



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Inês Filipa Guerra Borges

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Polidatina e Cancro: Mecanismos e Alvos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Clementina Varela, da Dra. Ana Pimentel e da Professora Doutora Maria Manuel Silva, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Fevereiro de 2019

Inês Filipa Guerra Borges

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Polidatina e Cancro: Mecanismos e Alvos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Professora Doutora Maria Manuel Silva, da Dr.^a Clementina Varela e da Dr.^a Ana Pimentel e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Fevereiro 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Eu, Inês Filipa Guerra Borges, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013156594, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Polidatina e Cancro: Mecanismos e Alvos” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 8 de fevereiro de 2019

Inês Filipa Guerra Borges

(Inês Filipa Guerra Borges)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, José Borges e Maria Isabel Guerra, por serem o meu eterno porto seguro, por estarem sempre presentes em todas as etapas da minha vida, por todo esforço, apoio e motivação, pela educação e valores transmitidos e pelo amor incondicional.

À orientadora da minha monografia, a Professora Doutora Maria Manuel Silva, por toda a amizade e disponibilidade prestada e pelo acompanhamento na elaboração e correção da monografia.

À orientadora do estágio em farmácia hospitalar no IPO de Coimbra, a Dr.^a Clementina Varela, pelas oportunidades de estágio neste instituto, pelo carinho e dedicação e por todos os conhecimentos transmitidos.

À equipa dos Serviços Farmacêuticos do IPO de Coimbra, pelas partilhas, pelo apoio e por me acolher sempre de braços abertos, fazendo-me sentir em casa.

À orientadora do estágio em farmácia comunitária, a Dr.^a Ana Pimentel, pela capacidade de liderança, por todas as palavras de força transmitidas, pelo afeto e orientação.

À equipa da Farmácia São Sebastião, pelo acolhimento, pelos ensinamentos e por me incentivarem na busca de novos conhecimentos.

A todos os doentes e utentes que cruzaram o meu caminho ao longo destes estágios, por me fazerem sentir que escolhi a profissão certa, pelos desafios constantes e pelas oportunidades de cuidar do próximo.

À minha “Muleta”, Joana Fonseca, por ser sempre o meu apoio, pelas palavras de força e determinação, por todos estes anos de vivências e segredos partilhados e por estar sempre lá quando preciso.

Aos restantes amigos e colegas que fizeram parte deste percurso, por me proporcionarem bons momentos, conversas sem fim, longas horas de estudo e por viverem comigo as tradições académicas Coimbrãs.

A todos os elementos do meu “StreptoCopos”, por toda a confiança em mim depositada, por todas as vivências e espírito de camaradagem.

À minha madrinha de curso e às minhas afilhadas, por todas as experiências, gargalhadas e lágrimas partilhadas e por todas as tradições académicas cumpridas.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, a todos os docentes e não docentes, pela transmissão de conhecimento e enriquecimento pessoal e pelo ensino rigoroso que me disponibilizou as ferramentas necessárias para exercer esta tão nobre profissão.

Por fim, a Coimbra, a cidade que me viu nascer, e me voltou a acolher.

NOTAS INTRODUTÓRIAS

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas reside numa formação multidisciplinar de elevado prestígio não só na área do medicamento, mas também na área clínica. No seu plano de estudos está integrado, no último semestre, o estágio curricular que visa aplicar as valências teóricas, práticas e laboratoriais adquiridas ao longo dos 5 anos.

Segundo o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos “o exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial a pessoa do doente” e “o farmacêutico é um agente de saúde, cumprindo-lhe executar todas as tarefas que ao medicamento concernem”.

Deste modo, o farmacêutico é considerado um profissional de saúde especialista em medicamentos e dispositivos médicos que integra vários ramos profissionais sejam eles farmácia comunitária, farmácia hospitalar, indústria farmacêutica, distribuição grossista, análises clínicas, assuntos regulamentares, entre outros.

O presente documento encontra-se dividido em três partes:

- Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar
- Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária
- Parte III – Monografia intitulada “Polidatina e Cancro: Mecanismos e Alvos”

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Estrutura química da polidatina e do resveratrol (adaptado de Z. WANG <i>et al.</i> , 2013)	47
Figura 2.	Libertação do citocromo c e ativação da via das caspases (adaptado de PLACZEK <i>et al.</i> , 2010)	49
Figura 3.	Vias intrínseca e extrínseca (DAI <i>et al.</i> , 2009)	50
Figura 4.	Via de sinalização NK- κ B (adaptado de WOO, 2017)	52
Figura 5.	Via de sinalização JAK/STAT (adaptado de WOO, 2017)	56
Figura 6.	Via de sinalização da Wnt/ β -catenina (CLEVERS, 2006)	58

AGRADECIMENTOS	III
NOTAS INTRODUTÓRIAS	IV
ÍNDICE DE FIGURAS	V

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

LISTA DE ABREVIATURAS	2
INTRODUÇÃO	3
CONTEXTUALIZAÇÃO DO IPO	4
IPO – COIMBRA	4
OS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS DO IPO – COIMBRA	4
LOCALIZAÇÃO E HORÁRIO DE FUNCIONAMENTO	4
RECURSOS HUMANOS	4
INSTALAÇÕES	5
COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA	10
SISTEMA INFORMÁTICO	10
EQUIPAMENTOS	11
ANÁLISE SWOT	12
PONTOS FORTES	12
PONTOS FRACOS	13
OPORTUNIDADES	13
AMEAÇAS	15
CONSIDERAÇÕES FINAIS	16
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17
ANEXOS	20

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

LISTA DE ABREVIATURAS	27
INTRODUÇÃO	28
CONTEXTUALIZAÇÃO DA FARMÁCIA	29
APRESENTAÇÃO, LOCALIZAÇÃO E HORÁRIO DE FUNCIONAMENTO	29
RECURSOS HUMANOS	29
INSTALAÇÕES	29
RECEÇÃO DE ENCOMENDAS, GESTÃO E APROVISIONAMENTO	29
ATENDIMENTO AO PÚBLICO	30
LABORATÓRIO	30
SISTEMA INFORMÁTICO – SIFARMA 2000 [®]	30
ANÁLISE SWOT	30
PONTOS FORTES	30

PONTOS FRACOS	33
OPORTUNIDADES	34
AMEAÇAS	35

CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
-----------------------------	-----------

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
-----------------------------------	-----------

ANEXO	39
--------------	-----------

PARTE III

MONOGRAFIA INTITULADA "POLIDATINA E CANCRO: MECANISMOS E ALVOS"

LISTA DE ABREVIATURAS	41
------------------------------	-----------

RESUMO	42
---------------	-----------

ABSTRACT	43
-----------------	-----------

INTRODUÇÃO	44
-------------------	-----------

POLYGONUM CUSPIDATUM	45
-----------------------------	-----------

POLIDATINA	45
-------------------	-----------

DEFINIÇÃO	45
------------------	-----------

CARATERIZAÇÃO QUÍMICA	46
------------------------------	-----------

POLIDATINA VERSUS RESVERATROL	46
--------------------------------------	-----------

ALVOS MOLECULARES E MECANISMOS DE AÇÃO	47
---	-----------

APOPTOSE CELULAR	47
-------------------------	-----------

FAMÍLIA BCL-2	48
---------------	----

CASPASES	49
----------	----

VIA MITOCONDRIAL	51
------------------	----

FATOR NUCLEAR κ B	52
--------------------------	----

PROLIFERAÇÃO CELULAR	53
-----------------------------	-----------

FASE S DO CICLO CELULAR	54
-------------------------	----

CREB	55
------	----

VIA DE SINALIZAÇÃO JAK/STAT	56
-----------------------------	----

VIA DE SINALIZAÇÃO PDGF/AKT	57
-----------------------------	----

VIA DE SINALIZAÇÃO WNT/B-CATENINA	57
-----------------------------------	----

5 α -REDUTASE	58
----------------------	----

ALTERAÇÃO HISTOLÓGICA	59
------------------------------	-----------

OUTROS EFEITOS DA PD NO CANCRO	59
---------------------------------------	-----------

RADIOPROTEÇÃO	59
---------------	----

POTENCIALIDADE DA POLIDATINA EM DOENÇAS NEOPLÁSICAS	60
--	-----------

CARCINOMA HEPATOCELULAR	60
--------------------------------	-----------

CANCRO DA MAMA	60
-----------------------	-----------

CANCRO COLO – RECTAL	60
-----------------------------	-----------

HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA	61
--	-----------

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	62
-------------------------------------	-----------

