicotrópicos e hemoderivados. Estes medicamentos estão sujeitos a um controlo mais rigoroso, motivo pelo qual os hemoderivados se encontram num frigorífico ou prateleira específicos e os estupefacientes e psicotrópicos se encontram fechados num cofre e todos estes medicamentos são sujeitos, duas vezes por dia, a uma rigorosa conferência de existências.

No sector dos Ensaios Clínicos tive a oportunidade de conhecer a legislação vigente e toda a documentação específica do setor – Manual de procedimentos do sector de ensaios clínicos dos serviços farmacêuticos, Protocolo de recolha interna e eliminação de resíduos perigosos, Procedimentos de rotulagem para Medicamentos Experimentais para uso exclusivo no ensaio clínico, Documentos necessários à submissão dos estudos - contribuir na análise de contratos financeiros, dispensar a medicação referente aos ensaios clínicos ao doente assim como rececionar encomendas.

Na dispensa da nova medicação procede-se à recolha de medicação anterior, ao cálculo da taxa de adesão, ao registo da dispensa e devolução da medicação na folha de prescrição, de cedência ou de devolução e na base de dados do Excel, assim como transmissão de todas as informações ao doente referentes à medicação.

Durante a minha permanência no sector do aprovisionamento fiquei consciencializada de que a este sector compete não só a aquisição de medicamentos como também de outros produtos farmacêuticos e reagentes.

O Formulário Nacional do Medicamento (FNM) inclui todos os medicamentos considerados adequados e suficientes para o tratamento em regime hospitalar e/ou em ambulatório de todos os utentes do Sistema Nacional de Saúde (SNS) e para todos os medicamentos do FNM existe um catálogo de preços ao qual se recorre durante o processo de aquisição⁷.

Quando um medicamento não consta no catálogo, no qual constam os fornecedores aos quais se pode adquirir o medicamento e respetivos preços, abre-se um procedimento interno. No procedimento interno os distribuidores entram em concurso com o seu valor de venda. Para a escolha do fornecedor existem critérios de adjudicação. Quando se tratam de medicamentos o critério de adjudicação é o do preço mais baixo, desde que este não comprometa a qualidade do mesmo. Quando estamos perante dispositivos médicos o critério é o do valor economicamente mais vantajoso (40% Preço + 55% Mérito Técnico + 5% Prazo de entrega). Após a escolha do fornecedor emite-se um relatório onde consta a justificação da escolha. Finalmente, consoante as necessidades do armazém emitem-se notas de encomenda dos medicamentos ou dispositivos médicos que devem ser entregues dentro do prazo estipulado.

Neste setor tive então a oportunidade de conhecer a legislação vigente, conhecer os processos de aquisição de medicamentos, rececionei encomendas e compreendi a gestão do espaço físico do armazém. Compreendi ainda o processo de medicamentos com Autorização de Utilização Excepcional (AUE).

Posto isto, julgo que desempenhei todas as tarefas que me foram propostas com dinamismo, interesse, empenho, sentido de responsabilidade e profissionalismo ao longo da realização das mesmas.

3.1.3 Contacto com equipa multidisciplinar

A realização deste estágio permitiu-me ter contacto com profissionais de saúde com diversas competências. Para além do contacto óbvio com Farmacêuticos experientes que me transmitiram os seus conhecimentos em todas as áreas, com Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica que me explicaram o funcionamento dos sistemas informatizados de distribuição de medicamentos e com Assistentes Operacionais, tive também contacto com outros elementos do Hospital.

Nas visitas às enfermarias, onde tive a oportunidade de verificar os *stocks* de medicamentos existentes e respetivos carros de emergência, tive contacto com diversos profissionais da equipa de enfermagem.

Durante as visitas clínicas que tive a oportunidade de acompanhar e durante a recolha de dados para um trabalho onde estive envolvida acerca da monitorização do Tacrolímus, tive também contacto com a equipa médica de vários serviços, nomeadamente da Urologia, Transplantação Renal e Transplantação Hepática.

3.1.4 Ferramentas informáticas na ótica do utilizador e funcionamento do sistema informático (SGIM)

Para proceder à realização de várias tarefas propostas recorri ao sistema operativo Microsoft Windows®, folha de cálculo Microsoft Excel® e expus oralmente apresentações multimédia no PowerPoint®, o que me permitiu desenvolver competências informáticas que são muitas vezes exigidas para desempenhar a profissão farmacêutica.

Para além destes programas, tive oportunidade de conhecer e aprender a utilizar o sistema informático utilizado nos CHUC: o SGIM – Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento. Este sistema informático foi desenvolvido nos CHUC e permite a articulação e transmissão de informação entre vários profissionais de saúde: médicos, enfermeiros e farmacêuticos. Neste sistema, cada doente possui um número de processo único (PU) e nele encontram-se todos os registos e informações necessárias relativas ao doente.

O conhecimento deste sistema, por parte do farmacêutico, é fulcral uma vez que todas as validações de prescrição, cedência de medicação no ambulatório, gestão de stocks no sector de aprovisionamento, entre muitas outras tarefas são realizadas recorrendo a este sistema.

3.1.5 Manual do estagiário

Durante a minha permanência nos vários sectores tive a oportunidade de sedimentar alguns dos conhecimentos adquiridos através do preenchimento do Manual do Estagiário, desenvolvido pela Doutora Marília Rocha. Este manual para além de ser um bom método de aprendizagem, o facto de ter uma lista com as competências a adquirir pelo estagiário fornece uma orientação adicional e ajuda a focar em determinados aspetos que, talvez, se o manual não existisse passariam despercebidos⁸.

3.2 Pontos fracos

3.2.1 Estágio Observacional

A meu ver, penso que o facto de se tratar de um estágio observacional e não um estágio mais prático no qual possuímos mais autonomia, condicionou a minha aprendizagem. Na minha opinião, ter uma postura mais prática e não tão observacional iria facilitar a compreensão de determinados procedimentos, uma vez que a maioria dos conhecimentos é, normalmente, sedimentada através da prática.

Em concreto, penso que a minha passagem pelo sector dos Ensaios Clínicos teria sido mais enriquecedora caso tivesse tido a oportunidade de ter um papel mais pró-ativo durante o período que lá passei, contudo em determinadas situações é compreensível que o nível de responsabilidade de determinadas tarefas não seja adequado às competências de um estagiário.

3.2.2 Acompanhamento limitado em determinados sectores devido à carga de trabalho

Ao longo do curto período do meu estágio deparei-me com a realidade de trabalho dos farmacêuticos no CHUC e constatei que possuem uma elevada carga de trabalho devido ao número insuficiente de farmacêuticos no hospital. Esta situação, por vezes, limitou o acompanhamento e a orientação dada. Senti, algumas vezes, que os profissionais tinham imensa vontade de esclarecer quaisquer dúvidas e ensinar, contudo, a falta de tempo e excesso de trabalho condicionou, por vezes, a minha aprendizagem.

3.2.3 Falta de conhecimento aprofundado em determinadas áreas

Durante o meu estágio, tive oportunidade de acompanhar visitas clínicas no serviço de Transplantação Renal. Achei interessantíssima esta vertente farmacêutica mais direcionada à clínica e acho que seria uma mais valia que este tipo de atividade fosse mais implementada por mais farmacêuticos em outros serviços distintos. Contudo, apesar de uma breve introdução relativamente à terapêutica no pré-transplante e no pós-transplante renal dada pela Dr.^a Alexandra Torres, senti ao longo da visita, que da minha parte seriam necessários mais conhecimentos nesta área para poder ter um papel mais interventivo durante o decorrer da mesma. Apesar de considerar esta lacuna dos meus conhecimentos na área da transplantação renal um ponto fraco isto motivou-me a aprofundar os meus conhecimentos e a procurar mais informação relativamente a esta área.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Desenvolvimento de trabalhos de pesquisa

Durante o estágio desenvolvi conhecimentos e competências científicas através da elaboração e exposição oral de um trabalho acerca da interação de fármacos e o seu efeito no intervalo QT, com base em artigos científicos, e desenvolvi os meus conhecimentos clínicos, através da elaboração e exposição oral de um caso clínico sobre endocardite (Anexo) que permitiu fazer a integração de conhecimentos em diversas áreas, incluindo Farmacologia, Farmacoterapia, Farmácia Clínica, entre outras e permitiu-me também

aprofundar o meu conhecimento relativamente ao sistema informático SCGIM, para recolha de dados, e compreender, de um ponto de vista prático, que toda a atividade farmacêutica desenvolvida no hospital tem um objetivo final: o doente.

3.3.2 Observação do Programa de Entrega de Proximidade de Medicamentos do CHUC

O programa de Entrega de Proximidade de Medicamentos do CHUC destina-se a doentes pediátricos transplantados hepáticos com residência longínqua do CHUC. Este programa, caso o doente reúna os requisitos necessários, permite fazer a entrega de medicamentos ao hospital ou farmácia comunitária escolhida pelo doente que se encontre mais próximo do seu local de residência. Durante o meu estágio, sob orientação da Dr.^a Clara Sequeira, desempenhei algumas atividades inerentes a este programa, como a atualização da informação do doente, datas das próximas consultas e verificação da comparência do doente na consulta anterior. Tive também oportunidade de preparar encomendas com destino ao hospital ou farmácia escolhida pelo doente com a respetiva medicação e documentação necessária assim como aparelhos que permitem fazer a monitorização da temperatura ao longo de todo o transporte, de modo a garantir que o controlo de temperatura foi cumprido.

3.4 Ameaças

3.4.1 Estágio de curta duração

Na minha opinião, caso se tratasse de um estágio com uma duração superior, permitiria passar por um maior número de sectores e deste modo conseguiria obter uma noção mais sedimentada e mais abrangente do trabalho do farmacêutico hospitalar. Para além de conseguir passar por mais sectores, senti que quando começava a sentir confiança no trabalho que estava a realizar em determinado sector já estava na altura de passar para o seguinte, considerando por este motivo a duração do estágio uma ameaça.

Deste modo, o alargamento do período de estágio iria permitir conhecer melhor a realidade da farmácia hospitalar assim como aprofundar e ganhar confiança na realização das tarefas que me eram propostas.

3.4.2 Conteúdo programático das unidades curriculares

Considero que senti dificuldade devido a falta de conhecimento relativamente a determinadas matérias específicas da realidade hospitalar, como por exemplo acerca dos regimes terapêuticos de quimioterapia e de nutrição parentérica. Por este motivo, na minha

opinião, seria vantajoso incluir ou desenvolver mais estas matérias no conteúdo programático das unidades curriculares assim como um maior desenvolvimento de conteúdos relacionados com os medicamentos de uso exclusivo hospitalar.

Considerações Finais

Finalizado o meu estágio em Farmácia Hospitalar, considero que foi uma experiência muitíssimo enriquecedora e sinto-me privilegiada por ter tido a oportunidade de a ter realizado no Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

Este estágio marcou uma importante etapa do meu percurso académico, uma vez que me permitiu por na prática uma imensidão de conhecimentos adquiridos durante os cinco anos de formação e permitiu-me adquirir conhecimentos imprescindíveis, tanto do ponto de vista clínico, como da relação com uma equipa multidisciplinar e com o doente, para a minha futura carreira profissional enquanto Farmacêutica.

Apesar do curto período de estágio, sinto que consegui ter uma vasta noção das funções do Farmacêutico Hospitalar, compreendi a relevância de todas as tarefas que executei durante este período e compreendi o circuito do medicamento em meio hospitalar e a sua utilização correta e racional.

Posto isto, consigo agora ter uma certeza fundamentada do papel fulcral do Farmacêutico em meio hospitalar e da importância das suas funções. Durante o estágio foi-me inculcido o sentido de responsabilidade e que o objetivo final de todas as nossas atividades é o doente e é por ele que devemos ir sempre aperfeiçoando os nossos conhecimentos, fazer mais e melhor em todas as áreas nas quais exercemos e superarmos a nós próprios de modo a que este seja sempre beneficiado.

Referências Bibliográficas

1. **Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.** [Acedido a 28 de fevereiro de 2017]. Disponível na internet: <http://www.chuc.min-saude.pt/paginas/centro-hospitalar.php>
2. INFARMED. (1962). Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962. - **Legislação Farmacêutica Compilada.** [Acedido a 01 de março de 2017] Disponível na internet: https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_II/TITULO_II_CAPITULO_V/decreto_lei_44204-1962.pdf
3. BROU, M. H. L., FEIO, J. A. L., MESQUITA, E., RIBEIRO, R. M. P. F., BRITO, M. C.M., CRAVO, C., & PINHEIRO, E. (2005). - **Manual da Farmácia Hospitalar.** *Ministério Da Saúde*, 69.
4. **Serviços farmacêuticos.** [Acedido a 02 de março de 2017]. Disponível na internet: <http://www.chuc.min-saude.pt/paginas/centro-hospitalar/estrutura-organizacional/suporte-aiexcl-prestaasectapoundo-de-cuidados/servicos-farmaceuticos.php>
5. **Comparticipações especiais em Farmácia Hospitalar.** Acedido a 28 de fevereiro de 2017]. Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excepcionais-de-comparticipacao>
6. **Diário da República n.º 57/2016, Série I de 2016-03-22.** [Acedido a 1 de março de 2017]. Disponível na internet: https://dre.pt/home/-/dre/73934158/details/maximized?p_auth=acXSYu2j
7. **Catálogo de preços.** [Acedido a 1 de março de 2017] Disponível na internet: <http://www.catalogo.min-saude.pt/cec/Publico/Default.aspx>
8. ROCHA, M. (2015) - **Caderno de práticas do estágio tutelado CHUC.**

Anexo

Caso Clínico

Nome: JRP PU:19290900291

1. Data Nascimento: 08-09-1929 (87 anos)

2. Serviço Internamento

Unidade de Sincope e Pacing - Entrada: 07-09-2016; Saída: 09-9-2016

Cardiologia A - Entrada: 26-09-2016; Saída: 07-10-2016

3. História Clínica

Doente do sexo masculino, raça caucasiana, de 87 anos de idade. Trata-se de um doente com antecedentes de **implantação de pacemaker** definitivo VVI por fibrilhação auricular com resposta ventricular lenta sintomática a 05-12-2015, tendo sido internado 16 dias após o procedimento (a 21-12-2015) por bacteriemia a MSSA, na Medicina Interna, onde cumpriu ciclo de antibioterapia (6 dias de linezolida e após a alta 8 dias de flucloxacilina).

No dia 12-08-2016 foi observado no serviço de urgência por sinais inflamatórios da loca de pacemaker, sem noção de febre e analiticamente com parâmetros inflamatórios negativos. Foi observado pelo sector de pace, tendo sido dada indicação para iniciar antibioterapia com Flucloxacilina devido a uma **infecção da loca do pacemaker** por *staphylococcus epidermidis* e para se dirigir ao sector no dia 17-08-2016 para ser internado na Cardiologia A.

A 09-09-2016 fez extração do sistema de pacemaker, com colocação de pacemaker provisório e posterior implantação de pacemaker definitivo VVI à direita.

Realizaram-se hemoculturas com resultado negativo, motivo pelo qual terminou a flucloxacilina a 19-09-2016.

A 23-09-2016 o doente foi admitido no serviço de urgência por febre sem foco, com elevação dos parâmetros de inflamação. Assumindo-se como provável a **recrudescência de infecção a MSSA** (*Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*), o doente iniciou empiricamente antibioterapia com vancomicina e gentamicina para o tratamento da **endocardite**.