CANCRO DO PULMÃO	62
-------------------------	-----------

CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS	63
--	-----------

OSTEOSSARCOMA	63
----------------------	-----------

CARCINOMA NASOFARÍNGEO	63
-------------------------------	-----------

CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

PARTE

I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

Orientado pela Dr.^a Clementina Varela

- Serviços Farmacêuticos do Instituto Português de Oncologia de Coimbra -

LISTA DE ABREVIATURAS

AO	Assistente operacional
AT	Assistente técnico
CFLV	Camãra de fluxo laminar vertical
CFT	Comissão de farmácia e terapêutica
CHKS	<i>Caspe healthcare knowledge systems</i>
DCI	Denominação comum internacional
DT	Distribuição tradicional
DU	Dose unitária
EA	Efeitos adversos
EC	Ensaio clínico
FFUC	Faculdade de farmácia da universidade de Coimbra
FH	Farmácia hospitalar
GHAf	Gestão hospitalar de armazém e farmácia
HER+	<i>Health event & risk management</i>
IPOCFG, E.P.E.	Instituto português de oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Entidade Pública Empresarial
LASA	<i>Look-alike sound-alike</i>
MCDT	Meios complementares de diagnóstico e terapêutica
ME	Medicamentos experimentais
MICF	Mestrado integrado em ciências farmacêuticas
OECI	<i>Organisation of european cancer institutes</i>
QT	Quimioterapia
RA	Requisição ambulatório
RCM	Resumo das características do medicamento
RRH	Rede de referenciação hospitalar
SF	Serviços farmacêuticos
SIGED	Subsistema de gestão de doentes
SisCli	Subsistema de informação clínica
SNS	Sistema nacional de saúde
TSDT	Técnico superior de diagnóstico e terapêutica
UPC	Unidade de preparação de citotóxicos

INTRODUÇÃO

O farmacêutico hospitalar integra uma vasta equipa multidisciplinar de saúde nos hospitais, estando diretamente envolvido na aquisição e gestão de medicamentos, na sua preparação e distribuição pelos blocos e enfermarias, na validação das prescrições médicas e na monitorização de Ensaio Clínicos (EC) (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS¹).

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) possibilita aos alunos finalistas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) a realização de um estágio adicional, para além do estágio de carácter obrigatório em farmácia comunitária. Escolhi fazer o estágio opcional em farmácia hospitalar porque apesar de já ter realizado alguns estágios de verão em farmácia comunitária, análises clínicas, investigação e também em farmácia hospitalar, sentia que este último necessitava de mais tempo para a consolidação dos conhecimentos adquiridos em estágio observacional.

Este estágio é uma oportunidade de consolidar a componente teórica adquirida com a prática profissional, dado que a unidade curricular de Farmácia Hospitalar, lecionada no 1º semestre do 5º ano, apenas compreende as componentes teórica e teórico-prática.

O estágio realizado nos serviços farmacêuticos (SF) do Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Entidade Pública Empresarial (IPOCFG, E.P.E.) teve a duração de 8 semanas, tendo sido iniciado a 10 de setembro e concluído a 2 de novembro de 2018. O plano de estágio proposto e orientado pela Dr.^a Clementina Varela foi repartido em várias etapas correspondentes aos vários sectores dos SF, sendo que cada etapa teve a duração de 2 semanas.

O presente relatório, redigido no âmbito do estágio realizado, tem como principal objetivo ser uma sinopse do mesmo. Primeiramente começo por apresentar o instituto onde realizei o estágio e a organização estrutural dos SF do mesmo. De seguida, faço a análise **SWOT** do meu estágio, que contempla os pontos fortes (**Strengths**), os pontos fracos (**Weaknesses**), as oportunidades (**Opportunities**) e as ameaças (**Threats**) ao longo deste período.

CONTEXTUALIZAÇÃO DO IPO

IPO – COIMBRA

O IPOCFG, E.P.E. localiza-se na Avenida Bissaya Barreto e é uma unidade hospitalar que integra o serviço nacional de saúde (SNS) e a plataforma de tipo A da rede de referência hospitalar (RRH) de oncologia em toda a região centro. No ano de 2005 ocorreu a transformação do estatuto jurídico da instituição passando a entidade pública empresarial em substituição do estatuto anterior que lhe conferia natureza de sociedade anónima (IPO COIMBRA¹).

O IPOCFG, E.P.E. tem o estatuto de *Clinical Cancer Centre* atribuído pela *Organisation of European Cancer Institutes* (OECI) válido até 2022 (IPO COIMBRA³). Este estatuto indica que o IPOCFG, E.P.E. se trata de uma entidade com grau suficiente em todos os serviços médicos, cirúrgicos e de radioterapia e grau limitado de pesquisa clínica (OECI, 2015).

Para além desta acreditação o IPOCFG, E.P.E. foi também acreditado até novembro de 2019 pela *Caspe Healthcare Knowledge Systems* (CHKS) (IPO COIMBRA⁴) garantindo a gestão de risco e reclamações, o controlo de infeção, a formação, bem como a segurança do doente, das instalações e dos equipamentos (IPO COIMBRA⁵). Esta acreditação mostra que o instituto se empenha na melhoria da qualidade dos serviços (CHKS¹).

O IPOCFG, E.P.E. dispõe de uma lotação de cerca de 230 camas, na qual se inclui o “Hotel” para doentes, e conta com cerca de 1000 colaboradores. Os SF do IPOCFG, E.P.E. estão abertos todos os dias úteis para atendimento ao utente (IPO COIMBRA²).

OS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS DO IPO – COIMBRA

LOCALIZAÇÃO E HORÁRIO DE FUNCIONAMENTO

Os SF encontram-se localizados no piso I do edifício de cuidados paliativos e hotel e o horário do seu funcionamento é das 8h30 às 17h30, à exceção do serviço de ambulatório que inicia às 9h e termina às 17h. Por forma a cobrir as horas de encerramento, existe um farmacêutico escalado em regime de chamada.

RECURSOS HUMANOS

Relativamente aos recursos humanos, este serviço, sob a direção da Dr.^a Clementina Varela e subdireção da Dr.^a Ana Cristina Teles, é constituído por 10 farmacêuticas, 10 técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT) de Farmácia, 1 assistente técnico (AT) e 4 assistentes operacionais/auxiliares (AO) (**Anexo I** – Organograma dos SF do IPOCFG, E.P.E.).

INSTALAÇÕES

Os SF estão organizados nos seguintes setores:

Receção de encomendas, gestão e aprovisionamento

Os SF do IPOCFG, E.P.E. dispõem de um local onde se processa a receção de encomendas e sua verificação. Neste sector, os TSDTs em conjunto com os AOs confirmam as faturas e/ou guias de remessa e juntam-nas com as notas de encomenda para serem entregues ao AT. As notas de encomenda são previamente efetuadas pelo aprovisionamento após terem sido efetuados os pedidos de compra por uma farmacêutica. Os TSDTs juntamente com os AOs verificam lotes, validades, estado e acondicionamento dos produtos de saúde adquiridos. Posteriormente, registam, manualmente num caderno apropriado, qual o produto recepcionado, número de pedido de compra e data de receção. Em relação aos medicamentos de frio, estes são recepcionados em primeiro lugar e colocados no frigorífico logo de seguida para assegurar a sua estabilidade.

Armazenamento e distribuição tradicional

Os produtos de saúde, após recepcionados e conferidos, são armazenados de acordo com a sua tipologia e designação comum internacional (DCI) nos 4 armazéns existentes no IPOCFG, E.P.E. e pertencentes ao SF: armazém de gases medicinais, localizado no edifício de radioterapia; armazém de inflamáveis, no piso 0; armazém de soros e injetáveis de grande volume, localizado no piso -I do mesmo edifício dos SF; armazém destinado aos restantes medicamentos, dispositivos médicos e produtos de saúde, localizado nos SF. Este último está subdividido em 7 locais: I armário com um sistema de roldanas para material de penso, produtos de contraste e outros, utilizados em imagem médica, desinfetantes, nutrição parentérica e restantes medicamentos organizados por DCI; I armário pequeno para armazenar uma quantidade limitada de inflamáveis para um acesso mais rápido; I armário fechado para guardar solutos; I armário fechado para guardar citotóxicos isoladamente dos restantes medicamentos; I armário fechado com chave reservado ao armazenamento de benzodiazepinas; 3 cofres destinados ao armazenamento de estupefacientes e psicotrópicos; I frigorífico para os medicamentos de frio.

Os produtos de saúde encontram-se organizados por ordem alfabética da sua DCI, respeitando o princípio *first-expire, first-out*, garantindo que o produto com menor validade sai primeiro. Todos os produtos de saúde *look-alike sound-alike* (LASA), ou seja, que têm nome ortográfico, fonético ou aspecto semelhantes, têm, nas etiquetas identificativas do seu local de armazenamento, algumas letras a maiúsculo realçando as diferenças e prevenindo possíveis erros de dispensa (DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE, 2015).

Para a adequada garantia de qualidade e conservação dos produtos estes armazéns possuem a temperatura e humidade controladas.

A dispensa por sistema tradicional é realizada pelos TSDTs. Estes atendem e conferem de forma cruzada as requisições efetuadas pelos vários serviços do hospital, reabastecendo o seu *stock*. Os pedidos de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos são efetuados pelos serviços do hospital mediante uma requisição especial através do Anexo X (**Anexo 2** – Requisição de Substâncias segundo o Decreto-Lei N°15/93, de 22 de janeiro, com retificação a 20 de fevereiro), são atendidos pelos TSDTs e, posteriormente, conferidos por uma farmacêutica.

Dose unitária

A distribuição individual em dose unitária (DU) ocorre para a maioria dos serviços do IPOCFG, E.P.E. e é um processo que atribui maior segurança no circuito do medicamento e diminui o risco de interações, permitindo racionalizar a terapêutica e os custos e tornando-se vantajoso para o doente, profissionais de saúde e hospital (CONSELHO EXECUTIVO DA FARMÁCIA HOSPITALAR, 2005).

No seguimento da prescrição médica, o farmacêutico avalia a terapêutica, face às patologias do doente, interações existentes, existência de justificação clínica e de acordo com a sua disponibilidade no armazém da farmácia, e valida as prescrições. Seguidamente, os TSDTs preparam a medicação do doente internado para as 24 horas seguintes.

Cada enfermaria possui módulos com gavetas individuais onde são colocados os medicamentos correspondentes a cada doente. Estas gavetas estão identificadas com etiquetas com o nome do serviço e do doente, n° de processo e n° da cama.

Os medicamentos não administrados aos doentes são devolvidos aos SF e reintroduzidos no *stock* através do sistema de Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF®). Concomitantemente, são enviadas às enfermarias os módulos com a medicação correspondente às 24 horas seguintes. Às sextas-feiras e feriados, os módulos contêm a medicação para os fins-de-semana, assegurando a continuidade do tratamento dos doentes. Alguns doentes do serviço de radioterapia vão a casa ao fim-de-semana e, por isso, a sua medicação é preparada e colocada em sacos identificados e com a informação de tratamento para os mesmos fazerem na sua habitação.

Para além dos medicamentos que constam do formulário hospitalar existem, num armário com gavetas, alguns que não constam desse mesmo formulário. Aquando da sua prescrição, as farmacêuticas são responsáveis pela verificação da existência dos medicamentos extra-formulário e se não existir alternativa terapêutica, estes são adquiridos

em tempo útil a uma distribuidora local, satisfazendo as necessidades do doente. Alguns destes medicamentos são fornecidos por doentes que suspenderam determinada terapêutica ocorrendo um reaproveitamento para outros doentes que necessitem.

Farmacotecnia e reembalagem

Atualmente, poucos são os medicamentos produzidos em ambiente hospitalar, e tal ocorre quando estes se destinam a doentes individuais e específicos. Por outro lado, a reembalagem de doses unitárias sólidas, preparações assépticas, estéreis e citotóxicas individualizadas é algo muito frequente. Os Decretos-Lei nº 90/2004, de 20 de abril, e nº 95/2004, de 22 de abril e a Portaria nº 594/2004 de 2 de junho, regulam a preparação de fórmulas magistrais nos SF, de modo a garantir que se verificam as “Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar” (CONSELHO EXECUTIVO DA FARMÁCIA HOSPITALAR, 2005).

É necessário que todos os medicamentos dispensados individualmente por DU estejam corretamente identificados com DCI, dose, lote, validade e nome do laboratório, garantindo uma segura utilização. Contudo, alguns laboratórios fornecem os medicamentos embalados em blisters que quando cortados para individualização não contêm todas estas informações, obrigando à sua reembalagem. Esta, realizada por um AO, conferida por um TSDT e validada e libertada por um farmacêutico, permite adequar a dose ao doente através da divisão de medicamentos em metades ou em quartos.

Farmácia de ambulatório

Os doentes em regime de ambulatório podem obter os medicamentos prescritos pelo médico bem como a nutrição entérica prescrita pelo médico ou nutricionista para o tratamento da sua patologia. Assim é garantida a continuidade da terapêutica fora do ambiente hospitalar, bem como a minimização de custos e libertação de espaços de internamento. Os medicamentos que podem ser administrados fora do internamento são dispensados, corretamente embalados e identificados, pelas farmacêuticas que fornecem, no ato da dispensa, toda a informação e aconselhamento, fomentando o uso correto dos mesmos (CONSELHO EXECUTIVO DA FARMÁCIA HOSPITALAR, 2005). Os medicamentos e a nutrição entérica são totalmente comparticipados, não implicando qualquer custo para o doente. A cedência de medicamentos no ambulatório está condicionada por vários fatores, sendo os principais os condicionamentos legais, os constrangimentos orçamentais e critérios de qualidade. Por outro lado, o preço atual de alguns medicamentos permite aumentar a quantidade que é possível dispensar por receita. Alguns medicamentos são dispensados para até 6 meses de terapêutica (Tamoxifeno 20mg,

Anastrozole 1mg, Letrozole 2,5mg e Exemestano 25mg), outros para até 3 meses de terapêutica (Hidroxiureia 500mg, Megestrol 160mg e Fludrocortisona 0,1mg), todos os restantes medicamentos são dispensados apenas para 1 mês/ciclo de terapêutica.

Segundo o Despacho nº 13382/2012, de 4 de Outubro é obrigatório um sistema de prescrição electrónica para a dispensa em regime de ambulatório pelas farmácias hospitalares. Deste modo este sector dispõe de um sistema informatizado, o GHAF[®], que possui o perfil farmacoterapêutico de cada doente, de forma a no ato de dispensa ser possível o acesso à informação atualizada sobre doentes, médicos prescritores, medicamentos e quantidades dispensadas, consumos, entre outros.