Antecedentes pessoais: Hipertensão Arterial; Fibrilhação auricular permanente anticoagulado; Insuficiência mitral moderada; Sem alergias medicamentosas conhecidas.

4. Diagnóstico

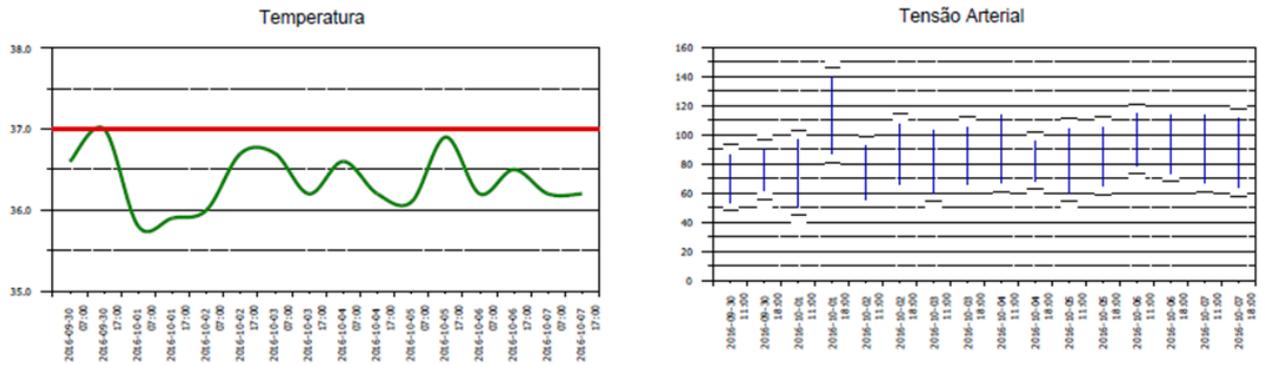
Unidade de Sincope e Pacing: Infecção da loca de Pacemaker

Cardiologia A: Endocardite de eletrocateter

5. Sinais Vitais

- Unidade de sincope e pacing:
 - Eupneico em ar ambiente;
 - Tensão arterial = 105/55mmhg;
 - Frequência Cardíaca = 70bpm;
 - Auscultação Cardíaca : irregular, SS apex II/VI;
 - Auscultação Pulmonar: sem estase; Sem edemas periféricos
- Cardiologia A:
 - Frequência cardíaca: 155 bpm;
 - Glicemia capilar: 114 mg/dl;
 - Sem queixas, sem alterações ao exame objetivo.

6. Exames Complementares



- Hemoculturas:

Hemocultura 1ª Amostra (P. Venosa)

Localização Anatômica:

Observaram-se cocos Gram positivo.

Positivo

Isolamento

Staphylococcus epidermidis

Gentamicina S

Trimetoprim/Sulfá S

Oxacilina S

Penicilina G S

Interpretação das susceptibilidades: S - Sensível, R - Resistente, SS - Sinergismo, SR - No h sinergismo, P - Produtora, NP - No produtora.

Interpretação dos níveis das sensibilidade:

S-Sensível, R-Resistente, I-Intermédio, SS-Sinergismo, SR-Não há sinergismo, POS- Produtor Beta-Lactamase

Figura 2: Hemocultura realizada a 26-07-2016 positiva para *Staphylococcus epidermidis*

Data Entrada : 23-09-2016 17:03:24	HUC 19290900291	
Ult. Validação: 29-09-2016 08:27	Nº Proc. Unico.:CHC	
Quem Imprimiu:		
Resultados / Unidades	Valores Referência	Resultados Anteriores
Bacteriologia	Validado Por: 18-08-2016	05-08-2016 26-07-2016
	Validação Informática	
Hemocultura 1ª Amostra (P. Venosa)		
Nao se observou crescimento microbiano após 5 dias de incubação.		

Figura 3: Hemocultura realizada a 23-09-2016

- Análises:

Lab. Urgência		Validado Por:	06-09-2016	04-09-2016	02-09-2016
		Validação Automática			
Azoto Ureico	68	mg/dL 7.04-20.9	67	73	71
	11,3	mmol/L 1,3-3,5			
Creatinina	3,91	mg/dL 0.72 - 1.18	4.05	4.03	4.08
	345,64	µmol/L 63,65-104,31			
(método: IDMS)					
Sodio	137	mmol/L 136-146	140	139	139
Potassio	4.0	mmol/L 3.5-5.1	4.4	4.3	3.3
Cloro	102	mmol/L 101-109	103	104	101
Glicose	96	mg/dL 80-109	107	104	101
	5,3	mmol/L 3,3-6,0			
Calcio	9,2	mg/dL 8.8-10.6	9.6	9.0	9.5
	2,3	mmol/L 2,2-2,6			
Osmolalidade	294	mOsm/Kg 280-302	298	299	299
L.D.H.	218	U/L 125 - 220	260	192	227
AST (GOT)	22	U/L <35	31	23	28
ALT (GPT)	20	U/L <45	24	24	28
Fosfatase Alcalina	72	U/L 40-150	82	68	72
G.G.T.	40	U/L <55	50	37	41
Bilirrubina Total	0.6	mg/dL 0.3-1.2	0.7	0.3	0.5
	10,3	µmol/L 5,1-20,5			
C.K.	107	U/L <171	107	64	94
Proteína C Reactiva - Ultra Sensível	10.6	mg/dL 0 - 0.5	7.72	2.16	2.13

▪ **Ecografia renovesical:**

Rins com dimensões dentro da normalidade, de contornos regulares. O rim direito apresenta normal diferenciação parenquimossinusal e preservação da espessura parenquimatosa. O rim esquerdo mostra discreta diminuição da espessura parenquimatosa e ligeiro aumento da reflectividade da mesma, condicionando discreta perda da diferenciação parenquimossinusal. Não se observa dilatação pielocalicial, bilateralmente. Identificam-se alguns focos ecogénicos no seio renal esquerdo que poderão corresponder apenas a calcificações vasculares não se podendo excluir de forma inequívoca a presença de focos litíasicos não obstrutivos.

▪ **Ecocardiograma TT:**

Aurículas com alargamento severo; VE: 64/43mm. FE=33%. FEVE= 50%. Movimento anómalo do septo; VD: Tapse =14mm; Válvula Mitral: com IM moderada a severa dirigida à parede livre da AE; Válvula Tricuspidé com dilatação do anel e sinais doppler de regurgitação moderada, gradiente VD/AD de 26mmhg; Presença de electrocateter nas cavidades direitas. Não são evidentes vegetações.

Cardiologia A:

- Análises
- Hemoculturas: negativas
- Eletrocardiograma
- Raio-X ao tórax com alguns sinais de congestão bilateral, sem derrame pleural. Não são aparentes focos de condensação.
- Ecocardiograma TT

7. Tratamento médico

Extração de eléctrodos e gerador de pacemaker à esquerda e implantação de novo sistema de pacing à direita

8. Tabela Terapêutica

Unidade de Sincope e Pacing

Medicamento	FF	Dose	Via adm	Freq.	Horário	Qt.	OBS
Flucloxacilina 1000 mg pó sol inj Fr IM IV	Pó Sol. Inj	1000mg	I.V	8h/8h	7h-15h-23h	3	Antibiótico utilizado para infeção da loca do pacemaker.
Furosemida 40mg comp	Comprimidos	40mg	Oral	1 id	7h	1	
Losartan 50mg comp	Comprimidos	50mg	Oral	1 id	13h	1	
Varfarina 5mg	Comprimidos	5mg	Oral	1 id	1cp segundas, quartas e sextas; 1+1/4 à terça, quinta e domingo)	1	
Oxazepam 15mg comp	Comprimidos	15mg	Oral	1 id	Noite	1	
Pantoprazol 40mg comp GR	Comprimidos gastro resistentes	40mg	Oral	1 id	7h	1	
Enoxaparina sódica 40ml/0.4ml Sol Inj Ser 0.4 ml	Sol. Inj	40mg	S.C	1 id	9h	1	
Cloreto de sódio 9mg/ml Sol inj Fr/Sac 500ml IV	Sol. Inj	500ml	IV	1 id	13h	1	
Cloreto de sódio 9mg/ml Sol inj Fr/Sac 1000ml IV	Sol. Inj	1000ml	IV	Contínuo	Contínuo	1	

Cloreto de potássio 75mg/ml Sol. Inj Fr 10ml IV	Sol. Inj	30Meq	IV	Contínuo	12h	3	
Cloreto de potássio 600mg comp LP	Comprimidos de Liberdade Prolongada	1200mg	Oral	2 id	Pequeno almoço	4	
Tramadol 100mg/2ml Sol Inj Fr 2ml IM IV SC	Sol. Inj	100mg	IV	SOS	SOS até 3 id	3	
Metoclopramida 10mg/2ml Sol Inj Fr 2ml IM	Sol. Inj	10mg	IV	Antes das refeições	Antes das refeições	3	

Plano de prescrição entre 2016-09-23 e 2016-10-02

Serviço: CARDIOLOGIA B CAMA: DOENTE: 1929090029

	09/23	09/24	09/25	09/26	09/27	09/28	09/29	09/30	10/01	10/02
Alprazolam 0.5 mg Comp										
COLQUICINA 0,5 MG COMP										
Colquicina 1 mg Comp										
Furosemida 20 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV										
Furosemida 40 mg Comp										
Pantoprazol 40 mg Comp GR										
Paracetamol 10 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV										
Vancomicina 1000 mg Pó sol inj Fr IV Oral										
Varfarina 2.5 mg Comp										
geNTAMICina 80 mg/2 mL Sol inj Fr 2 mL IM IV										

Plano de prescrição entre 2016-09-04 e 2016-09-13

Serviço: CARDIOLOGIA B CAMA: DOENTE: 1929090029

	09/04	09/05	09/06	09/07	09/08	09/09	09/10	09/11	09/12	09/13
Cloreto de potássio 600 mg Comp LP										
Cloreto de sódio 9 mg/ml Sol inj Fr/Sc 500 ml IV										
Enoxaparina sodica 40 mg/0.4 ml Sol inj Ser 0.4 ml S										
Flucloxacilina 500 mg Pó sol inj Fr IM IV										
Flucloxacilina Azevedos										
Furosemida 40 mg Comp										
Lasix										
Losartan 50 mg Comp										
Losartan Ciclum										
Metoclopramida 10 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV										
Oxazepam 15 mg Comp										
Pantoprazol 40 mg Comp GR										
Pantoprazol Almus										
Serenal										
Tramadol 100 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV SC										
Varfarina 5 mg Comp										
Varfine										

Cardiologia A

Medicamento	FF	Dose	Via adm	Freq.	Horário	Qt.	OBS
Colquicina 1mg Comp	Comprimidos	1mg	Oral	Toma única	11h	1	
Colquicina 0,5mg Comp	Comprimidos	0.5mg	Oral	2 id	9h-19h	2	
Furosemida 20mg/2 ml Sol inj Fr 2ml IM IV	Sol. Inj	20mg	IV	3 id	7h- 12h- 18h	3	
Furosemida 40mg Comp	Comprimidos	40mg	Oral	2 id	7h-16h	2	
Gentamicina 80mg/2mL Sol inj Fr 2mL IM IV	Sol. Inj	160mg	IV	1 id	21h	2	Antibiótico utilizado para a endocardite
	Sol. Inj	240mg	IV	1 id	12h	3	
Vancomicina 1000mg Pó sol inj Fr IV	Pó sol. Inj	1g	IV	2 id	9h-21h	2	Antibiótico utilizado para a endocardite
Vancomicina 500mg Pó sol inj Fr IV	Pó sol. Inj	500mg	IV	1 id	13h	1	Antibiótico utilizado para a endocardite
Varfarina 2.5mg Comp	Comprimidos	1.25mg	Oral	1 id	18h	1	
Varfarina 1.25mg Comp	Comprimidos	1.25mg	Oral	1 id	18h	1	
Pantoprazol 40mg comp GR	Comprimidos gastro resistentes	40mg	Oral	1 id	7h	1	
Paracetamol 10mg/ml Sol Inj Fr 100 ml IV	Sol. Inj	1000mg	IV	SOS	SOS até 3 id	3	

	10/02	10/03	10/04	10/05	10/06	10/07	10/08	10/09	10/10	10/11
Alprazolam 0.5 mg Comp										
Alprazolam Basi										
COLQUICINA 0,5 MG COMP										
Furosemida 40 mg Comp										
Lasix										
Pantoc 40 mg										
Pantoprazol 40 mg Comp GR										
Paracetamol 10 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV										
Vancomicina 1000 mg Pó sol inj Fr IV Oral										
Varfarina 2.5 mg Comp										
Varfine										
geNTAMICina 80 mg/2 mL Sol inj Fr 2 mL IM IV										

9. Interações

9.1. Varfarina Enoxaparina	MAJOR: Fármacos que afetam a homeostasia como o dextrano, inibidores plaquetários, inibidores da trombina, fármacos trombolíticos e outros anticoagulantes podem potencializar o risco de sangramento quando associados ao uso de heparina de baixo peso molecular.
9.2. Metoclopramida Tramadol	MAJOR: O risco de convulsões pode ser aumentado pela coadministração de tramadol com fármacos que possam reduzir o limiar convulsivo como os inibidores seletivos da recaptção de serotonina, inibidores da monoamina oxidase, fármacos neurolépticos, opióides, antagonistas dos recetores dopaminérgicos, entre outros.
9.3. Oxazepam Tramadol	MAJOR: O uso concomitante de opióides com benzodiazepinas ou com outros depressores do sistema nervoso central como o álcool podem resultar em sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte. O risco de hipotensão pode também ser aumentado.
9.4. Gentamicina Furosemida	MAJOR: A coadministração de um antibiótico aminoglicosídeo por via parenteral com um diurético da ansa pode potencializar o risco de ototoxicidade e nefrotoxicidade devido aos efeitos farmacocinéticos aditivos ou sinérgicos e ao aumento da concentração sérica do aminoglicosídeo nos tecidos.
9.5. Oxazepam Furosemida	MODERADA: Muitos dos fármacos que atuam no SNC (ex: ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, antidepressivos, antipsicóticos, opióides, álcool e relaxantes musculares) possuem um efeito hipotensor. A coadministração com anti hipertensores pode resultar num efeito aditivo na pressão sanguínea e provocar hipotensão ortostática.
9.6. Oxazepam Losartan	MODERADA: Muitos fármacos que atuam no SNC (ex: ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, antidepressivos, antipsicóticos, opióides, álcool e relaxantes musculares) possuem um efeito hipotensor. A coadministração com anti hipertensores pode resultar num efeito aditivo na pressão sanguínea e provocar hipotensão ortostática.
9.7. Varfarina Tramadol	MODERADA: A administração de tramadol pode potencializar o efeito hipoprotrombinémico da varfarina. Têm sido reportados casos de tempos de protrombina ou INR elevados e sangramento em doentes a tomar varfarina e tramadol.
9.8. Varfarina Pantoprazol	MODERADA: A coadministração com inibidores da bomba de prótons (IBP) tem sido associada ao potenciamento do efeito hipoprotrombinémico da varfarina. Têm sido reportados casos de aumento de INR e tempo de protrombina em doentes a fazer terapêutica com varfarina concomitantemente com IBP.
9.9. Furosemida Pantoprazol	MODERADA: O uso crónico de Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) pode induzir hipomagnesemia e o risco pode ser mais elevado durante o uso concomitante de diuréticos ou outros fármacos que podem causar perda de magnésio. Os efeitos adversos da hipomagnesemia incluem tremores, fibrilhação auricular, tetania, taquicardia supra ventricular e intervalo QT anormal.
9.10. Enoxaparina Losartan	MODERADA: O uso concomitante de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do recetor da angiotensina com heparina ou com heparina de baixo peso molecular pode aumentar o risco de hipercalemia. Doentes com insuficiência renal, diabéticos, idosos, ou com insuficiência cardíaca encontram-se em maior risco.
9.11. Oxazepam Metoclopramida	MODERADA: Depressores respiratórios ou do sistema nervoso central podem ter efeitos aditivos ou sinérgicos aumentado em doentes a fazer politerapia com fármacos que possuam estes efeitos, especialmente em idosos ou doentes debilitados.

9.12. Furosemida Vancomicina	MODERADA: O aumento dos efeitos adversos é possível quando antibióticos glicopeptídeos são administrados concomitantemente com outros fármacos potencialmente nefrotóxicos e neurotóxicos.
9.13. Furosemida Alprazolam	MODERADA: muitos fármacos que atuam no SNC (ex: ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, antidepressivos, antipsicóticos, opióides, álcool e relaxantes musculares) possuem um efeito hipotensor. A coadministração com anti-hipertensores pode resultar num efeito aditivo na pressão sanguínea e provocar hipotensão ortostática.
9.14. Gentamicina Pantoprazol	MODERADA: O uso crónico de inibidores da bomba de prótons (IBP) pode induzir hipomagnesemia e o risco pode ser aumentado durante a toma concomitante de diuréticos ou com outros fármacos que possam causar depleção de magnésio.
9.15. Varfarina Paracetamol	MINOR: O paracetamol pode potenciar o efeito hipoprotrombinémico da varfarina e de outros anticoagulantes orais. A interação tem sido geralmente associada à toma prolongada e em doses elevadas de paracetamol. Devido à falta de alternativas com uma melhor relação de benefício risco, o paracetamol é o fármaco analgésico e antipirético de escolha em doentes anti-coagulados. Apesar disto, recomenda-se atenção na toma concomitante de varfarina com elevadas doses de paracetamol.
9.16. Varfarina Furosemida	MINOR: Alguns diuréticos da ansa podem provocar o deslocamento do local de ligação da varfarina e de outros anticoagulantes às proteínas plasmáticas. As concentrações plasmáticas e os efeitos da varfarina podem ser, deste modo, potenciados.

10. Orientação Terapêutica a prosseguir

A **flucloxacilina** pertence ao grupo farmacoterapêutico dos medicamentos anti-infecciosos, antibacterianos: penicilinas. A flucloxacilina é um antibiótico de largo espectro do grupo das isoxazolpenicilinas e não é inativado pelas beta-lactamases estafilocócicas. A flucloxacilina está indicada no tratamento de infeções graves como por exemplo endocardite, quando causadas por organismos sensíveis, particularmente *Streptococcus* e *Staphylococcus*. O doente toma este fármaco devido à infeção da loja do pacemaker provocada por *staphylococcus epidermidis*. Como se pode ver no antibiograma, este microorganismo é sensível à penicilina G. Cumpriu 21 dias de antibioterapia com Flucloxacilina com boa resposta clínica e analítica.

Trata-se de um doente com fibrilhação auricular permanentemente anticoagulado, motivo pelo qual toma **varfarina**. A varfarina pertence ao grupo farmacoterapêutico dos anti-vitâmicos K e está indicado na terapêutica e profilaxia de trombozes das veias profundas e de tromboembolismo pulmonar e na prevenção do tromboembolismo em doentes com fibrilhação auricular ou submetidos a plastias valvulares. Dado que também sofre de insuficiência mitral moderada e hipertensão arterial o doente faz uma terapêutica com Furosemida e Losartan.

A **furosemida**, sendo um diurético da ansa, tem um efeito anti-hipertensivo, como uma consequência da excreção aumentada de cloreto de sódio e de uma resposta reduzida do músculo vascular liso aos estímulos vasoconstritores e à redução do volume sanguíneo.

O **Losartan**, sendo um antagonista do recetor (tipo ATI) da angiotensina II, é indicado para o tratamento da hipertensão arterial e no tratamento da insuficiência cardíaca crónica em doentes adultos quando não for considerado adequado o tratamento com um inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA) devido a incompatibilidade, especialmente tosse, ou contraindicação. A **enoxaparina** é um fármaco anticoagulante (para prevenir os coágulos sanguíneos) e, neste doente em particular, é utilizado como prevenção do tromboembolismo venoso (coágulos sanguíneos que se formam no interior das veias, obstruindo o fluxo sanguíneo), dado que este doente foi submetido a uma cirurgia (extração do sistema de pacemaker e

implantação de pacemaker definitivo VVI à direita) e possui um risco superior de formação de coágulos por estar acamado.

O **Tramadol** trata-se de um analgésico estupefaciente, utilizado neste doente para o tratamento da dor moderada a severa experienciada pelo doente aquando da intervenção cirúrgica. A **Metoclopramida** é um fármaco antiemético e anti vertiginoso e foi introduzido no plano terapêutico do doente após a cirurgia de modo a realizar uma prevenção de náuseas e vômitos pós-cirúrgicos (NVPC).

As soluções de **cloreto de sódio** e de **cloreto de potássio** foram instituídas de modo a prevenir a depleção de potássio e/ou hipocaliemia, uma vez que a toma de furosemida pode levar a desequilíbrios eletrolíticos (hiponatremia, hipocaliemia).

O **Oxazepam** trata-se uma benzodiazepina de duração de ação intermédia tomada, no caso deste doente, como hipnótico dado que o doente a toma à noite. O **Pantoprazol**, uma vez que se trata de um inibidor da bomba de prótons, é utilizado como protetor gástrico. Dado os valores elevados de azoto ureico verificados nas análises (68mg/dL) o doente iniciou terapia com **Colquicina**, uma vez que este possui ação terapêutica como antigotoso e anti-inflamatório é utilizado durante as crises de gota e como profilaxia de crises. Como analgésico em SOS o doente tomou **Paracetamol**. Devido à elevação dos parâmetros de inflamação (proteína C reativa= 10.6mg/dl), assumindo-se como provável a recrudescência de infeção por MSSA (*Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*), o doente iniciou empiricamente antibioterapia com **Vancomicina** (antibiótico glicopeptídeo indicado no tratamento de infeções graves, potencialmente fatais, causadas por microrganismos Gram-positivo sensíveis) em combinação com **Gentamicina** (antibiótico aminoglicosídeo) para o tratamento da endocardite.

II. Monitorização da terapêutica (doseamentos)

Vancomicina

Tratamento de infeções graves, nomeadamente endocardites, osteomielites, pneumonias e infeções da pele e tecidos moles devidas a bactérias gram+ suscetíveis e resistentes aos antimicrobianos de 1ª escolha. Profilaxia da endocardite bacteriana em doentes de alto risco.

Data do doseamento	Pico	Vale
24-10-2016	-	10.1 ug/mL
18-10-2016	-	24.0 ug/mL
10-10-2016	44.1 ug/mL	18.0 ug/mL
04-10-2016	-	18.7 ug/mL
30-09-2016	-	36.9 ug/mL
28-09-2016	67.2 ug/mL	-
27-09-2016	-	52.6 ug/mL

PICO: Multidose - margem terapêutica --> 20-50 ug/mL; Perfusão contínua - margem terapêutica --> 23-27 ug/mL; Monitorização sérica sempre que doses >2g/dia ou rápidas alterações da função renal, IRC, ou diálise

VALE: Multidose - margem terapêutica --> 8-12 ug/mL

Gentamicina

Data do doseamento	Pico	Vale
24-10-2016	-	0.3 ug/mL
12-10-2016	13.6 ug/mL	1.3 ug/mL
04-10-2016	11.2 ug/mL	<=0.2 ug/mL
02-10-2016	-	0.4 ug/mL
28-09-2016	-	4.2 ug/mL

PICO: Multidose - margem terapêutica --> 4-10 ug/mL; Dose única - margem terapêutica --> 16-24 ug/mL; amostra colhida 1 hora após administração da 3ª dose

VALE: Multidose - margem terapêutica --> <1 ug/mL; Dose única - margem terapêutica --> <0,1 ug/mL; amostra colhida 30 min. antes da administração da dose

Norma nº 006/2014 de 08/05/2014 atualizada a 08/05/2015

A endocardite de válvula nativa não complicada (abcesso peri-valvular, foco metastático) deve ser tratada durante 4 semanas. Este período deve ser alargado para 6 semanas na presença de alguma dessas complicações, de infeção por *Enterococcus spp* ou na presença de **prótese valvular**.

Em casos selecionados de infeção de válvula nativa não complicada causada por *Streptococcus spp* sensível à penicilina ou por *Staphylococcus* sensível à meticilina, se houver boa resposta clínica com negativação precoce das hemoculturas, a duração da terapêutica pode ser reduzida para 2 semanas (eventualmente em combinação com um aminoglicosídeo).

Se o exame microbiológico da válvula mostrar persistência dos microrganismos, é proposto um período de 4 semanas, embora um estudo tenha demonstrado igual eficácia com 2 semanas. Embora a avaliação clínica adequada deva constituir a base da decisão quanto à duração da antibioterapia, a utilização da evolução de biomarcadores, como a proteína C reativa e a procalcitonina pode ajudar a individualizar esta decisão.

12. Tabela Terapêutica Ambulatório externo

Nome Comercial	Forma Farmacêutica	Dose	Tipo de embalagem	Posologia	Nº embalagens
Lasix (furosemida)	comprimido	40mg	Fita termossoldada - 60 comprimidos	1 cp de manhã	1
Varfine (varfarina)	comprimido	5mg	Blister- 60 unidades	1 cp segundas, quartas e sextas	1
Pantoprazol Almus	Comprimido	20mg	Blister- 60 unidades	-	1
Enalapril bluepharma 5mg comprimidos	comprimido	5mg	Blister- 60 unidades	1 cp ao meio da manhã	1

Ambulatório interno: Hospital de Dia

Nome Comercial	Forma Farmacêutica	Dose	Posologia	Nº embalagens
Vancomicina 1000mg Pó sol. inj. Fr IV oral	Pó sol. injetável	1000mg	1 id 11h	1
Gentamicina 80ml/2ml sol. inj. Fr 2ml IM IV	Solução injetável	280mg	1 id 11h	4

13. Reconciliação

O doente teve alta para o domicílio, ficando a fazer antibioterapia - vancomicina e gentamicina - em Hospital de dia até ao dia 31-10-2016, realizando doseamentos periódicos de modo a fazer a monitorização da terapêutica e fazer o ajuste correto da dose.

No ambulatório externo o doente continuou a fazer Furosemida e Enalapril, uma vez que tem antecedentes de hipertensão arterial. Posto isto, é aconselhável uma monitorização regular da pressão arterial.

Dado que se trata de um doente com fibrilhação auricular permanentemente anticoagulado, este continua a fazer uma terapêutica com Varfarina. A monitorização do INR é aconselhada, de modo a poder fazer o ajuste da dose de varfarina.

O doente continuou ainda a tomar Pantoprazol de modo a realizar proteção gástrica, contudo é de salientar que a duração do tratamento com este fármaco não deve ser superior a 8 semanas.

14. Discussão

O doente teve uma evolução favorável, contudo, do ponto de vista farmacológico, dado que se trata de um doente idoso, existem algumas situações a considerar. Segundo os critérios de Beers e a lista Priscus, alguns dos medicamentos prescritos devem ser utilizados com precaução.

Apesar de se tratar de uma prática clínica recorrente, todas as benzodiazepinas aumentam o risco de diminuição cognitiva, delírio, quedas e fraturas em idosos, motivo pelo qual deveriam ser evitadas ou na impossibilidade da sua suspensão, serem alteradas por benzodiazepinas de curta duração de ação ou por outros fármacos como zolpidem ou melatonina.

A utilização de pantoprazol aumenta o risco de infeção por *Clostridium difficile* e o risco de fraturas por perda óssea, motivo pelo qual se deve evitar a utilização deste fármaco por um período superior a 8 semanas.

O tramadol pode levar a uma diminuição do limiar convulsivo, pelo que deve ser evitado em idosos e a metoclopramida pode provocar efeitos extra piramidais incluindo discinesia tardia.

Parte III

Senescência Celular: Mecanismos e Abordagens Terapêuticas

Abreviaturas

ATM - Ataxia telangiectasia mutada

CAR - Recetores de antigénios quiméricos

CDK - Cinase dependente de ciclina

CDK2 - Cinase dependente de ciclina 2

DDR - Resposta ao dano no DNA

GFP - Proteína verde fluorescente

IL-1A - Interleucina 1A

MMP - Proteína Modeladora da Matriz

mTOR - Proteína alvo da rapamicina nos mamíferos

mRFP - Proteína monomérica fluorescente vermelha

NF-κB - Fator nuclear κB

NK - Natural killer

OA - Osteoartrite

OIS - Senescência Induzida por Oncogenes

PARP-I - Poli(ADP-Ribose)Polimerase-I

p53 - Proteína supressora de tumor 53

RB - Retinoblastoma

ROS - Espécies Reativas de Oxigénio

SASP - Fenótipo Secretório Associado à Senescência

SA-β-GAL - β-galactosidase associada à senescência

Resumo

A senescência celular consiste num estado estável de paragem na proliferação celular, em células sujeitas a diferentes tipos de estresse. A senescência foi inicialmente descrita como um mecanismo celular autónomo supressor de tumores que induz uma paragem irreversível do ciclo celular, prevenindo a proliferação de células danificadas em risco de transformação neoplásica. Contudo, estudos recentes demonstraram que a senescência celular desempenha também um complexo papel biológico no desenvolvimento embrionário, na reparação tecidular, na cicatrização de feridas, no envelhecimento e nas doenças relacionadas com o envelhecimento, surgindo assim como um interessante alvo terapêutico.

Esta monografia pretende descrever os mecanismos moleculares subjacentes às etapas da senescência celular, entender que tipos de estímulos induzem a senescência, o modo como estas células senescentes influenciam o microambiente onde estão inseridas, a sua relação com o envelhecimento e as doenças relacionadas com o envelhecimento. Além disso, é abordada a senescência celular e os mecanismos associados como possível alvo terapêutico.

Palavras-chave: Senescência Celular; Senoterapia; Fármacos Senolíticos; Osteoartrite; Envelhecimento.

Abstract

Cellular senescence is a state of stable proliferation arrest of cells, subject of different types of stress. Senescence was initially described as an autonomous cellular tumor suppressor mechanism that induces irreversible cell cycle arrest, preventing the proliferation of damaged cells at risk of neoplastic transformation. However, recent studies have shown that cellular senescence also plays a complex biological role in embryonic development, tissue repair, wound healing, aging and age-related diseases, thus appearing as an interesting therapeutic target.

This monograph aims to describe the molecular mechanisms underlying the steps of cellular senescence, to understand what types of stimuli induce senescence, how these senescent cells influence the microenvironment in which they are inserted, their relation with aging and age-related disease. In addition, it addresses cellular senescence and associated mechanisms as a possible therapeutic target.

Key-words: Cellular Senescence; Senotherapy; Senolytic Drugs; Osteoarthritis; Aging.