Mediante a apresentação da receita prescrita no IPOCFG, E.P.E. e do cartão de utente, o farmacêutico faz a respetiva validação, verificando o nome do doente, data da consulta seguinte, terapêutica prescrita e assinatura do médico. Após a cedência da medicação são necessárias as assinaturas legíveis da pessoa que recebe a medicação e da farmacêutica que a dispensa. Seguidamente, a farmacêutica faz o registo da data e do número de saída do medicamento (Requisição Ambulatório - RA), assegurando o seu controlo e rastreabilidade. As receitas de medicamentos que só podem ser dispensados para 1 ou 3 meses são arquivadas em dossier para a próxima cedência. Quando o doente inicia uma nova terapêutica, a farmacêutica presta informações sobre a posologia e efeitos adversos, entrega um folheto com informações adaptadas do resumo das características do medicamento (RCM) e um termo de responsabilidade para o doente assinar, declarando ter recebido as informações necessárias sobre o medicamento e comprometendo-se a conservá-lo corretamente e tomá-lo conforme o prescrito pelo médico. Desta forma, garante-se que o doente e/ou os seus cuidadores permanecem informados acerca da terapêutica.

Diariamente é executada a conferência das receitas que foram aviadas no dia anterior, por uma listagem de conferência de saídas por doentes de modo a detetar algum erro e corrigi-lo.

Este é o sector com maior controlo da adesão à terapêutica, levando a uma forte farmacovigilância. Existe, também, um controlo especialmente restrito no que toca aos medicamentos que necessitam de justificação, após a sua permissão pela comissão de farmácia e terapêutica (CFT) e sobre os medicamentos derivados do plasma humano (Hemoderivados), que seguem uma legislação especial e são acompanhados de requisição (**Anexo 3 – Requisição de Medicamentos Hemoderivados**) (CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO, 2013).

Unidade de Preparação de Citotóxicos

A unidade de preparação de citotóxicos (UPC) tem como principal função a preparação da medicação antineoplásica para administrar aos doentes oncológicos em regime de internamento ou hospital de dia. É formada por: 1 sala de apoio; 2 salas limpas, que contêm cada uma 2 câmaras de fluxo laminar vertical (CFLV); e 2 antecâmaras contíguas a cada sala limpa. As salas limpas encontram-se a pressão negativa, de forma a proteger o operador, o produto e o ambiente de contaminação, bem como, a temperatura e humidade controladas.

A entrada na UPC e, em especial, na sala limpa, exige cuidados específicos de limpeza e de proteção individual (batas, luvas, máscaras, óculos de proteção, protetores de sapatos, toucas, “fato de bloco operatório”), garantindo a segurança dos profissionais (CONSELHO DO COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE FARMÁCIA HOSPITALAR, 2013).

Na sala de apoio, o farmacêutico é responsável por validar os protocolos de quimioterapia (QT) prescritos, verificando os medicamentos utilizados, as doses consoante o peso do doente, a posologia e a existência de autorização pela CFT, nos casos em que é aplicável. Após o registo dos lotes dos medicamentos, efetuado por um AO, é colocado num tabuleiro o material necessário, previamente limpo com álcool a 70%. Este tabuleiro entra na sala limpa através do *pass box* que liga a sala de apoio à sala limpa. Na sala limpa, os produtos são novamente conferidos e são manipulados por TSDTs. Após a manipulação dos antineoplásicos, estes regressam à sala de apoio através do *pass box* e são validados de forma cruzada pelas farmacêuticas, ocorrendo a verificação do nome e processo clínico do doente, a duração do ciclo de QT, o veículo onde foi inserido o medicamento, o aspeto e se está clampado. Este último passo garante a segurança de quem manipula e do doente.

Ensaio Clínico

A Lei nº 21/2014, de 16 de abril (Lei de Investigação Clínica), posteriormente alterada pela Lei nº 73/2015 de 27 de julho, regula, em Portugal, a realização dos EC. De acordo com esta legislação, os EC possibilitam a disponibilização de um medicamento experimental (ME), que pode ser a substância ativa ou o placebo, gratuitamente a um doente elegível para o ensaio. Adicionalmente, contribuem para a criação de conhecimento e inovação. O recurso ao ME surge em estados avançados da doença oncológica ou quando as alternativas comercializadas existentes têm elevados efeitos adversos (EA), são escassas ou mesmo inexistentes.

Apesar das vantagens dos EC e do crescente contacto de promotores com o instituto, esta prática não é muito comum no IPOCFG, E.P.E., estando apenas 2 farmacêuticas

atribuídas a este sector em tempo parcial. A sensibilização junto dos médicos permitiria o aumento do número de EC realizados. Uma maior adesão aos EC levaria a uma poupança a nível financeiro, visto que pouparia o instituto de pagar alguns dos tratamentos, pois os ME são todos fornecidos pelo promotor.

Medicina nuclear e radiofarmácia

O serviço de radiofarmácia, por questões de segurança, localiza-se no serviço de medicina nuclear no piso -I do mesmo edifício dos SF. Este serviço é composto por médicos, enfermeiros, físicos, TSDTs e uma farmacêutica responsável pela direção técnica da radiofarmácia.

Neste sector, os SF são responsáveis pela gestão e validação das prescrições, manipulação, dispensa e controlo de qualidade dos radiofármacos utilizados no diagnóstico e terapêutica (REDE NACIONAL DE ESPECIALIDADE HOSPITALAR E DE REFERENCIAÇÃO, 2016).

Os radiofármacos, compostos radioativos, são preparados com o objetivo de investigar perturbações do metabolismo, da função e da fisiologia bem como para diagnosticar e/ou tratar a doença. São manipulados no próprio dia dos exames previamente agendados, por forma a otimizar a sua utilização.

COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA

A CFT, constituída por duas farmacêuticas e dois médicos, reúne-se uma vez por semana para aprovação de prescrições médicas e de início de novas terapêuticas, que por serem caras ou terem um benefício/risco baixo ou margem terapêutica estreita devem ser discutidas e analisadas caso a caso.

SISTEMA INFORMÁTICO

Os SF utilizam 5 aplicações informáticas que simplificam os processos, diminuem o erro humano e rentabilizam os recursos económicos e temporais.

GHAF[®] – O Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia é uma aplicação informática que cobre todo o circuito do medicamento desde a sua prescrição à sua dispensa em ambulatório ou em ambiente hospitalar, possibilitando uma melhor gestão, organização e consistência de toda a informação (GESTÃO HOSPITALAR DE ARMAZÉM E FARMÁCIA, 2018).

SisCli[®] – O Subsistema de Informação Clínica - Processo Clínico Electrónico compreende a informatização do registo de grande parte da informação clínica nas áreas de internamento, consulta externa, hospital de dia, bloco operatório, incluindo os resultados de

meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDT), no sentido de criar uma organização de tipo *paper free* (SUBSISTEMA DE INFORMAÇÃO CLÍNICA, 2018).

SIGED[®] – O Subsistema de Gestão de Doentes compreende a informatização da informação administrativa, referente a admissões e altas dos doentes, em todos os serviços hospitalares, permitindo que a unidade de saúde passe a dispor de uma informação objetiva e detalhada acerca da sua atividade. Este encontra-se estruturado em recepções principais (que registam os episódios hospitalares, onde os médicos analisam a situação do doente e executam os procedimentos terapêuticos mais adequados) e recepções secundárias (onde se registam os MCDTs efetuados para o doente, por admissão ou agendamento, associados, ou não, a cada episódio principal), as quais comunicam entre si (SUBSISTEMA DE GESTÃO DE DOENTES, 2018).

Farmis_Oncofarm[®] – É uma aplicação que garante a coordenação e estruturação de funções e a confidencialidade dos dados gerados e responde às necessidades diárias de gestão farmacoterapêutica que o paciente oncológico requer. Está dotada de sistemas de alerta e de suporte à decisão clínica que permitem que o paciente, independentemente do local onde está a ser tratado, receba os mesmos níveis de cuidado médicos, farmacêuticos e de enfermagem. Esta aplicação é utilizada na UPC para a validação farmacêutica, impressão de etiquetas e folhas de preparação dos citostáticos e subsequente confirmação do que foi preparado. O processo de validação, preparação e dispensa pode, assim, ser acompanhado pelos médicos e enfermeiros, informando-os deste modo se há atrasos nas preparações (Farmis_Oncofarm[®], 2018).