I. Conceitos introdutórios

A senescência celular é um processo que implica uma paragem permanente da proliferação celular em resposta a vários estímulos de estresse, sejam estes endógenos ou induzidos exogenamente. Este processo leva a alterações fenotípicas distintivas, incluindo alterações profundas na cromatina e no secretoma e a ativação de supressores de tumores, sendo deste modo, um alvo atrativo para a exploração de novas estratégias terapêuticas¹.

O termo senescência, foi introduzido pela primeira vez por *Hayflick* e *Moorhead* de modo a descrever a capacidade replicativa finita de células diploides humanas após extensa divisão em cultura². Posteriormente, este tipo particular de senescência (senescência replicativa) foi relacionado ao desgaste dos telómeros, que conduz à instabilidade cromossômica e promove a oncogénese, suportando deste modo a hipótese original de que a senescência celular atua contra o crescimento desenfreado de células danificadas, tendo um papel na supressão de tumores³.

No entanto, a relevância fisiológica da senescência celular estende-se para além da supressão de tumores, estando também envolvida em processos biológicos como o desenvolvimento embrionário⁴, cicatrização de feridas e reparação de tecidos⁵. Neste contexto, a senescência possui um importante papel na remodelação tecidual. No entanto, as células senescentes produzidas têm um tempo de semivida mais curto, presumivelmente devido à eficiência do sistema imune na sua remoção. Em oposição, células envelhecidas que acumulam cronicamente danos, eventualmente atingem um limiar de estresse celular que leva à sua eliminação permanente do ciclo celular.

Apesar da senescência celular representar um potente mecanismo na prevenção do aparecimento de tumores é, por outro lado, um indutor de envelhecimento e de doenças relacionadas com o mesmo¹.

Os inconvenientes, ou desvantagens, da senescência celular são duplos, dado que em primeiro lugar, a senescência causa a perda da capacidade de reparação tecidual devido à paragem do ciclo celular em células progenitoras. Em segundo lugar, as células senescentes, mesmo não proliferativas, permanecem metabolicamente ativas e libertam inúmeras moléculas pró-inflamatórias e degradantes da matriz, conhecidas como o Fenótipo Secretório Associado à Senescência (SASP - *Senescence-Associated Secretory Phenotype*).

Devido ao seu envolvimento em inúmeros processos de envelhecimento, a eliminação de células senescentes e a atenuação do SASP têm surgido como uma atrativa

estratégia terapêutica. Contudo, a passagem destes dados para aplicações relevantes em humanos ainda é bastante limitada. Apesar de existir imensa informação relativamente à senescência celular *in vitro*, existem poucas informações relativamente à senescência celular estudada *in vivo*. Este facto deve-se a limitações técnicas relacionadas com a identificação e caracterização das células senescentes em tecidos e em órgãos⁶.

1.1 Senescência Aguda e Crónica

No contexto do envelhecimento, as células acumulam cronicamente danos macromoleculares e podem tornar-se cada vez mais dependentes dos *checkpoints* do ciclo celular e dos mecanismos de alívio de estresse de modo a manter o seu potencial proliferativo⁷. Em última análise, nessas células a paragem do ciclo celular vai sendo cada vez mais estável e transitam para um estado de senescência, neste caso de senescência crónica (Figura 1).

A senescência crónica difere de um processo de cicatrização de uma ferida, uma vez que nesse processo os miofibroblastos sofrem subitamente senescência de modo a limitar uma fibrose excessiva no local da lesão - senescência aguda⁸ (Figura 1). Neste caso, a senescência dos miofibroblastos é induzida pela proteína da matriz extracelular CCN1, que atua através da ativação da NADPH oxidase que é dependente da RAC1 (*Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1*) e mediada pela integrina $\alpha6\beta1$ e por proteínas de choque térmico (HSPs - *Heat shock proteins*), a fim de produzir uma acumulação de espécies reativas de oxigénio (ROS)⁸. Os miofibroblastos senescentes limitam a fibrose através da produção de fatores SASP que promovem a degradação de componentes da matriz. É importante referir que os miofibroblastos em senescência aguda também possuem um papel importante na reparação de lesões em órgãos, como por exemplo o fígado⁹.

De um modo semelhante à reparação da pele ou à recuperação de uma lesão no fígado, a indução de células senescentes é também um processo agudo e controlado na neovascularização uterina, um processo de desenvolvimento que ocorre no local de implantação do embrião de modo a fornecer-lhe sangue materno⁴. O HLA-G (*human leukocyte antigen G*) segregado pelas células do trofoblasto induz a senescência das células NK (Natural Killer cells) que se encontram na vizinhança, que começam rapidamente a produzir componentes do SASP que promovem a angiogénese e a revascularização¹⁰.

A senescência no desenvolvimento embrionário é dependente da p21, independente da p53 e da resposta ao dano no DNA (DDR - *DNA Damage Response*) e partilha várias características com a senescência induzida por oncogenes (OIS - *Oncogene Induced*

Senescence), incluindo a expressão de um gene comum e a atividade da β -galactosidase associada à senescência (SA- β -GAL)⁴. Curiosamente, a OIS, por si só, é estimulada por um único estímulo e é estabilizada com cinéticas rápidas, podendo ser classificada como senescência aguda. Contudo, células em processo de OIS nem sempre são removidas pelo sistema imune⁸. Assim, a senescência induzida na reparação tecidual parece ser um processo programado desencadeado por um estímulo específico com alvo a determinados tipos de células (Figura 1). Em oposição, durante a senescência relacionada com o envelhecimento, a transição de uma paragem temporária do ciclo celular para uma paragem persistente parece não ser programada e ter natureza estocástica, envolvendo provavelmente os efeitos combinados dos vários estímulos que induzem, simultaneamente, a senescência numa célula. As cinéticas e a eficiência na remoção das células senescentes podem também constituir uma diferença fulcral entre a senescência crónica e a aguda. Durante a reparação de tecidos e durante a embriogénese, a eliminação de células senescentes parece ser bastante eficiente e sob um rigoroso controlo temporal^{4,8,11}.

Contrariamente, as células senescentes relacionadas com o envelhecimento são mais persistentes devido à deterioração do sistema imune com o envelhecimento¹².

A senescência induzida por quimioterapia ou radiação considera-se uma combinação de senescência aguda e crónica (Figura 1). As células em senescência aguda refere-se às células que originam uma resposta ao dano no DNA como uma rápida resposta a um dano genómico severo. Em oposição, as células em senescência crónica diz respeito às células que se encontram sujeitas a um estímulo genotóxico moderado que pode, inicialmente, ser gerido através de vias de suporte ao estresse celular. Contudo, com a intensificação do dano macromolecular e/ou com o passar do tempo, estas células podem eventualmente passar de um estado de pré-senescência para um estado de paragem permanente do ciclo celular¹³.

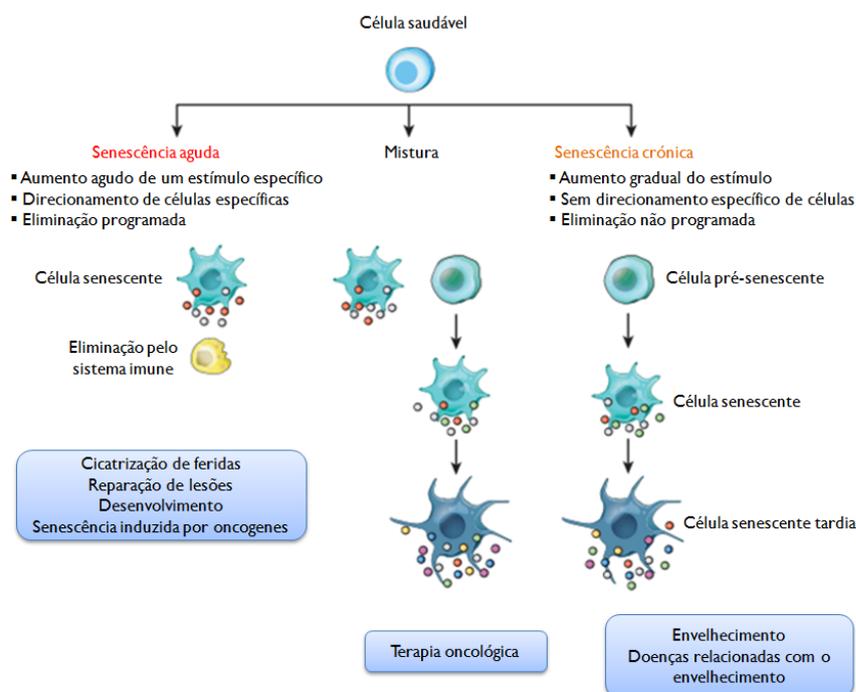


Figura 1- Senescência Aguda e Crônica. As células em senescência aguda integram processos biológicos regulados (cicatrização de feridas, reparação de tecidos, desenvolvimento embrionário e OIS), impedindo a proliferação de determinadas células e/ou produzindo um SASP com função parácrina (os pontos coloridos representam os vários fatores do SASP). A senescência aguda é induzida através de estímulos celulares extrínsecos específicos direcionados a células específicas, podendo as células em senescência aguda ser eliminadas pelo sistema imune. A senescência induzida por quimioterapia ou radiação (terapia oncológica) considera-se uma combinação de senescência aguda e crônica. O processo de senescência crônica ocorre após períodos progressivos de estresse celular, durante o envelhecimento ou em doenças relacionadas com o envelhecimento, sendo as células em senescência crônica eliminadas de forma não programada. Adaptado da referência 1"

1.2 Senescência induzida e replicativa

A senescência é bioquimicamente diversa e os estímulos moleculares ou ambientais que induzem a senescência são heterogêneos. Assim sendo, a senescência pode ser ainda classificada em duas categorias: **senescência replicativa**, que ocorre após as células sofrerem um vasto número de divisões, e **senescência induzida** que resulta, principalmente, de danos no DNA, sobre expressão de oncogenes e ROS¹⁴.

A senescência replicativa é caracterizada pela perda irreversível da capacidade de replicação e está associada a uma disfunção dos telômeros. Estes consistem em sequências repetitivas de DNA não codificantes nas extremidades dos cromossomas eucariotas que garantem que o DNA codificante não seja perdido durante a replicação. A conservação dos telômeros é realizada pela enzima telomerase, que possui na sua estrutura uma cadeia de RNA que serve como molde para a síntese de novos telômeros³. Com o envelhecimento da célula, a atividade da telomerase decresce e leva, conseqüentemente, ao encurtamento dos

telômeros e, quando estes perdem a sua função de proteção, a célula entra em senescência¹⁵.

Todas as células eucariotas somáticas apresentam um limite do número de divisões no organismo adulto, o chamado Limite de Hayflick. Nos anos 60, Hayflick e Moorhead verificaram que os fibroblastos diploides em cultura possuíam um número de divisões limitado de, aproximadamente, 50 divisões, depois das quais as células deixavam de proliferar irreversivelmente².

Por outro lado, a paragem irreversível na proliferação pode também ser induzida em células eucariotas por estímulos exógenos. Neste contexto, estamos perante uma senescência induzida. De entre os inúmeros estímulos exógenos, salientam-se a sobre expressão de genes oncogénicos, a indução de dano ao DNA, o aumento de ROS, assim como danos a outros componentes celulares como aos microtúbulos e às mitocôndrias.

A senescência celular induzida consiste num importante mecanismo contra a proliferação de células pré-tumorais, dado que modelos animais em processo de senescência apresentam uma menor incidência de tumores comparativamente a modelos animais não senescentes¹⁴.

1.3 Senescência de células pós-mitóticas

A maioria das células nos mamíferos são pós-mitóticas e algumas destas possuem também algumas características das células senescentes. Em algumas situações experimentais e patológicas, os neurónios podem acumular danos no DNA¹⁶ e exibir várias propriedades associadas à senescência, incluindo a heterocromatinização, síntese de interleucinas pró-inflamatórias e elevada atividade da SA-β-GAL. Tal como as células mitóticas que são submetidas à senescência em resposta ao dano no DNA, esses fenótipos são desenvolvidos de uma forma dependente da p21, associando-os adicionalmente à senescência¹⁷.

2. Mecanismos moleculares da senescência celular

Em células humanas em proliferação, a erosão progressiva dos telômeros leva, eventualmente, à exposição de uma extremidade livre da dupla cadeia cromossómica, desencadeando uma DDR. Neste contexto, o sensor de dano ataxia telangiectasia mutada (ATM) é recrutada para os telômeros expostos, levando à estabilização da proteína supressora de tumor 53 (p53) e ao aumento do alvo de transcrição da p53, a p21 (Figura 2). Por sua vez, a p21, mediada pela cinase dependente de ciclina 2 (CDK2), impede a inativação

do retinoblastoma (RB) prevenindo, conseqüentemente, a entrada na fase S do ciclo celular¹⁸. Outros indutores de danos no DNA, como a radiação ultravioleta (UV) ou gama, quimioterapia e o aumento da proliferação causada pelo aumento da expressão do oncogene Ras, ativam também o eixo ATM-p53-p21 (Figura 2). Este eixo pode também ser ativado pelo p19^{arf} (p14 em humanos, estabilizador da expressão da p53 não dependente dos danos no DNA), pela perda do supressor de tumor PTEN (*Phosphatase and Tensin Homolog*), pela sobre expressão do fator de transcrição de fase S (E2F3) e também pela expressão do oncogene Ras em células epiteliais mamárias em humanos¹⁹.

Uma segunda barreira à proliferação, consiste no facto da p16^{ink4a} prevenir a inativação do RB mediada pelo CDK4 e CDK6 de modo a bloquear o ciclo celular (Figura 2). Este mecanismo pode ocorrer isoladamente ou em combinação com a via p53-p21, dependendo do tipo de estresse ou do tipo de célula em questão. Julga-se que a p21 é, por vezes, up-regulada em primeiro lugar e posteriormente a p16^{ink4a}, representado, possivelmente, fases distintas na via consoante estamos perante uma senescência inicial ou uma senescência total⁶.

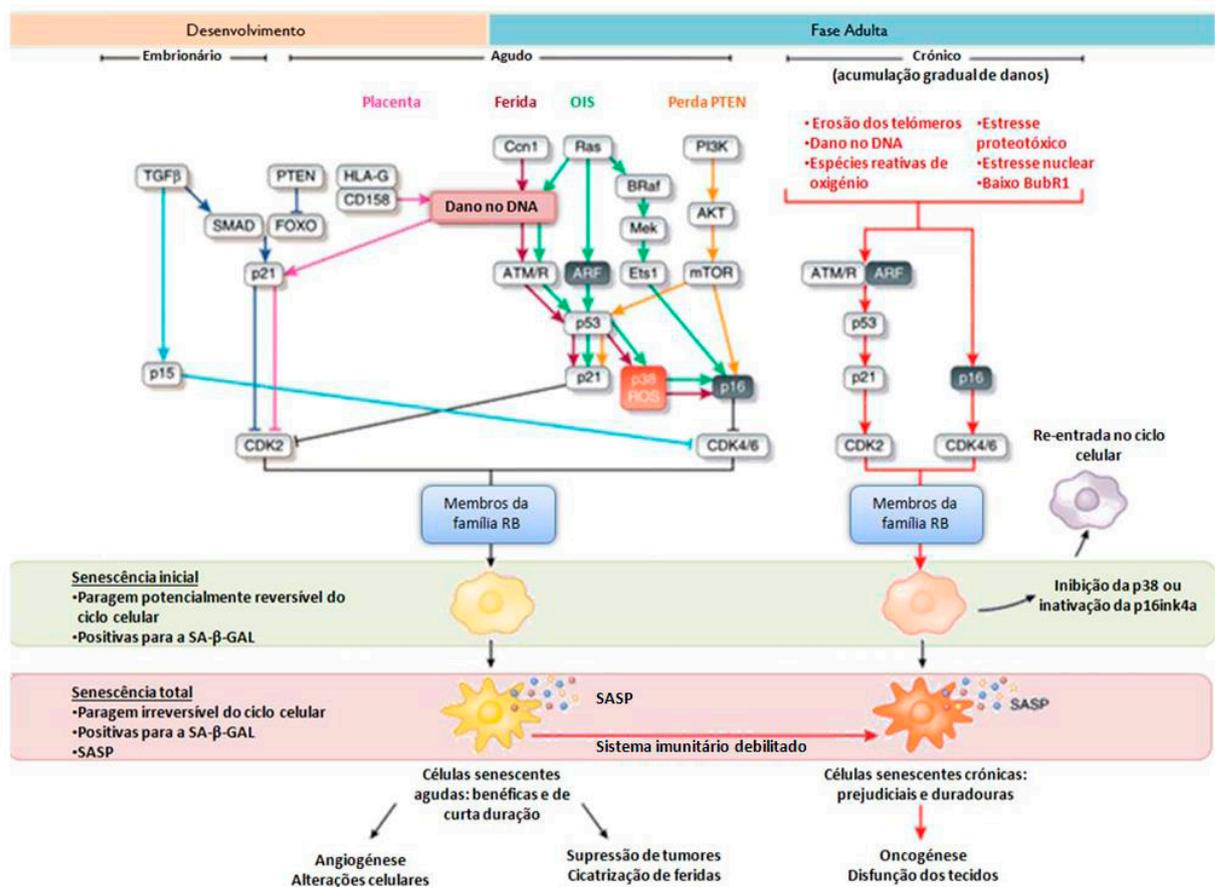


Figura 2- Mecanismos moleculares de três tipos de senescência celular: senescência embrionária, aguda e crônica. Os estímulos que induzem a senescência variam consoante o contexto *in vivo*, apesar de existir uma sobreposição substancial no processamento do sinal de resposta ao estresse e nos efetores de ativação da senescência. Por exemplo, em todos os casos reportados, níveis

aumentados de inibidores da cinase dependentes de ciclina levam à senescência através da ativação do RB, bloqueando assim a progressão do ciclo celular. Na senescência embrionária, o aumento de TGF β e a redução na atividade da PTEN levam à upregulation da ativação transcricional SMAD-FOXO do inibidor de cinase dependente de ciclina p21, bem como a ativação de p15^{Ink4b} através de meios ainda não clarificados. Por outro lado, a senescência aguda, que ocorre na placenta, na cicatrização de feridas, em resposta à OIS ou na perda do supressor de tumores PTEN, desencadeia o dano no DNA ou a via P53 de modo a induzir a P21 e a p16^{Ink4a}. Tanto a senescência aguda como a embrionária são benéficas e essas células senescentes originadas são rapidamente eliminadas pelo sistema imune. Em oposição, na senescência crônica ocorre uma acumulação gradual de danos macromoleculares com a idade, como a erosão dos telômeros, danos no DNA, entre outros. As vias efetoras da senescência crônica induzem, provavelmente, a p21 e a p16^{Ink4a}, sendo ambas induzidas em tecidos envelhecidos. A senescência aguda pode também evoluir para senescência crônica caso o sistema imune fique debilitado com o envelhecimento, levando à paragem prolongada do ciclo celular e a possíveis alterações no SASP. Em todos os tipos de senescência, a regulação da ativação do RB, mediada pelas CDKs, leva a um estado de senescência inicial, onde a paragem é permanente *in vivo*, podendo ser revertida através da manipulação de fatores singulares, como a inibição da p38 ou a inativação da p16^{Ink4a}. Estas células senescentes iniciais são positivas para a SA- β -GAL e podem ainda não possuir SASP. As células senescentes podem evoluir para um estado irreversível de senescência total, apresentado positividade para a SA- β -GAL e para o SASP. Adaptado da referência 6.

3. Comunicação entre as células senescentes e o meio envolvente

Apenas uma fração dos efeitos da senescência celular podem ser atribuídos à perda da capacidade proliferativa. As células senescentes comunicam com as células através da segregação de um conjunto de moléculas que constituem o SASP. Os constituintes do SASP podem ser divididos em três categorias principais: quimosinas (oncogene α e β relacionado com o crescimento, citosinas inflamatórias (IL-1, IL-6 e IL-8), proteínas modeladoras da matriz extracelular (MMP-1 e MMP-3; fibronectina e colagénio) e fatores de crescimento e proteínas associadas²⁰.

O SASP é uma característica da senescência, independentemente do seu indutor e é, deste modo, considerado um dos principais biomarcadores de senescência celular²¹. No entanto, existem vários fatores a ter em consideração relativamente à composição do SASP. Primeiramente, a quantidade e o tipo dos fatores do SASP podem depender do tipo de célula e do tecido. Por exemplo, o SASP dos fibroblastos senescentes presentes na derme pode apresentar padrões diferentes dos queratinócitos ou melanócitos²⁰. A composição do SASP pode também ser modulada por indutores de senescência, estando relacionado com as várias vias de sinalização envolvidas na regulação do SASP. Para além disso, o SASP descrito em células senescentes *in vitro* pode ser distinto das células *in situ*²². Por último, é necessário ter em conta que o SASP é o resultado de uma transição fenotípica gradual, o que significa que pode ser modulado com o tempo²⁰.

3.1 Regulação do SASP

A regulação do SASP envolve complexos circuitos de regulação com o objetivo tanto de amplificar como também restringir o fenótipo secretório (Figura 3). O SASP é regulado tanto ao nível da transcrição como após a transcrição²³. A expressão dos fatores do SASP é regulada principalmente pelo fator de transcrição NF- κ B (fator nuclear κ B), sendo que este possui uma elevada atividade na senescência²⁴.

A interleucina 1α (IL- 1α) estimula a expressão do NF- κ B que, por sua vez, induz a expressão de IL- 1α . De um modo semelhante, o NF- κ B orchestra a transcrição dos fatores SASP e estes, por sua vez, podem amplificar a atividade e a expressão do NF- κ B como parte de um ciclo de regulação positivo²⁵.

Por outro lado, células senescentes com um elevado SASP levam ao aumento dos microRNAs miR-146a e miR-146b através do NF- κ B, e estes microRNAs reprimem o IRAK1 (um regulador do NF- κ B), restringindo assim a resposta do SASP²⁶. O objetivo deste ciclo de regulação negativo passa por restringir a secreção excessiva de moléculas que possam induzir inflamação ou prevenir a ativação da via como resultado das flutuações dos fatores de transcrição estocásticos²⁶.

O SASP é mediado tanto por mecanismos dependentes, como independentes da DDR. O elo mecanístico entre a DDR e o SASP foi recentemente elucidado, tendo sido o GATA4 (GATA binding protein 4) identificado com um regulador da senescência celular e da resposta do SASP. Níveis aumentados de GATA4 induzem o TRAF3IP2 e a IL- 1α , que por sua vez ativam o NF- κ B que induzem o SASP. Existem estímulos que induzem a produção do SASP independentemente da DDR. Por exemplo, o SASP pode ser regulado pela p38 MAPK, que consegue atuar de forma independente da DDR, através aumento da atividade do NF- κ B que induz a produção do SASP. É também importante referir que nem todas as células senescentes produzem SASP, enfatizando assim a complexidade deste processo²⁷.

Além disso, a via mTOR (proteína alvo da rapamicina nos mamíferos) encontra-se também envolvida na regulação dos fatores do SASP, principalmente após a transcrição²³. O papel da mTOR na regulação do SASP foi desvendado em dois estudos independentes que propõem dois mecanismos distintos mas complementares. O primeiro estudo mostra que a mTOR consegue promover a tradução de IL- 1α e, conseqüentemente, regular o SASP²⁸. O outro estudo demonstrou que a mTOR também consegue controlar o SASP através da regulação da tradução de MK2 (MAPKAPK2; *Mitogen Activated Protein Kinase-Activated Protein Kinase 2*). A MK2 fosforilou a proteína de ligação ao RNA ZFP36LI (ZFP36 ring finger

protein-like I), inibindo a sua capacidade de degradar os compostos resultantes da transcrição de inúmeros componentes do SASP²⁹.

Estudos recentes demonstraram que o SASP também possui a capacidade de induzir senescência nas células vizinhas de uma forma parácrina. A senescência parácrina é mediada por um complexo programa secretório controlado pela IL-1 β e pelo TGF β (*Transforming Growth Factor Beta*), que origina ROS e danos no DNA e leva, conseqüentemente, à paragem permanente do ciclo celular³⁰.

Como já foi referido, os efeitos do SASP não se encontram restritos à supressão de tumores, encontram-se também envolvidos na oncogénese³¹ e noutros processos como na cicatrização de feridas. Assim sendo, a composição do SASP é variável e dependente do tipo de célula, do estímulo de senescência, do contexto celular e da intensidade e duração do programa, podendo desde modo ter efeitos diversos no organismo³².

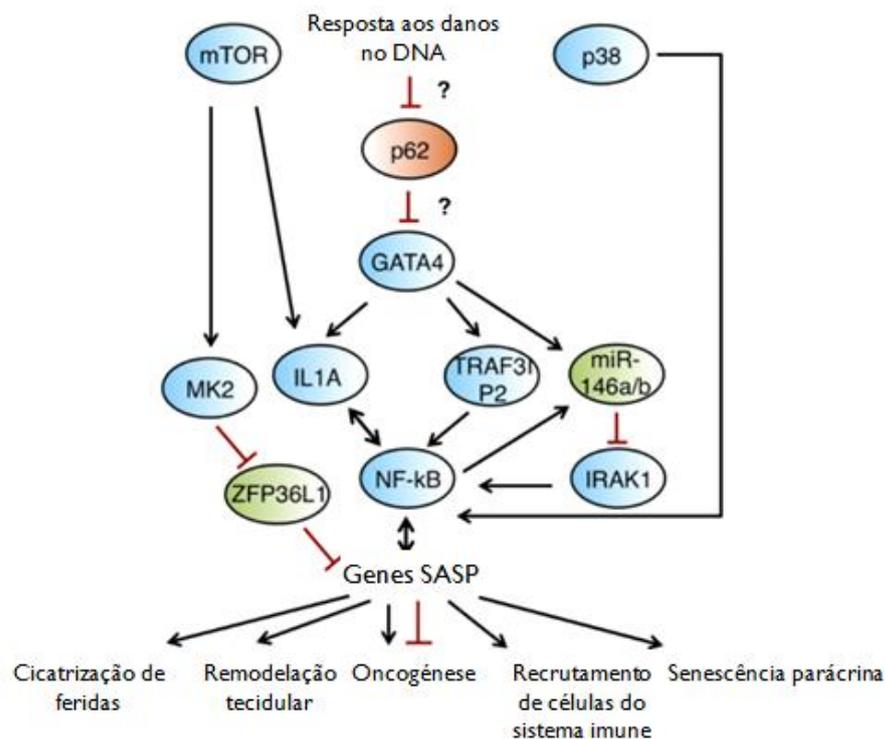


Figura 3- Regulação do Fenótipo Secretório Associado à Senescência (SASP). O SASP é regulado por mecanismos dependentes e independentes da DDR, sendo o NF-kB o principal regulador do SASP. Várias vias, indicadas na figura, permitem controlar a expressão e a ativação do NF-kB. Além disso, existem vias intrínsecas de regulação positiva como de regulação negativa que permitem, respetivamente, aumentar e diminuir a resposta do SASP. Assim, o SASP encontra-se envolvido em inúmeros processos biológicos, como a cicatrização de feridas, remodelação tecidual, oncogénese, entre outros. Adaptado da referência 33"

4. Identificação de células senescentes

As células senescentes *in vitro* possuem várias características distintivas, como o aumento do tamanho da célula, a atividade enzimática da SA- β -GAL³⁴, o aumento dos processos de sobrevivência celular de modo a resistir à apoptose³⁵ e ainda o desenvolvimento do SASP. A combinação das características supracitadas consiste no melhor método para a identificação de células senescentes, uma vez que estas podem também surgir em diferentes fases da senescência³⁴.

A identificação e o isolamento das células senescentes *in vivo* ainda constitui uma dificuldade. A identificação de marcadores característicos das células senescentes, como o aumento da atividade da SA- β -GAL e o aumento dos níveis proteicos de p16^{ink4a} e de p21 têm demonstrado eficazmente a presença destas células em tecidos envelhecidos ou patológicos³⁴. No entanto, estratégias genéticas para marcar ou eliminar células senescentes têm sido essenciais na confirmação da identificação destas células, assim como o seu papel em processos biológicos. Sistemas repórter de células senescentes em murganhos, utilizando um pequeno fragmento senescente do promotor da p16^{ink4a} (CDKN2A) de modo a conduzir a expressão da proteína verde fluorescente (GFP) no transgene (INK-ATTAC) ou 50 kilobases do mesmo promotor de modo a conduzir à expressão da proteína monomérica fluorescente vermelha (mRFP) em murganhos p16-3mr, têm sido utilizados para isolar células senescentes *in vivo* através de citometria de fluxo, confirmando que os fenótipos-chaves *in vitro* como a produção de SASP e a atividade da SA- β -GAL são conservados durante a senescência *in vivo*³⁶.

Contudo, estas abordagens de análise baseiam-se na digestão enzimática do tecido seguida pela citometria de fluxo, podendo levar à perda de células vulneráveis devido à agressividade do processo. Em alternativa, a imunocoloração não destrutiva *in situ* da mRFP, derivada de murganhos p16-3mr, permitiu a identificação de células senescentes durante a cicatrização de feridas⁵.

Contudo, apesar da atividade do promotor p16^{ink4a} ser um dos melhores marcadores de senescência disponíveis, o p16^{ink4a} é também expresso em células não senescentes e em células em paragem transitória do ciclo celular, representando desta forma uma fração desconhecida do envelhecimento tecidual³⁷.

5. Senescência no envelhecimento

Tendo como base a detecção de células com elevada atividade de SA- β -GAL e elevada expressão do principal regulador da senescência, p16^{ink4a}, já é conhecido que as células senescentes se acumulam nos tecidos envelhecidos³⁴. Contudo, a escassez destas células, a falta de especificidade dos marcadores e a falta de um bom anticorpo p16^{ink4a} nos murganhos, têm dificultado a compreensão das causas que levam à paragem do ciclo celular, à identificação das células que sofrem senescência e a sua contribuição para o envelhecimento⁶.

Dois estudos consecutivos em murganhos progeroides expressores de BubRI (proteína de checkpoint mitótico), nos quais as células senescentes positivas para o p16^{ink4a} foram marcadas forneceram o primeiro suporte direto do conceito implementado por Hayflick e Moorhead de que as células senescentes levam ao aparecimento de patologias relacionadas com o envelhecimento³⁸. Estudos com murganhos progeroides a expressar baixos níveis de proteína BubRI demonstraram que apesar de o dano que induz a senescência ser aleatório, alguns tipos celulares são mais suscetíveis que outros³⁹. Por exemplo, as células progenitoras do tecido adiposo sofrem senescência com cinéticas previsíveis³⁹. Neste mesmo modelo, as células progenitoras do músculo também sofrem senescência prematuramente, sugerindo que as células progenitoras são particularmente suscetíveis ao desenvolvimento de senescência celular num contexto de envelhecimento^{36,38}.