HER+[®] – A *Health Event & Risk Management* implementa um sistema de notificações para identificação de riscos com o objetivo de diminuir/eliminar as causas de eventos adversos que possam desenvolver problemáticas para o centro hospitalar (HER+[®], 2018).

EQUIPAMENTOS

Nos SF do IPOCFG, E.P.E. existem 4 frigoríficos, 1 no sector de ambulatório, 1 no sector de DT e 2 na UPC (1 para os EC fechado com cadeado e 1 para a UPC). Todos os frigoríficos estão ligados à central de alarmes, localizada no serviço de Imunohemoterapia, com os critérios de limite de temperatura mínima 2°C e limite de temperatura máxima de 8°C e “*alarm delay*” de 30 minutos. Anualmente são calibrados por uma empresa certificada e todos dispõem de uma sonda para controlo de temperatura ligado à central de alarmes e ao gerador de emergência. As temperaturas dos frigoríficos da farmácia são registadas diariamente ao início da tarde (14h).

Nos sectores de ambulatório, de ensaios clínicos e na UPC é efetuado também um registo diário da temperatura ambiente.

No armazém geral dos medicamentos bem como no armazém de soros existe um termohigrómetro que regista as condições de temperatura e humidade do local.

Dentro da sala limpa da UPC existem 2 CFLV *LabCultura*-ESCO Classe II *Type B2*, sendo que uma delas contém 1 misturador e a outra contém 1 equipamento de enchimento de bombas, *Gri-fill*[®] 3.0..

ANÁLISE SWOT

PONTOS FORTES

- a. PLANO DE ESTÁGIO – O plano de estágio curricular foi repartido em várias etapas correspondentes aos vários sectores dos SF e cada etapa teve a duração de 2 semanas. Iniciei cada sector do meu estágio pela leitura do manual de procedimentos correspondente, que descreve as atividades desenvolvidas nos SF e delinea como se procedem, ajudando numa melhor compreensão dos mesmos. Comecei o meu estágio no sector de DT, passando para o sector de DU, ambulatório, radiofarmácia (apenas 2 dias) e, por fim, UPC. Este plano de estágio foi muito abrangente, não só pelo facto de ter passado por todos os setores, possibilitando o conhecimento mais aprofundado de como são geridos e como estão interligados, mas também por ter observado e realizado todo o tipo de trabalho proposto quer técnico quer farmacêutico.
- b. INTEGRAÇÃO – Em relação à equipa dos SF do IPOCFG, E.P.E., esta fez-me sentir bem acolhida e esteve sempre pronta a esclarecer qualquer dúvida. Para além de que me possibilitou a integração da mesma e não apenas a observação do trabalho realizado.
- c. ENTREAJUDA ENTRE ESTAGIÁRIOS – Durante o meu estágio curricular, ocorreu também o estágio de um outro aluno de MICEF de ERASMUS e de um aluno de Farmácia da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra (ESTeSC). A entreajuda entre estagiários foi notória, evidenciando que o trabalho de equipa é essencial para o bom funcionamento de um SF. O plano de estágio de cada um foi iniciado em setores diferentes para haver uma aprendizagem individualizada e mais focada nas dúvidas de cada um.

- d. **ARRUMAÇÃO POR DCI** – A ordem de arrumação dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos de saúde em todos os setores por DCI facilitou imenso o trabalho por mim desenvolvido.
- e. **PLANO CURRICULAR DO MICF** – As cadeiras de Farmácia Galénica, Farmácia Hospitalar e Farmacologia foram fundamentais neste estágio, não só na preparação de alguns manipulados mas também na rápida aprendizagem da gestão hospitalar.

PONTOS FRACOS

- a. **ATIVIDADES FARMACÊUTICAS** – No que compete às atividades farmacêuticas o estágio foi maioritariamente de índole observacional. Isto deve-se à grande responsabilidade exigida sobre o trabalho farmacêutico e à carga laboral elevada. As tarefas por mim desenvolvidas, referentes ao papel do farmacêutico hospitalar, centraram-se na observação e não na realização, o que na minha opinião é bastante importante para garantir uma melhor aprendizagem.

OPORTUNIDADES

- a. **PREPARAÇÃO DE MANIPULADOS** – No sector de farmacotecnia tive a oportunidade de aplicar alguns conhecimentos adquiridos na unidade curricular de farmácia galénica através da preparação de manipulados de nistatina composta, ácido acético e papéis de resina trocadora de iões com a ajuda de um TSDT. Após a preparação, procedi à rotulagem e observei a validação farmacêutica e respetivo registo em folha própria (**Anexo 4** – Ficha de Preparação Individualizada ou por Lotes). A nistatina composta para bochechos é um manipulado constituído por bicarbonato de sódio 1,4% (veículo), lidocaína (anestésico local) (RCM Lidonostrum 20mg/ml Gel bucal[®], 2006) e nistatina (antifúngico) (RCM Mycostatin[®], 2015) utilizado na prevenção e tratamento de efeitos secundários da radioterapia, como por exemplo as mucosites. A solução de ácido acético a 5% é utilizada como antibacteriano, antifúngico e antiprotozoários em duches vaginais e irrigações, preparações para a pele e unhas e usado no colo do útero para colposcopias.
- b. **FORMAÇÃO SOBRE MATERIAL DE PENSO** – A participação numa formação sobre pensos e material de penso orientada pela Dr.^a Graça Rigueiro foi uma mais valia neste estágio, porque complementou uma das lacunas do programa de MICF. Com esta formação obtive conhecimentos sobre quais os tipos de pensos existentes, de que materiais são compostos e em que casos são aplicados.
- c. **ELABORAÇÃO DE UM DOCUMENTO DE AJUDA NA RECEÇÃO DE ENCOMENDAS** – Com a ajuda de um TSDT elaborei uma tabela de medicamentos

recentes e os respetivos nomes de marca para auxílio na receção de encomendas. Optei por ter esta iniciativa porque me deparei com o problema de identificação do medicamento pela DCI na nota de encomenda e o respetivo nome de marca na fatura/guia de remessa. Além disso, o facto de haver novos medicamentos nesta área impossibilita a rápida correspondência levando a um maior gasto de tempo que poderia ser rentabilizado.

- d. AUDITORIA INTERNA – Foi-me proposta a realização de uma auditoria interna no sector de DU (**Anexo 5** – Ficha modelo de Auditoria Interna) que me fez perceber quais os principais erros cometidos neste sector e o porquê da sua ocorrência.
- e. FOLHAS DE INFORMAÇÃO AO DOENTE – Durante as semanas decorridas no sector de ambulatório, apercebi-me da inexistência de algumas folhas de informação ao doente, que são entregues aquando o início de uma nova terapêutica, referentes a novos medicamentos. Com base em folhas de informação existentes elaborei as folhas de informação ao doente dos medicamentos: Ceritinib (Zykadia[®]) e Olaparib (Lynparza[®]) (**Anexo 6** – Folhas de informação ao doente).
- f. MEDICINA NUCLEAR E RADIOFARMÁCIA – A minha passagem pelo sector da radiofarmácia, apesar de ter sido curta, foi muito esclarecedora quanto ao tipo de atividade realizada pelo farmacêutico. No primeiro dia, tive a oportunidade de observar a preparação e controlo de qualidade de radiofármacos, como, por exemplo, o Tecnécio⁹⁹. Foram-me explicadas, com o auxílio de uma apresentação em PowerPoint, todas as regras de proteção necessárias e esclarecidas as dúvidas referentes à obtenção dos radiofármacos através do gerador. No segundo dia, no serviço de medicina nuclear, observei a execução de várias cintigrafias ósseas e paratiróideias, visualizei o padrão de circulação sanguínea do coração através de uma angiografia de radionuclidos (ARN) e densitometrias ósseas através da tecnologia *Dual-Energy X-Ray Absorptiometry* (DEXA), permitindo-me seguir todo o percurso do medicamento, desde a sua preparação, passando pela sua administração, até à realização do exame complementar de diagnóstico. Para além disso, percebi também qual o papel desempenhado por um TSĐT de medicina nuclear.
- g. GESTÃO DE STOCKS – Os stocks são geridos tendo em conta o orçamento anual disponível para os SF e são dependentes do funcionamento dos contratos públicos e dos concursos. Com isto, percebi que é de grande importância a formação em gestão, mostrando que o profissional farmacêutico necessita também de outros

conhecimentos para além dos de saúde. Para assumir uma direção técnica de uma FH é indispensável a capacidade de gerir recursos humanos e económicos. É necessário saber quais os medicamentos a adquirir, prever os consumos mensais e anuais e fazer estimativas, com base nos consumos históricos globais, por forma a garantir um *stock* de segurança e impedindo assim a sua ruptura. Deste modo, prevejo que seja oportuno a possibilidade de investimento em formação também na área económica.