Num estudo, de modo a avaliar se as células senescentes estão implicadas em disfunções relacionadas com o envelhecimento e se a sua remoção é benéfica foi utilizado o biomarcador da senescência celular p16^{ink4a} para desenvolver o INK-ATTAC, um transgene suicida que permitiu a eliminação induzida de células senescentes p16^{ink4a} positivas em murganhos com a administração do fármaco AP20187. Nos animais onde as células senescentes p16^{ink4a} positivas foram eliminadas verificou-se uma minimização do processo de envelhecimento³⁸.

Apesar de bastante relevantes, estes estudos possuem a limitação que a deficiência de BubRI se tratar de um estresse não fisiológico, presente desde as fases iniciais de desenvolvimento⁶. O estado de senescência crónica no envelhecimento natural é, provavelmente, mais complexo e induzido por uma combinação de erosão dos telómeros, dano oxidativo no DNA, estresse e a acumulação gradual de formas de dano macromolecular⁴⁰.

Apesar da ligação entre a senescência celular e o envelhecimento natural em modelos *in vivo* seja ainda escassa, estudos *in vitro* sugerem dois mecanismos principais com um papel importante na disfunção tecidual induzidos pela senescência: a deterioração dos processos de manutenção dos tecidos devido ao SASP e a remoção de células reparadoras tanto estaminais como progenitoras da *pool* proliferativa através da senescência por si só. O suporte para este modelo que inclui essas duas partes, inclui a presença de fatores SASP, como as citocinas IL-6 e IL-8, que podem estimular a fibrose tecidual em determinados tecidos epiteliais através da indução da transição epitélio-mesenquimal⁴¹. A função das células estaminais pode ser afetada por funções autónomas e parácrinas das células senescentes. Os efeitos autónomos das células da senescência são mais proeminentes nas células estaminais, onde a paragem persistente do crescimento contribui para o declínio geral do potencial regenerativo dos tecidos⁴².

A função ótima das células estaminais depende do seu microambiente altamente especializado, ou nicho celular, assim sendo, o SASP pode ter efeitos deletérios nas células estaminais através da alteração do seu nicho⁴³. O SASP pode também afetar a função de células parenquimatosas e a composição dos tecidos sem influenciar as células estaminais. Alterações estruturais causadas pela secreção de metaloproteases da matriz podem provocar danos na matriz extracelular envolvente, podendo levar à perda de componentes da pele ou perda da elasticidade pulmonar⁴⁴. Finalmente, o SASP pode ainda intensificar a deterioração dos tecidos relacionada com o envelhecimento através de senescência parácrina, na qual as células senescentes espalham o fenótipo da senescência para as células saudáveis que se encontram na vizinhança através da secreção de IL-1 β , TGF β e certos ligandos de quimiocinas³⁰.

Com o decorrer do tempo, estes efeitos podem desenvolver-se e dar origem a fenótipos clássicos relacionados com a idade, levar à redução da função tecidual ou a uma diminuição da resistência ao estresse. Por este motivo, quando um tecido é influenciado pela senescência celular é mais provável tornar-se patológico⁶.

6. Estratégias terapêuticas baseadas nos mecanismos da senescência celular

Considerando que a senescência celular pode exercer tanto efeitos benéficos como prejudiciais estão a ser desenvolvidas estratégias terapêuticas pró-senescência como também anti-senescência (Figura 4)³³.

Terapias que induzam a senescência podem ser úteis no tratamento de doenças oncológicas e para processos contínuos de reparação tecidual, enquanto terapias anti-senescência poderão ser benéficas na remoção da senescência e da fibrose presente em lesões já resolvidas ou como forma de rejuvenescer o músculo envelhecido. O desafio consiste em suprimir os aspectos negativos da senescência enquanto se aumentam os positivos³³.

Em geral, a remoção de células senescentes dá origem a resultados benéficos, como a supressão de tumores, regressão de tumores, remodelação dos tecidos e desenvolvimento embrionário^{4,5}. Em oposição, a acumulação de células senescentes tende a ser associada a efeitos prejudiciais, como o cancro ou o envelhecimento⁷. A razão que determina a acumulação ou eliminação das células senescentes ainda não se encontra completamente elucidada. Uma das hipóteses depende do estímulo, do tipo de célula e do contexto celular que influenciam a resposta da senescência, podendo afetar a atividade do sistema imune. Uma outra possibilidade baseia-se na capacidade do sistema imunitário remover as células senescentes, o que pode ser influenciada pela presença de células senescentes, a sua localização e a idade do indivíduo. A compreensão dos mecanismos envolvidos na remoção das células senescentes em cada situação particular é fundamental para explorar, convenientemente, a senescência celular como fim terapêutico³³.

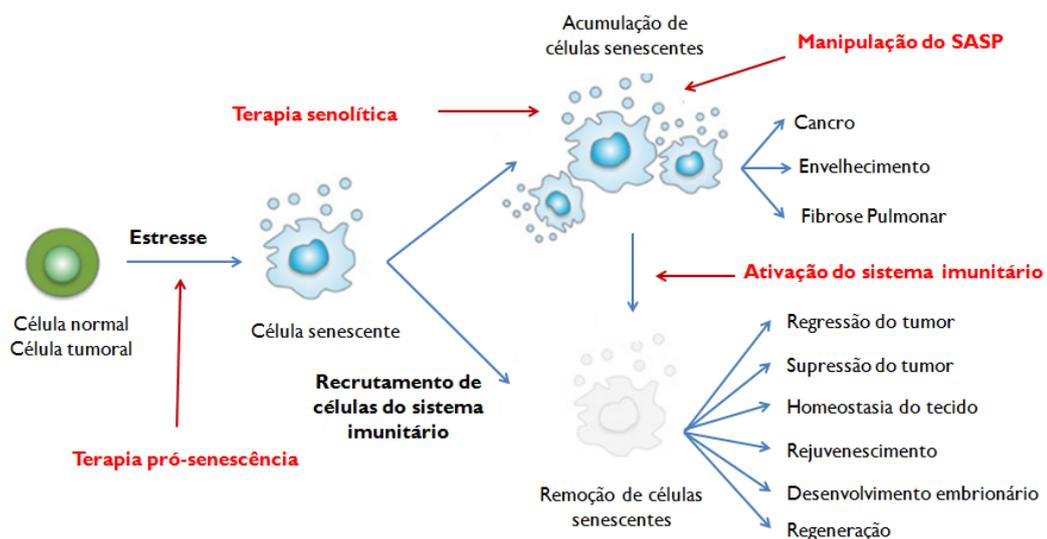


Figura 4- Estratégias terapêuticas baseadas na senescência celular. As células senescentes segregam fatores constituintes do SASP e, posteriormente, as células senescentes presentes em processos benéficos como a supressão de tumores, rejuvenescimento, desenvolvimento embrionário, entre outros são eliminadas pelo sistema imunitário. Contudo, se essas células senescentes não forem eliminadas podem acumular-se e conduzir ao envelhecimento, cancro ou outras patologias. Várias estratégias terapêuticas (a vermelho) podem ser utilizadas para aumentar os aspectos positivos da senescência celular e suprimir os negativos. Adaptado da referência 33"

6.1 Terapias baseadas na indução de senescência celular

Aumentar a senescência celular como alvo terapêutico, pode ser conseguida através da aplicação de um estresse sistémico que induza a senescência, como a radiação ionizante ou quimioterapia que provoque danos no DNA, ou através da restauração seletiva de vias danificadas de resposta ao estresse⁴⁵. Na terapêutica oncológica, os tratamentos sistémicos são direcionados às células cancerígenas uma vez que o seu envolvimento no ciclo celular as torna mais suscetíveis ao dano do que as células não divisíveis. Estes estresses prosseguem através da ativação da DDR ou através da resposta de proteínas desnaturadas⁴⁶. Um exemplo no qual a senescência constitui um componente terapêutico essencial, consiste na terapia com trióxido de arsénio e ácido retinóico para o tratamento da leucemia promielocítica aguda, através do bloqueio de uma proteína de fusão oncogénica e da ativação da via pró senescente, a via p53⁴⁷. Os tumores sólidos podem também beneficiar de terapias com senescência induzida, nas quais a inativação de oncogenes cruciais ou a restauração das vias de supressão de tumores permitem que as células cancerígenas respondam normalmente ao dano intrínseco⁶.

Contudo, a indução da senescência pode levar à acumulação ou à persistência das células senescentes, podendo dar origem a danos ou ao comprometimento dos tecidos circundantes através do SASP, o que pode explicar a razão pelas quais os efeitos secundários das terapêuticas oncológicas perduram durante muito tempo. Assim sendo, a combinação de terapias pró-senescentes com intervenções que levassem à remoção das células senescentes poderá vir a ser benéfica em doentes oncológicos, tanto a curto como a longo prazo⁴⁶.

6.2 Remoção de células senescentes por ativação do sistema imunitário

Dado que a acumulação de células senescentes é, geralmente, prejudicial, são necessárias estratégias para remover estas células nos casos em que estas não são removidas naturalmente. A remoção das células senescentes *in vivo* é também crucial para prevenir a iniciação de tumores. Uma destas estratégias consiste na ativação do sistema imunitário³³.

Num modelo de fígado de murganho cuja senescência foi induzida através do oncogene Nrasg12V, as células senescentes pré-malignas foram encontradas rodeadas de várias células do sistema imunitário e foram retiradas através da infiltração de monócitos e macrófagos. Curiosamente, a eliminação das células senescentes através das células do sistema imunitário inato necessitaram da resposta celular CD4+TH1. Para além disso, o direcionamento das células senescentes ficou comprometido em murganhos imunodeficientes com falta de células NK e macrófagos, levando esta diminuição na remoção

das células senescentes ao desenvolvimento de tumores hepáticos, indicando que a eliminação de células senescentes é fulcral na função supressora de tumores das células senescentes *in vivo*⁴⁸.

No caso de senescência em compartimentos específicos do organismo, a entrega de fármacos diretamente no local da patologia poderia evitar alguns efeitos secundários. Anticorpos contra antígenos de superfície específicos da senescência, como os CD44 no endotélio senescente, poderiam ser utilizados para direcionar células T citotóxicas para eliminar ou para entregar nanopartículas citotóxicas⁴⁹. Uma possibilidade baseada em sucessos recentes na eliminação de células cancerígenas, consiste na utilização de antígenos de células senescentes para aumentar as células T *in vitro* equipadas com recetores de antígenos quiméricos (CAR) contra antígenos específicos de superfície de células senescentes para infusão⁵⁰. Estas células CAR têm surgido como uma terapia eficiente contra o cancro e podem, eventualmente, ter um papel na remoção de células senescentes, assim que a sua segurança seja demonstrada⁵⁰.

6.3 Estratégias terapêuticas baseadas na inibição do SASP

Com o aumento do conhecimento referente às vias moleculares que regulam o SASP torna-se possível manipular os efeitos parácrinos da senescência celular²³. Por exemplo, a inibição farmacológica ou génica da ATM, p38MAPK, mTOR²⁹ ou NK-kB²⁴ é suficiente para eliminar os efeitos nefastos da senescência celular. Contudo, estas vias não são todas equivalentes no que diz respeito ao seu potencial clínico. Enquanto a ATM surge como um potencial alvo *in vitro*, o papel crítico da DDR na prevenção de mutações e o subsequente início da supressão de tumores através da paragem do ciclo celular associada à senescência diminuem a sua utilidade clínica como alvo *in vivo*²³.

Como alternativa, um aspeto diferente da DDR especificamente orientado para subcomponentes da maquinaria de reparação do DNA pode constituir um potencial alvo. Inibidores da PARP-1 (*Poli(ADP-Ribose)Polimerase-1*) têm sido explorados clinicamente como uma terapia oncológica sintética letal, sugerindo que para além de impedir a capacidade de reparação de DNA das células cancerígenas, estes inibidores podem também ser utilizados na manipulação do SASP em resposta à terapia de indução de danos no DNA⁵¹. De entre os inibidores testados para manipular o SASP, a rapamicina tem-se demonstrado promissora, uma vez que é relativamente bem tolerada em humanos⁵². Como potenciais inibidores indiretos do programa de transcrição do SASP, a metformina e os glucocorticoides têm

demonstrado atividade no bloqueio do NF- κ B constituindo novas vias a explorar como opções terapêuticas através do direcionamento do SASP⁵³.

Tornar a inibição do SASP numa terapia viável requer a investigação de aspetos específicos da senescência sobre a exocitose, de forma a poder distinguir o SASP de outros tipos mais benéficos de inflamação. É também possível que o bloqueio do SASP por completo não seja necessário e que seja apenas preciso remover alguns fatores do SASP específicos da senescência de modo a obter um benefício terapêutico⁶.

6.4 Estratégias terapêuticas baseadas na eliminação de células senescentes - Senoterapia

A compreensão dos estímulos e das vias de indução e manutenção da senescência, permite desenvolver estratégias para eliminar células senescentes de uma forma seletiva. Esta estratégia terapêutica, que por enquanto ainda não foi testada em humanos, denomina-se senoterapia⁵⁴.

Em murganhos, a senoterapia demonstrou-se efetiva em modelos de envelhecimento acelerado e também durante o envelhecimento cronológico normal. A senoterapia prolongou a longevidade, rejuvenesceu as células progenitoras do músculo e da pele e também a função da medula óssea, melhorou a função vasomotora e diminuiu a progressão da aterosclerose⁵⁵. Embora os estudos iniciais utilizassem abordagens genéticas para a eliminação de células senescentes, abordagens recentes demonstraram efeitos semelhantes com a utilização de fármacos senolíticos⁵⁴.

6.4.1 Eliminação seletiva de células senescentes por terapia génica

No primeiro estudo de investigação sobre a eliminação génica de células senescentes, já referido anteriormente, *Baker* e os seus colaboradores, utilizaram o promotor p16^{ink4a} para induzir a expressão de um transgene semelhante à caspase que codifica uma proteína que leva à apoptose, sendo esta ativada por um pequeno ligando: o AP20187³⁶. Ao utilizar esta estratégia com o transgene INK-ATTAC em murganhos progeroides *BubRI*, demonstraram que a eliminação das células expressoras de p16^{ink4a} atenuou a progressão das disfunções relacionadas com o envelhecimento no músculo esquelético e no tecido adiposo³⁶. Este estudo foi importantíssimo, uma vez que permitiu demonstrar pela primeira vez que a eliminação seletiva de células senescentes leva a um atraso e à reversão das características do envelhecimento⁵⁴.

Em estudos subsequentes nos quais foi utilizado o mesmo transgene INK-ATTAC para eliminar as células expressoras de p16^{ink4a} em murganhos normais durante o envelhecimento fisiológico, administraram AP20187 duas vezes por semana em murganhos com mais de 12 meses até ao final das suas vidas e não só se verificou um melhoramento substancial no fenótipo de envelhecimento do tecido adiposo, coração e rim, como também se verificou um atraso na oncogénese e um aumento de 30% no tempo de vida dos animais⁵⁶. Conjuntamente, estes estudos reforçam a importância do papel das células senescentes no envelhecimento e diferentes patologias relacionadas com o envelhecimento. No anexo I, encontra-se uma sinopse das abordagens genéticas para a eliminação seletiva de células senescentes.

6.4.2 Eliminação seletiva de células senescentes através de fármacos senolíticos

Por razões de segurança, é pouco provável que a eliminação de células senescentes por eliminação genética seja utilizada como terapia em humanos proximamente. Assim sendo, surge a necessidade de uma estratégia farmacológica alternativa.

A maior parte dos estudos nesta área foi realizada induzindo a apoptose das células senescentes. De um modo semelhante às células cancerígenas, as células senescentes são resistentes à apoptose uma vez que regulam os genes anti-apoptóticos conferindo-lhes uma elevada capacidade de sobrevivência⁵⁷. Os membros da família das proteínas Bcl-2, em particular as proteínas Bcl-W e Bcl-XL, são fulcrais para esta autoproteção. Por esta razão, inibidores potentes e altamente seletivos para as proteínas da família Bcl-2 têm sido desenvolvidos para terapêuticas oncológicas⁵⁸. Os compostos mais promissores promovem a apoptose mitocondrial através da mimetização da função das proteínas BH3. ABT-737, o primeiro composto mais amplamente utilizado como mimético da BH3, inativa a Bcl-2, a Bcl-XL e a Bcl-W. Tanto *in vitro* como *in vivo*, o composto ABT-737 e o seu sucessor oralmente disponível ABT-263 (navitoclax) possuem o potencial de aumentar os efeitos dos sinais da apoptose e eliminar as células cancerígenas e levar, conseqüentemente, à redução do tumor⁵⁸. Com base no acima referido, miméticos da BH3 também têm sido estudados como terapias anti-senescência e demonstraram-se efetivos na eliminação de células senescentes tanto *in vivo* como *in vitro*. Tratamento com ABT-737 num murganho modelo de danos no pulmão induzidos por radiação, demonstrou um aumento da clivagem da caspase-3 e uma diminuição acentuada de células senescentes nos pulmões danificados, sugerindo uma eficiente eliminação de células senescente no pulmão por apoptose⁵⁹.

Tendo por base a fundamentação de que as células senescentes dependem mais de mecanismos de defesa anti-apoptose do que as células não senescentes, outros compostos senolíticos têm sido identificados através da análise preditiva das vias de sinalização⁶⁰. Em murganhos progeroides *Ercc1(-/Δ)*, a coadministração de dasatinib, um inibidor da tirosina cinase, com a quercetina reduziu a senescência celular, melhorou a função cardíaca e a reatividade carótida vascular. Para além disso, atrasou a osteoporose e a perda de proteoglicanos do disco intervertebral nesses murganhos progeroides⁶¹.

Contudo, é necessário enfatizar que nem todos os compostos senolíticos são anticancerígenos e vice-versa. Mesmo dentro dos compostos senolíticos, estes apresentam respostas distintas consoante o tipo celular. Por exemplo, o dasatinib é mais eficaz na eliminação de pré adipócitos senescentes do que células endoteliais do cordão umbilical, ao passo que a quercetina é mais eficaz na eliminação das células senescentes do cordão umbilical do que os adipócitos senescentes⁶¹.

Estes estudos sugerem que a eliminação seletiva de células senescentes através de vários fármacos senolíticos é viável e pode ser utilizada como uma abordagem inovadora para aliviar os sintomas do envelhecimento. No anexo 2, encontra-se uma sinopse das abordagens farmacológicas para a eliminação de células senescentes.

7. Senescência celular na osteoartrite

A osteoartrite (OA) é uma doença crónica caracterizada pela remodelação progressiva do tecido e perda da função articular, sendo a doença mais prevalente das articulações sinoviais, tendo o envelhecimento como fator de risco principal⁶². O perfil inflamatório e os mediadores catabólicos presentes na patogénese da OA são bastante semelhantes ao perfil secretório observado nas células senescentes⁶³.

Durante a OA, os condrócitos exibem níveis aumentados de vários marcadores de senescência celular, como o aumento da atividade da β -galactosidade, erosão dos telómeros, resposta de dano no DNA e acumulação de p16^{ink4a}, como se mostra na figura 5. Isto sugere a hipótese de que as células senescentes presentes no tecido articular podem desempenhar um papel patológico na origem da OA⁶⁴.

Recentemente foram identificadas células senescentes no microambiente ósseo. Comparando a presença de senescência e de marcadores do SASP em murganhos jovens (6 meses) face a murganhos velhos (24 meses), verificou-se que os osteoblastos e os osteócitos presentes nos animais envelhecidos apresentaram uma expressão aumentada de p16^{ink4a}, assim como um aumento de osteócitos senescentes⁶⁵. Isto sugere que a perda óssea relacionada com o envelhecimento pode ser, em parte, causada por senescência celular dos osteócitos, uma vez que os osteócitos possuem um papel fulcral na remodelação óssea⁶⁶.

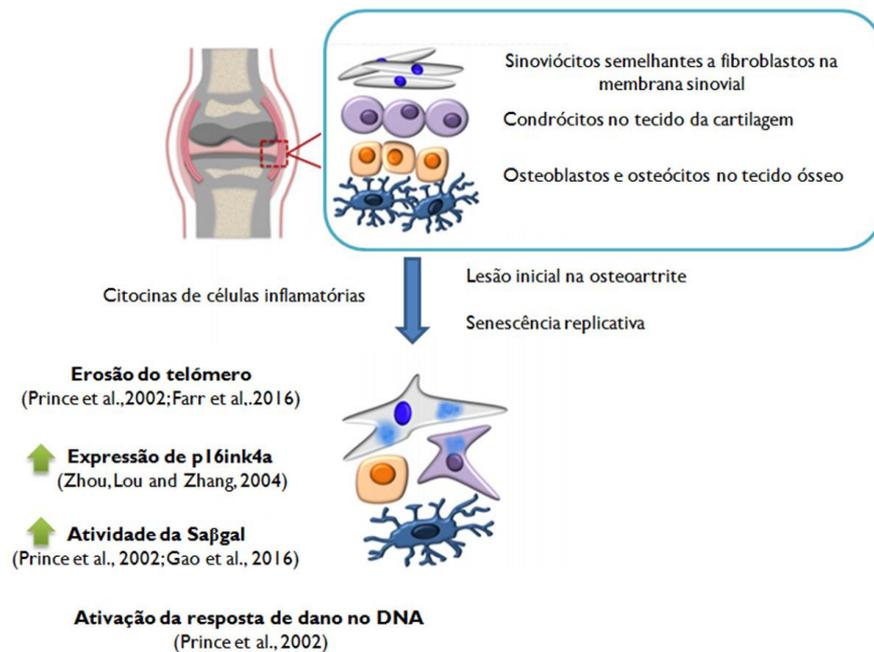


Figura 5- Comparação das diferentes características observadas nos tipos de células encontradas nas articulações de indivíduos saudáveis e em indivíduos com osteoartrite. Estudos nos quais foram isoladas populações enriquecidas com células ósseas demonstraram que com a progressão da lesão na osteoartrite, vários tipos celulares presentes no microambiente ósseo (sinoviócitos, condrócitos, osteoblastos e osteócitos) se tornam senescentes exibindo várias características da senescência celular como a erosão dos telômeros, aumento da expressão de p16^{ink4a}, aumento da atividade da SA-β-Gal e ativação da resposta de dano no DNA. Adaptado da referência 66

As células senescentes possuem a capacidade de atuar de forma sinérgica com a inflamação já existente no microambiente da articulação na OA, levando a um aumento de células senescentes e de dano no tecido, exacerbando e acelerando a destruição da articulação⁶⁶.

Na OA, os condrócitos ficam mais ativos e expressam uma variedade de marcadores associados à senescência⁶⁴. O mecanismo pelo qual a senescência dos condrócitos e de outras células como os fibroblastos sinoviais, osteoblastos e osteócitos contribui para a OA

ainda não se encontra totalmente elucidado, apesar de ser amplamente reconhecido que a acumulação de condrócitos senescentes na articulação prejudica a integridade da cartilagem⁶⁴. Condrócitos ativos segregam uma mistura de metaloproteases da matriz que levam à degradação da cartilagem, contribuindo para o desenvolvimento e progressão da OA⁶⁴.

O estudo já referido anteriormente demonstrou a presença de osteoblastos e osteócitos senescentes no microambiente do osso de murganhos envelhecidos, sugerindo o potencial de direcionar esses tipos de células de modo a poder atrasar ou mesmo prevenir a perda óssea relacionada com o envelhecimento⁶⁵.

Estudos recentes demonstraram inúmeras características em comum entre a cartilagem na OA e o tecido pré neoplásico, sendo a senescência celular a característica mais prevalente⁶⁷. Este dado inspirou os investigadores a explorar o potencial do uso de tratamentos oncológicos com o intuito de retardar ou prevenir o desenvolvimento ou a progressão da OA. Se a combinação de dasatinib e quercetina é eficaz na eliminação de células senescentes, isto pode constituir uma estratégia terapêutica extremamente apelativa para o tratamento da OA⁶⁶.

Apesar da OA, ao contrário da osteoporose, não envolver a perda mas sim o aumento local da síntese óssea, foi relatado que, experimentalmente, o fármaco alendronato melhorou a progressão da OA. Isto sugere a possibilidade de que os fármacos senolíticos também possam ter valor terapêutico em ambas as doenças, prevenindo o metabolismo ósseo aberrante através da redução da sinalização da via inflamatória⁶⁸.

Concluindo, a obtenção de conhecimentos mais aprofundados dos mecanismos moleculares através dos quais a senescência sustenta a patogénese na OA poderia abrir portas para novas e inovadoras abordagens terapêuticas.

Conclusão

Apesar de inicialmente a senescência celular ter sido definida como um programa celular autônomo supressor de tumores, atualmente, é amplamente reconhecido que a senescência celular está envolvida em inúmeros processos biológicos, onde pode desempenhar um papel benéfico como também prejudicial.

A investigação relativa aos mecanismos moleculares e efeitos da senescência tem contribuído notavelmente para a compreensão do papel deste processo no envelhecimento humano e nas doenças relacionadas com o envelhecimento.

Tendo presente a dicotomia dos efeitos da senescência celular surge a possibilidade de explorar inúmeras estratégias terapêuticas, no sentido de induzir a senescência de modo a poder usufruir da sua ação supressora de tumores, como estratégias que eliminem as células senescentes ou atenuem os seus efeitos, de modo a contribuir para a prevenção ou o retardamento da progressão de doenças relacionadas com o envelhecimento.

Contudo, apesar de existirem abordagens terapêuticas promissoras é necessário dar continuidade à investigação nesta área, uma vez que existem inúmeros aspetos mecanísticos e funcionais da senescência celular ainda não clarificados. Uma melhor compreensão dos mecanismos associados à senescência e da repercussão dos seus efeitos *in vivo* é imperativa para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

Futuramente, caso as terapêuticas baseadas na senescência celular demonstrem segurança e eficácia em organismos humanos, constituirá, indubitavelmente, um enorme avanço terapêutico que permitirá melhorar as condições de vida e a longevidade tanto dos doentes oncológicos como também dos doentes com patologias relacionadas com o envelhecimento.

Referências Bibliográficas

1. DEURSEN, J. M. Van. - The role of senescent cells in ageing. **Nature**, 509 (2014) 439–446.
2. HAYFLICK, L.; MOORHEAD, P. S. - The serial cultivation of human diploid cell strains. **Experimental Cell Research** 25 (1961) 585–621.
3. BODNAR, A. G. et al. - Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. **Science** 279 (1998) 349–352.
4. STORER, M., MAS, A., ROBERT-MORENO, A., PECORARO, M., ORTELLS, M. C., GIACOMO, V. DI, KEYES, W. M. - Senescence Is a Developmental Mechanism that Contributes to Embryonic Growth and Patterning. **Cell**, 155(5) (2013) 1119–1130.
5. DEMARIA, M., OHTANI, N., YOUSSEF, S. A., RODIER, F., TOUSSAINT, W., MITCHELL, J. R., DOLLE, M. E. T. - An Essential Role for Senescent Cells in Optimal Wound Healing through Secretion of PDGF-AA, **Developmental Cell** (2014) 1–12.
6. CHILDS, B. G., DURIK, M., BAKER, D. J., & DEURSEN, J. M. VAN. - Cellular senescence in aging and age-related disease : from mechanisms to therapy, **Nature Medicine** 21(12) (2015) 1424–1435.
7. FINKEL, T., SERRANO, M., & BLASCO, M. A. - The common biology of cancer and ageing, **Nature** 448 (2007).
8. JUN, J., & LAU, L. F. - The matricellular protein CCN1 induces fibroblast senescence and restricts fibrosis in cutaneous wound healing. **Nature Cell Biol** 12(7) (2010).
9. KRIZHANOVSKY, V., YON, M., DICKINS, R. A., HEARN, S., SIMON, J., MIETHING, C., LOWE, S. W. - Senescence of Activated Stellate Cells Limits Liver Fibrosis, **Cell**, 15, (2008).
10. RAJAGOPALAN, S., & LONG, E. O. - Cellular senescence induced by CD158d reprograms natural killer cells to promote vascular remodeling. **Proc. Natl Acad. Sci. USA**, 109(50) (2012).
11. CAN, M., MUN, D., MURILLO-CUESTA, S., RODRI, A., VARELA-NIETO, I., RUBERTE, J., & COLLADO, M. - Programmed Cell Senescence during Mammalian Embryonic Development. **Cell**. 155 (2011) 1104–1118.
12. NIKOLICH-ŽUGICH, J. - Ageing and life-long maintenance of T - cell subsets in the face of latent persistent infections, **Nature Rev.** 8 (2008) 512–522.
13. LE, O. N. L., RODIER, F., FONTAINE, F., COPPE, J., CAMPISI, J., KOKTA, V., BEAUSE, C. M. - Ionizing radiation-induced long-term expression of senescence markers in mice is independent of p53 and immune status. **Aging Cell**, (2010) 398–409.
14. VARGAS, J., FELTES, B. C., POLONI, J. D. F., LENZ, G., & BONATTO, D. - Senescence; an endogenous anticancer mechanism, **Frontiers in Bioscience** 1 (2012) 2616–2643.
15. SHAY, J. W., & WRIGHT, W. E. - Hallmarks of telomeres in ageing research. **Journal of Pathology** (2007) 114–123.
16. SEDELNIKOVA, O. A., HORIKAWA, I., ZIMONJIC, D. B., POPESCU, N. C., BONNER, W. M., & BARRETT, J. C. - Senescing human cells and ageing mice accumulate DNA lesions with unreparable double-strand breaks. **Nature Cell Biology**, 6(2) (2004) 168–171.