- h. VISITA MÉDICA AO SERVIÇO DE RADIOTERAPIA – A oportunidade de visita ao serviço de radioterapia possibilitou-me compreender a importância do farmacêutico em contexto de avaliação farmacoterapêutica numa equipa multidisciplinar, mostrando-me que, como principal perito do medicamento, o farmacêutico se destaca neste tipo de meio, através de sugestões de troca de medicação ou até mesmo na suspensão da mesma.
- i. ENSAIOS CLÍNICOS – Durante a passagem pela UPC, foi-me explicado todo o circuito de um ME para EC e tive a oportunidade de acompanhar a preparação de alguns desses medicamentos. Além disto, foi-me explicado, com recurso à legislação em vigor, todo o procedimento desde a proposta ao instituto do EC até à sua realização. Pude verificar que é um processo demorado e muito bem regulado, mas, a par disso, que possibilita o tratamento com novas moléculas a alguns doentes havendo em vários casos resultados que se mostraram muito promissores.

AMEAÇAS

- a. EMBALAGENS SEMELHANTES – O design bonito e harmonioso entre todas as embalagens de um mesmo laboratório, dificulta o trabalho nos SF, levando à necessidade de se colocarem etiquetas, que evidenciem a diferença de dosagem/fórmula, para assim diminuir os possíveis erros nas enfermarias.
- b. CUSTO DA MEDICAÇÃO – As terapêuticas antineoplásicas prescritas são financeiramente dispendiosas. Todavia, os utentes desconhecem esta realidade e quando confrontados com os preços elevados inscritos nas caixas de alguns medicamentos cedidos em regime de ambulatório ficam admirados. Na minha opinião, os doentes deveriam ter conhecimento dos custos das terapêuticas instituídas, o que faria com que aumentasse a adesão à terapêutica e os cuidados de conservação da mesma, bem como a devolução dos medicamentos que não foram administrados por troca ou cessação de terapêutica.

- c. LACUNAS NO PLANO CURRICULAR DO MICF – A incidência da doença oncológica está a aumentar e é fundamental atuar na sua prevenção, diagnóstico e terapêutica. A fraca abordagem aos medicamentos antineoplásicos e a inexistência de conhecimentos em farmacocinética clínica e farmacotecnia no que respeita aos citotóxicos é uma lacuna no plano curricular do MICF. A investigação na área da oncologia tem vindo a crescer com o objetivo de obter fármacos mais seguros e com menos EA, deste modo seria benéfico o aprofundamento dos conhecimentos em oncologia e sua terapêutica.
- d. SETOR DE DIFÍCIL ACESSO – Atualmente, seguir a carreira de farmacêutico hospitalar não é fácil, pois funciona por concurso público o que difere imenso das restantes saídas profissionais do farmacêutico. Contudo, julgo que, como farmacêuticos, devemos mostrar que somos fundamentais em ambiente hospitalar e que temos de ser reconhecidos e valorizados pelas nossas competências.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após concluir o meu percurso no IPOCFG, E.P.E., fica a certeza de que os SF são a base de um hospital e de que o farmacêutico é um elemento importante na equipa multidisciplinar existente em ambiente hospitalar desde a validação da prescrição médica à administração realizada pela equipa de enfermagem. Também a gestão sustentada do medicamento é garantida pelo farmacêutico, fazendo com que todos os serviços, direta ou indiretamente, estejam dependentes do mesmo.

Considero a farmácia hospitalar, um dos ramos das ciências farmacêuticas mais aliciantes, pois o contacto com a realidade clínica e a oportunidade de experienciar, em primeira mão, a aplicação de ME nos doentes é de facto uma motivação para ingressar nesta carreira.

Por fim, o facto de ter presenciado o trabalho farmacêutico em todos os setores do SF permitiu-me uma melhor aprendizagem e uma melhor visão do que é a profissão farmacêutica em contexto hospitalar.

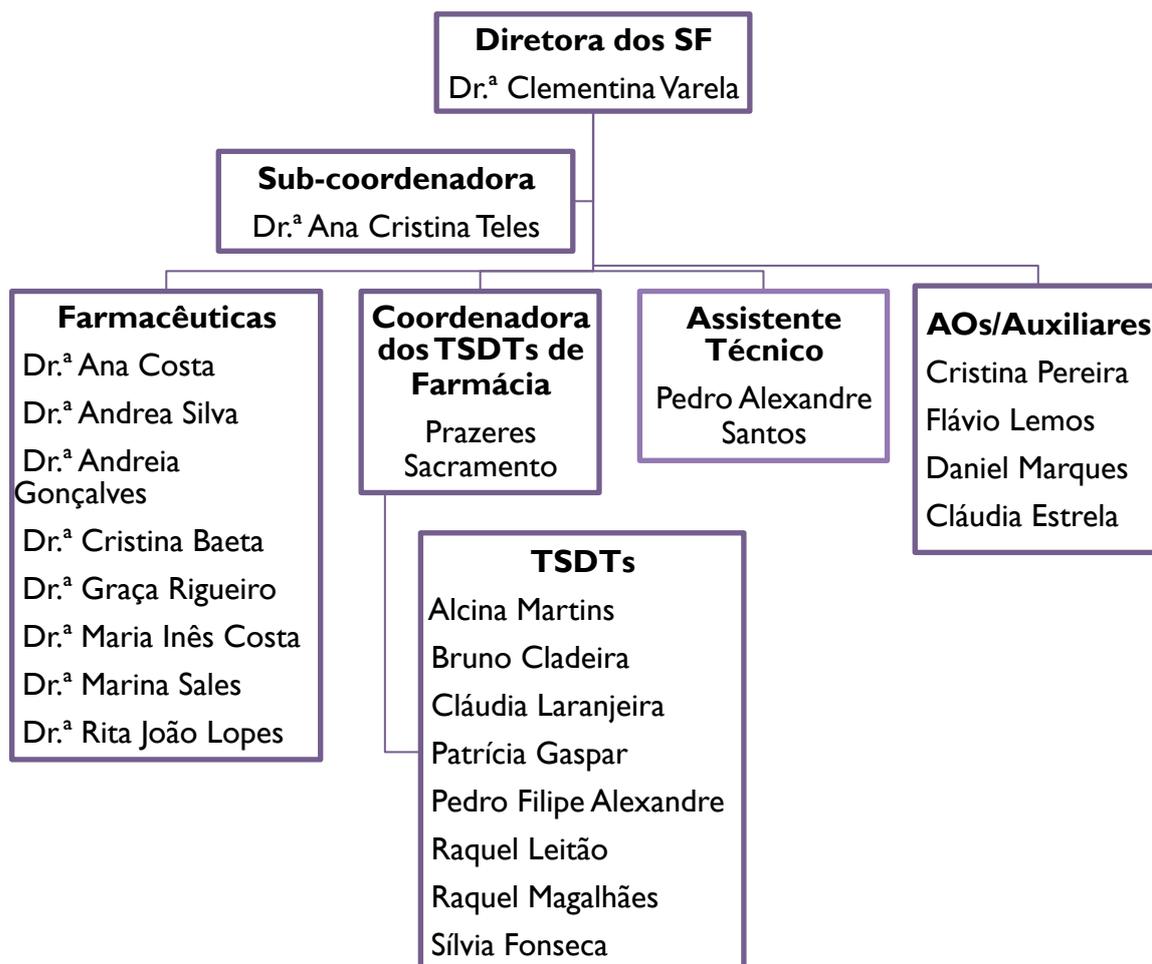
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO - (**Medicamentos Derivados do Plasma Humano**. Revista da Ordem dos Farmacêuticos. ROF 107 abr/jun 2013) [acedido a 23 setembro 2018]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.107_medicamentos_derivados_do_plasma_humano_seguranca_e_desempenho_dos_produtos_frenteira_2601856985a12ebd888db2.pdf
- **CHKS¹** - (*Accreditation and Quality Assurance*) [acedido a 14 setembro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.chks.co.uk/Quality-and-Accreditations>
- **CÓDIGO DEONTOLÓGICO DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS** - [acedido a 17 setembro 2018]. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
- CONSELHO DO COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE FARMÁCIA HOSPITALAR - (**Manual de Preparação de Citotóxicos**. Ordem dos Farmacêuticos. 2013) [acedido a 23 setembro 2018]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_citotoxicos_16297557285941255f09f07.pdf
- CONSELHO EXECUTIVO DA FARMÁCIA HOSPITALAR - (**Manual da Farmácia Hospitalar**. Ministério da Saúde, 2005) [acedido a 18 setembro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
- **Despacho nº13382/2012, de 4 de outubro** - (Diário da República, 2ª série, nº 198, de 12 de outubro de 2012. Ministério da Saúde) [acedido a 23 setembro 2018]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/033D_Desp_13382_2012.pdf
- DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - (**Norma nº 020/2014 de 30/12/2014 atualizada a 14/12/2015: Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes**. 2015) [acedido a 20 setembro 2018]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202014-de-30122014.aspx>
- **Farmis_Oncofarm[®]** (IMF, 2018) - [acedido a 24 outubro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.imf.es/farmis-oncofarm2>
- **GESTÃO HOSPITALAR DE ARMAZÉM E FARMÁCIA** (STI) - [acedido a 29 setembro 2018]. Disponível na Internet: <http://sti.pt/ghaf.html> e <http://sti.pt>
- **HER+[®]** (RISI, 2018) - [acedido a 4 de outubro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.risi.pt>

- IPO COIMBRA¹ - (**Caracterização Institucional**) [acedido a 14 setembro 2018]. Disponível na Internet: <https://ipocoimbra.com/caracterizacao-institucional/>
 - IPO COIMBRA² - (**Guia Geral do IPO**) [acedido a 14 setembro 2018]. Disponível na Internet: https://ipocoimbrafg.files.wordpress.com/2016/01/guia-geral-do-ipo-de-coimbra-17_04_2017.pdf
 - IPO COIMBRA³ - (**Reacreditação pela OECI**) [acedido a 14 setembro 2018]. Disponível na Internet: <https://ipocoimbra.com/ipo-de-coimbra-reacreditacao-pela-oeci/>
 - IPO COIMBRA⁴ - (**Dupla Reacreditação Internacional**) [acedido a 14 setembro 2018]. Disponível na Internet: <https://ipocoimbra.com/ipo-de-coimbra-dupla-reacreditacao-internacional/>
 - IPO COIMBRA⁵ - (**Acreditação CHKS**) [acedido a 14 setembro 2018]. Disponível na Internet: <https://ipocoimbra.com/2018/07/06/ipo-coimbra-acreditacao-chks/#more-2803>
 - **Lei nº 21/2014 de 16 de abril: Lei da Investigação Clínica.** Diário da República, 1ª série, nº 75, de 16 de abril de 2014 - [acedido a 22 outubro 2018]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/dir/pdfs/2014/04/07500/0245002465.pdf>
 - **Lei nº 73/2015 de 27 de julho:** Primeira alteração à Lei nº 21/2014, de 16 de abril, que aprova a lei da investigação clínica, no sentido de fixar as condições em que os monitores, auditores e inspetores podem aceder ao registo dos participantes em estudos clínicos. Diário da República, 1ª série, nº 144, de 27 de julho de 2015 - [acedido a 22 outubro 2018]. Disponível na Internet: https://dre.pt/home//dre/69879383/details/maximized?p_auth=e0y aH3wd
 - **OECI** - (*Accreditation and Designation - User Manual V. 2.0.*) [acedido a 14 setembro 2018]. Disponível na Internet: http://www.oeci.eu/Attachments/OECI_ACC_Manual_2_0.pdf
 - **ORDEM DOS FARMACÊUTICOS¹** - [acedido a 17 setembro 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>
 - **RCM Lidonostrum 20mg/ml Gel bucal[®].** 2006 - [acedido a 20 setembro 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5037 &tipo_doc=rcm
 - **RCM Mycostatin[®].** 2015 - [acedido a 20 setembro 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5846&tipo_doc=rcm
- REDE NACIONAL DE ESPECIALIDADE HOSPITALAR E DE REFERENCIAÇÃO - (**Medicina Nuclear.** 2016) [acedido a 27 setembro 2018]. Disponível na Internet: https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/11/RNEHR_MN_final_12_08_2016.pdf

- **SUBSISTEMA DE GESTÃO DE DOENTES** (SISBIT, 2018) - [acedido a 2 de outubro 2018]. Disponível na Internet: <https://www.sisbit.pt/index.php/solucoes/sigehp/siged>
- **SUBSISTEMA DE INFORMAÇÃO CLÍNICA** - (SISBIT, 2018) [acedido a 29 de setembro 2018]. Disponível na Internet: <https://www.sisbit.pt/index.php/solucoes/sigehp/siscli>

Anexo I. Organograma dos SF do IPOCFG, E.P.E.



Anexo 2. Requisição de substâncias segundo o Decreto-Lei nº15/93, de 22 de janeiro, com retificação a 20 de fevereiro

REQUISICÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES E PREPARAÇÕES NAS TABELAS I, II, III E IV, SEM CALIBRAR EM PAZ, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

Anexo X

Serviços Farmacêuticos do 3192 SERVIÇO SALA Código 1210100 ✓

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código
Montina	ampola	10 mg	110838400

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
		1			23/10/2018	
		Total			1	

309

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto Data <u>23/10/2018</u> N.º Mec. _____	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. legível) Data <u>23/10/2018</u> N.º Mec _____ Recebido por (ass. legível) Data <u>23/10/18</u> N.º Mec. _____
---	--	---

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Anexo 3. Requisição de medicamentos hemoderivados

Número de série 0498181

VIA FARMÁCIA



MINISTÉRIO DA SAÚDE

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO

(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos*)

HOSPITAL _____

SERVIÇO _____

Médico _____ <i>(Nome legível)</i> N.º Mec. ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____	Identificação do doente <i>(nome, B. I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i> Apor etiqueta autocolante, cópiagrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.
---	--

QUADRO A

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA *(a preencher pelo médico)*

Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____	QUADRO B
--	-----------------

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ *(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)*

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

QUADRO C

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante *(Assinatura)* _____ N.º Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação:

A requisição, constituída por **2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO)**, é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIA SERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inactivado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;

b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de Outubro de 2000.

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.)