17. JURK, D., WANG, C., MIWA, S., MADDICK, M., KOROLCHUK, V., TSOLOU, A., ZGLINICKI, T. VON. - Postmitotic neurons develop a p21-dependent senescence-like phenotype driven by a DNA damage response, **Aging Cell**, (2012) 1–9.
18. TAKAHASHI, A., OHTANI, N., YAMAKOSHI, K., IIDA, S., TAHARA, H., NAKAYAMA, K., HARA, E. - Mitogenic signalling and the p16 INK4a – Rb pathway cooperate to enforce irreversible cellular senescence. **Nature Cell Biology**, 8(11) (2006).
19. CIPRIANO, R., KAN, C. E., GRAHAM, J., DANIELPOUR, D., STAMPFER, M., & JACKSON, M. W. - TGF- β signaling engages an ATM-CHK2-p53 – independent RAS-induced senescence and prevents malignant transformation in human mammary epithelial cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 108(21) (2011).
20. COPP, J., DESPREZ, P., KRTOLICA, A., & CAMPISI, J. - The Senescence-Associated Secretory Phenotype: The Dark Side of Tumor Suppression. **The annual review of pathology**, 5 (2010) 99–118.
21. TOUTFAIRE, M., BAUWENS, E., & DEBACQ-CHAINIAUX, F. - The impact of cellular senescence in skin ageing: A notion of mosaic and therapeutic strategies. **Biochemical Pharmacology** (2017).
22. LUPA, D. M. W., KALFALAH, F., SAFFERLING, K., BOUKAMP, P., POSCHMANN, G., VOLPI, E., KRUTMANN, J. - Characterization of Skin Aging – Associated Secreted Proteins (SAASP) Produced by Dermal Fibroblasts Isolated from Intrinsically Aged Human Skin. **Journal of Investigative Dermatology**, (2015) 21–15.
23. MALAQUIN, N., MARTINEZ, A., & RODIER, F. - Keeping the senescence secretome under control: Molecular reins on the senescence-associated secretory phenotype. **Experimental Gerontology**, 82 (2016) 39–49.
24. CHIEN, Y., SCUOPPO, C., WANG, X., FANG, X., BALGLEY, B., BOLDEN, J. E., LOWE, S. W. - Control of the senescence-associated secretory phenotype by NF- κ B promotes senescence and enhances chemosensitivity. **Genes & Development**, (2011) 2125–2136.
25. ORJALO, A. V, BHAUMIK, D., GENGLER, B. K., SCOTT, G. K., & CAMPISI, J. - Cell surface-bound IL-1 as an upstream regulator of the senescence-associated IL-6 / IL-8 cytokine network, **Cell Biology**, 106(40) (2009) 17031–17036.
26. SCOTT, G. K., SCHOKRPUR, S., PATIL, C. K., ORJALO, A. V, LITHGOW, G. J., & CAMPISI, J. - MicroRNAs miR - 146a / b negatively modulate the senescence - associated inflammatory mediators IL - 6 and IL - 8, **Aging**, 1(4) (2009) 402–411.
27. KANG, C., XU, Q., MARTIN, T. D., LI, M. Z., DEMARIA, M., ARON, L., ELLEDGE, S. J. - The DNA damage response induces inflammation and senescence by inhibiting autophagy of GATA4, **Aging**, 349 (2015) 6255.
28. LABERGE, R., SUN, Y., ORJALO, A. V, Patil, C. K., FREUND, A., ZHOU, L., CAMPISI, J. - mTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation, **Nature cell biology** (2015).
29. HERRANZ, N., GALLAGE, S., MELLONE, M., WUESTEFELD, T., KLOTZ, S., HANLEY, C. J., GIL, J. - mTOR regulates MAPKAPK2 translation to control the senescence-associated secretory phenotype, **Nature cell biology** (2015).

30. HUBACKOVA, S., KREJCIKOVA, K., BARTEK, J., & HODNY, Z. - IL1 - and TGF β - Nox4 signaling, oxidative stress and DNA damage response are shared features of replicative, oncogene - induced, and drug - induced paracrine “Bystander senescence” **Aging**, 4(12) (2012) 932–951.
31. DESPREZ, P., & CAMPISI, J. - Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: A link between cancer and aging, **Cell Biology** 98(21) (2001).
32. TCHKONIA, T., ZHU, Y., DEURSEN, J. VAN, CAMPISI, J., & KIRKLAND, J. L - Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities, **The Journal of Clinical Investigation** 123(3) (2013).
33. LUJAMBIO, A. - To clear, or not to clear (senescent cells)? That is the question. **Wiley Periodicals** (2016).
34. DIMRI, G. P., LEET, X., BASILE, G., ACOSTA, M., SCORRT, G., ROSKELLEY, C., CAMPISI, J. - A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo, **Cell Biology**, 92 (1995) 9363–9367.
35. HAMPEL, B., WAGNER, M., TEIS, D., ZWERSCHKE, W., HUBER, L. A., & JANSEN-DÜRR, P. - Apoptosis resistance of senescent human fibroblasts is correlated with the absence of nuclear IGFBP-3, **Aging Cell**, (2005) 325–330.
36. BAKER, D. J., WIJSHAKE, T., TCHKONIA, T., LEBRASSEUR, N. K., CHILDS, B. G., SLUIS, B. VAN DE, DEURSEN, J. M. VAN. - Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. **Nature**, 479(7372) (2011) 232–236.
37. KARAMAN, M. W., HERRGARD, S., TREIBER, D. K., GALLANT, P., ATTERIDGE, C. E., CAMPBELL, B. T., ZARRINKAR, P. P. - A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. **Nature Biotechnology** 26(1) (2008) 127–132.
38. BAKER, D. J., PEREZ-TERZIC, C., JIN, F., PITEL, K., NIEDERLÄNDER, N. J., JEGANATHAN, K., DEURSEN, J. M. VAN. - Opposing roles for p16 Ink4a and p19 Arf in senescence and ageing caused by BubR1 insufficiency, **Nature cell biology**, 10(7) (2008).
39. BAKER, D. J., JEGANATHAN, K. B., CAMERON, J. D., THOMPSON, M., JUNEJA, S., KOPECKA, A., DEURSEN, J. M. VAN. - BubR1 insufficiency causes early onset of aging-associated phenotypes and infertility in mice, **Nature genetics**, 36(7) (2004) 744–749.
40. KASZUBOWSKA, L. - Telomere shortening and ageing of the immune system. **J. Physiol. Pharmacol.** 59 (suppl. 9) (2008) 169–186.
41. STARR, M. E., SAITO, M., EVERS, B. M., & SAITO, H. - Age-Associated Increase in Cytokine Production During Systemic Inflammation - II: The Role of IL-1 β in Age-Dependent IL-6 Upregulation in Adipose Tissue, **Journal of Gerontology: Biological Sciences**, (2014) 1–8.
42. BERNET, J.D. - p38 MAPK signaling underlies a cell-autonomous loss of stem cell self-renewal in skeletal muscle of aged mice. **Nature Medicine** 20 (2014) 265–271.
43. JANG, Y. C., SINHA, M., CERLETTI, M., ANG, Y. C. J., INHA, M. S., ERLETTI, M. C., AGERS, A. J. W. - Skeletal Muscle Stem Cells: Effects of Aging and Metabolism on Muscle Regenerative Function, **Cold Spring Harbor Laboratory Press** (2011) 101–111.

44. LIU, D., & HORNSBY, P. J. - Senescent Human Fibroblasts Increase the Early Growth of Xenograft Tumors via Matrix Metalloproteinase Secretion. **American Association for Cancer Research** (7) (2007) 3117–3127.
45. SABIN, R. J., & ANDERSON, R. M. - Cellular Senescence - its role in cancer and the response to ionizing radiation. **Genome Integrity** (2011) 1–9.
46. YU, Y., MILANOVIC, M., BEUSTER, G., ZASADA, C., DA, J. H. M., LISEC, J., SCHMITT, C. A. - Synthetic lethal metabolic targeting of cellular senescence in cancer therapy. **Nature** 501 (2013) 421–425.
47. ABLAIN, J., RICE, K., SOILIH, H., REYNIES, A. DE, MINUCCI, S., & THÉ, H. DE. -Activation of a promyelocytic leukemia – tumor protein 53 axis underlies acute promyelocytic leukemia cure. **Nature Medicine**, 20(2) (2014).
48. KANG, T., YEVS, T., WOLLER, N., HOENICKE, L., WUESTEFELD, T., DAUCH, D., ZENDER, L. - Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development Tae-Won. **Nature**, 479(7374) (2011) 547–551.
49. MUN, G. I., & BOO, Y. C. - Identification of CD44 as a senescence-induced cell adhesion gene responsible for the enhanced monocyte recruitment to senescent endothelial cells, **American Physiological Society** (2010).
50. APLENC, R., PH, D., PORTER, D. L., RHEINGOLD, S. R., TEACHEY, D. T., CHEW, A., JUNE, C. H. - Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells for Acute Lymphoid Leukemia. **The new england journal of medicine** (2013).
51. FENG, F. Y., BONO, J. S. DE, RUBIN, M. A., & KNUDSEN, K. E. - Perspective Chromatin to Clinic: The Molecular Rationale for PARP1 Inhibitor Function. **Molecular Cell**, 58(6) (2015) 925–934.
52. SETO, B. - Rapamycin and mTOR: a serendipitous discovery and implications for breast cancer. **Clin. Transl. Med.** 1(2012) 29.
53. POLLAK, M.N. - Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of the beginning. **Cancer Discovery**. 2 (2012) 778–790.
54. SCHMITT, R. - Senotherapy: growing old and staying young?, **European Journal of Physiology** (2017).
55. CHILDS BG, BAKER DJ, WIJSHAKE T, CONOVER CA, CAMPISI J, VAN DEURSEN JM - Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. **Science** 354 (2016) 472–477.
56. BAKER, D. J., CHILDS, B. G., DURIK, M., WIJERS, M. E., SIEBEN, C. J., ZHONG, J., DEURSEN, J. M. VAN. - Naturally occurring p16Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan. **Nature** 530 (7589) (2016) 184–189.
57. CAMPISI, J. - Cellular senescence: when bad things happen to good cells. **Nature Publishing Group**, 8 (2007) 729–740.
58. CROCE, C. M., & REED, J. C. - Finally, An Apoptosis-Targeting Therapeutic for Cancer, **American Association for Cancer Research**, (2016) 1–7.

59. YOSEF, R., PILPEL, N., TOKARSKY-AMIEL, R., BIRAN, A., OVADYA, Y., COHEN, S., KRIZHANOVSKY, V. - Directed elimination of senescent cells by inhibition of BCL-W and BCL-XL. **Nature Communications**, 7 (2016) 1–11.
60. MALAVOLTA, M. PIERPAOLI, E. GIACCONI, R. COSTARELLI, L. PIACENZA, F. BASSO, A. CARDELLI, M. PROVINCIALI, M. - Pleiotropic effects of tocotrienols and quercetin on cellular senescence: Introducing the perspective of Senolytic effects of phytochemicals. **Curr Drug Targets**, 17 (2016) 447–459.
61. ZHU, Y., TCHKONIA, T., PIRTSKHALAVA, T., GOWER, A. C., DING, H., GIORGADZE, N., KIRKLAND, J. L. - The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. **Aging Cell**, (2015) 644–658.
62. CROSS, M., SMITH, E., HOY, D., NOLTE, S., ACKERMAN, I., FRANSEN, M., MARCH, L. - The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. **Clinical and Epidemiological Research**, (2014) 1323–1330.
63. PHILIPOT, D., GUÉRIT, D., PLATANO, D., CHUCHANA, P., OLIVOTTO, E., ESPINOZA, F., BRONDELLO, J. - p16 INK4a and its regulator miR-24 link senescence and chondrocyte terminal differentiation-associated matrix remodeling in osteoarthritis. **Arthritis Research & Therapy**, (2014) 1–12.
64. PRICE, J. S., WATERS, J. G., DARRAH, C., PENNINGTON, C., EDWARDS, D. R., SIMON, T., & CLARK, I. M. - The role of chondrocyte senescence in osteoarthritis, **Aging Cell**, 44 (2002) 57–65.
65. FARR, J. N., PH, D., FRASER, D. G., PH, D., WANG, H., PH, D., KHOSLA, S. - Identification of Senescent Cells in the Bone Microenvironment. **Journal of Bone and Mineral Research**, (2016) 1–27.
66. MCCULLOCH, K., & LITHERLAND, G. J. - Cellular senescence in osteoarthritis pathology. **Aging Cell**, (2017) 210–218.
67. BRONDELLO, J., PHILIPOT, D., DJOUAD, F., JORGENSEN, C., & NOËL, D. - Cellular Senescence is a Common Characteristic Shared by Preneoplastic and Osteo-Arthritic Tissue. **The Open Rheumatology Journal**, (2010) 10–14.
68. HAYAMI, T., PICKARSKI, M., WESOLOWSKI, G. A., MCLANE, J., BONE, A., DESTEFANO, J., DUONG, L. T. - The Role of Subchondral Bone Remodeling in Osteoarthritis Reduction of Cartilage Degeneration and Prevention of Osteophyte Formation by Alendronate in the Rat Anterior Cruciate Ligament Transection Model, **American College of Rheumatology**, 50(4) (2004) 1193–1206.

Anexos

Tabela 1- Sinopse das abordagens genéticas para a eliminação de células senescentes. Adaptado da referência 54

Murganho	Transgene	Promotor	Composto eliminado	Resultado	Referência
INK-ATTAC	FKBP-Casp8	CDKN2A	AP20187	Atraso no início do envelhecimento acelerado em murganhos BubR1	Baker DJ et al. Nature 2011
p16-3MR	Virus Herpes simplex I timidina cinase (HSV1-TK)	CDKN2A	Ganciclovir	Atraso na cicatrização de feridas cutâneas	Demaria M et al. Dev Cell 2014
NK-ATTAC	FKBP-Casp8	CDKN2A	AP20187	Perda de gordura e aumento da expressão do fator de transcrição adipogênico	Xu M et al. Elife 2015
ARF-DTR	Recetor da Toxina Diftérica (DTR)	CDKN2A	Toxina diftérica	Recuperação da função pulmonar em murganhos com 12 meses de idade	HashimotoMet al. JCI insight 2016
INK-ATTAC	FKBP-Casp8	CDKN2A	AP20187	Aumento de 35% do tempo de vida, oncogênese retardada, atenuação da disfunção renal e cardíaca relacionada com o envelhecimento	Baker DJ et al. Nature 2016
INK-ATTAC	FKBP-Casp8	CDKN2A	AP20187	Melhoramento da função vasomotora	Roos CM et al. Aging Cell 2016
p16-3MR	HSV1-TK	CDKN2A	Ganciclovir	Clonogenicidade melhorada	Chan J et al. Nat Med 2016
p16-3MR	HSV1-TK	CDKN2A	Ganciclovir	Diminuição da formação de lesão aterosclerótica	Childs BG et al. Science 2016
NK-ATTAC	FKBP-Casp8	CDKN2A	AP20187	Diminuição da formação de lesão aterosclerótica	Childs BG et al. Science 2016
INK-nitroreductase (NTR)	FKBP-Casp8	CDKN2A	Metronidazol	Diminuição da formação de lesão aterosclerótica	Childs BG et al. Science 2016

Tabela 2- Sinopse das abordagens farmacológicas para a eliminação de células senescentes. Adaptado da referência 54

Alvo	Fármaco	Modelo animal	Resultado	Tempo de tratamento	Referência
Tirosina cinase + múltiplas vias	Dasatinib + Quercitina	C57BL/6J com 24 meses	Diminuição da formação de placa de ateroma na aorta; Melhoramento da função vasomotora	Uma vez por mês durante 3 meses	Roos CM et al. Aging Cell 2016
Tirosina cinase + múltiplas vias	Dasatinib + Quercitina	ApoE ^{-/-} com 4 meses de idade em dieta Western	Diminuição da calcificação da placa de ateroma; Melhoramento da função vasomotora	Semanalmente durante 2 meses	Roos CM et al. Aging Cell 2016
BCL-2, Bcl _{xl} , Bcl-w	Navitoclax (ABT 263)	Cultura celular	Senólise efetiva mas não em todas as linhas celulares	Curto prazo	Zhu Yet al. Aging Cell 2016
BCL-2, Bcl _{xl} , Bcl-w	ABT 263	Ldlr ^{-/-} em dieta rica em lípidos	Diminuição da formação de lesões ateroscleróticas	88 dias	Childs BG et al. Science 2016