Anexo 4. Ficha de preparação individualizada ou por lotes



SERVIÇO DE FARMÁCIA HOSPITALAR IPOCFG, EPE

ÁREA DE FARMACOTECNIA

FICHA DE PREPARAÇÃO INDIVIDUALIZADA OU POR LOTES

Código	DESIGNAÇÃO	Forma farmacêutica	Data de preparação	Nº lote
112804705	Nistatina Composta (bochechos)	Solução		/2018

Matérias - primas	Nº de lote e laboratório	Quantidade	Rubrica do operador e data	Verificado por e data
Bicarbonato de sódio 1.4% 500ml frasco	BBraun	450ml x		
Nistatina solução oral 30ml frascos	Bristol Myers Squibb	30ml x		
Lidocaína 2% gel bucal	Sidefarma	20ml x		

Equipamento:
copo de precipitação de 50ml , seringa de 20ml

Preço unitário:
Quant. preparada:
Preço total:

COMPOSIÇÃO Nº
Data/ ass.

Notas: (cálculos $C_i \times V_i = C_f \times V_f$; alterações à técnica de preparação.)

* Foram utilizados ___ frascos de lidocaína a 2% geleia bucal.

CONTROLO DE QUALIDADE	Resultado	Conformidade S ou N	Rubrica e data	Libertação de lote
Caracteres organolépticos				Data / Farmacêutica
pH				
Transparência				

- Proceder à rotulagem e colar um exemplar no espaço em baixo.
- Arquivar esta ficha de preparação, rubricada e datada.

COLAR UM ROTULO

Anexo 5. Ficha modelo de auditoria interna

AUDITORIA INTERNA – DISTRIBUIÇÃO POR DOSE UNITÁRIA LISTA DE VERIFICAÇÃO

SERVIÇO: _____ DATA: ___/___/_____

TDT: _____

Nº camas conferidas: _____ Total de linhas prescritas: _____

CRITÉRIO	Foram encontradas falhas?			OBSERVAÇÕES
	SIM	NÃO	N/A	
VALIDAÇÃO DE PRESCRIÇÃO				
IDENTIFICAÇÃO DO DOENTE				
Nome do doente				
Nº da cama				
DISPENSA DE MEDICAMENTOS				
Falta de medicamento na gaveta DU				
Medicamento errado – <u>forma farmacêutica</u> errada				
Medicamento errado – <u>dose</u> errada				
Medicamento errado – <u>frequência</u> errada				
PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS				
Rotulagem incorrecta				
Reembalagem deficiente				
Medicamento fora de prazo				

OUTRAS CONSIDERAÇÕES/ANOTAÇÕES

INDICADORES	
Nº de falhas na validação da prescrição	
N.º de falhas identificação do doente	
N.º de erros na dispensa de medicamentos	
N.º de medicamentos mal acondicionados	

Serviços Farmacêuticos IPO Coimbra – Auditoria interna dose unitária
Versão 02/2014 _ Abril 2014

Anexo 6. Folhas de informação ao doente

 Serviço de Farmácia Hospitalar do Instituto Português de Oncologia
Francisco Gentil de Coimbra, E.P.E

CERITINIB (Zykadia®)

- Cápsulas -

 A dose máxima recomendada é de 450 mg (3 cápsulas de 150mg), por via oral uma vez por dia com alimentos, todos os dias à mesma hora.

 As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água e não devem ser mastigadas ou esmagadas.

 Se for esquecida uma dose, esta deve ser tomada no mesmo dia, assim que o doente se lembrar. Contudo, se faltarem até 12 horas para a toma da dose seguinte, então a dose anterior que foi esquecida já não deve ser tomada.

Se vomitar, o doente não deve tomar uma dose adicional, mas deve continuar com a dose seguinte prevista.

 As cápsulas devem ser sempre manuseados com luvas descartáveis.

Informação retirada do Resumo de Características do Medicamento Zykadia® de 12/07/2018

 Serviço de Farmácia Hospitalar do Instituto Português de Oncologia
Francisco Gentil de Coimbra, E.P.E

 Não deve consumir produtos que contenham hipericão (erva de S. João), toranja e sumo de toranja.

 REACÇÕES ADVERSAS MAIS FREQUENTES: dificuldade em respirar ou engolir; inchaço da face, lábios, língua ou garganta; comichão intensa da pele, com erupção cutânea avermelhada ou manchas salientes; náuseas e/ou vómitos; cansaço; diarreia; sede excessiva ou aumento da frequência urinária.

 Deve ter precaução a conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento pois poderá sentir fadiga ou distúrbios de visão.

Se por alguma razão deixar de tomar o medicamento, por favor devolva-o ao Serviço de Farmácia Hospitalar.

 EM CASO DE DÚVIDA, não hesite em contactar os Serviços Farmacêuticos do Hospitalar do IPOFG de Coimbra
Telefone: 239 400 316
Horário: Segunda a Sexta das 9:00 às 17:00

Informação ao doente - Outubro/2018

 Serviço de Farmácia Hospitalar do Instituto Português de Oncologia
Francisco Gentil de Coimbra, E.P.E

OLAPARIB (Lynparza®)

-COMPRIMIDOS-

 A dose recomendada é de 300 mg (2 comprimidos de 150mg), duas vezes por dia, tomados por via oral, equivalente a uma dose total diária de 600 mg (4 comprimidos).

 Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não mastigados, partidos, dissolvidos ou divididos. Podem ser tomados sem ter em conta as refeições.

 Se a doente falhar uma dose, deve tomar a sua dose seguinte habitual no horário programado.

 Os comprimidos devem ser manuseados sempre com luvas descartáveis.

Informação retirada do Resumo de Características do Medicamento Lynparza® de 10/2018

 Serviço de Farmácia Hospitalar do Instituto Português de Oncologia
Francisco Gentil de Coimbra, E.P.E

 REACÇÕES ADVERSAS MAIS FREQUENTES: náuseas; vómitos; diarreia; indigestão; sensação de cansaço ou fraqueza; dor de cabeça; alterações no sabor dos alimentos; perda de apetite; sensação de tontura; anemia; erupção cutânea; tosse.

 Foram identificados náuseas, fadiga, tonturas e fraqueza geral em alguns doentes em ensaios clínicos, pelo que estes efeitos devem ser considerados na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

 Se por alguma razão deixar de tomar o medicamento, por favor devolva-o ao Serviço de Farmácia Hospitalar.

 EM CASO DE DÚVIDA não hesite em contactar o Serviço de Farmácia Hospitalar de IPOFG de Coimbra.
. Contacto: 239 400 316
. Horário: Segunda a Sexta das 9:00 às 17:00

Informação ao doente - Outubro/2018

PARTE

II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Orientado pela Dr.^a Ana Pimentel

- Farmácia São Sebastião -

LISTA DE ABREVIATURAS

CCF	Centro de conferência de faturas
DCI	Denominação comum internacional
FC	Farmácia comunitária
FSS	Farmácia São Sebastião
MG	Medicamento genérico
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
PVP	Preço de venda ao público

INTRODUÇÃO

A Farmácia Comunitária (FC) é o primeiro local a que os doentes recorrem quando querem evitar deslocações desnecessárias a um hospital ou centro de saúde ou, até mesmo, por ser a única estrutura de saúde disponível em determinadas localidades.

O farmacêutico comunitário é o profissional de saúde que, em primeira instância, tem um contacto direto e proactivo com a comunidade, sendo responsável pela prestação de aconselhamento primário em diversas situações patológicas. Segundo o artigo nº75 da Lei nº131/2015, de 4 de setembro o farmacêutico tem como funções a preparação, o controlo, a seleção, a aquisição, o armazenamento e a dispensa de medicamentos de uso humano e veterinário bem como de dispositivos médicos em farmácias (ESTATUTO DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS). Para além disto está também a seu cargo a determinação de parâmetros, a promoção de um estilo de vida mais saudável e a interpretação e avaliação das prescrições médicas e posterior aconselhamento de medidas de suporte não farmacológicas.

A realização do estágio curricular em FC é de carácter obrigatório e deveras necessária para a aplicação prática os conhecimentos adquiridos ao longo do MICEF.

O estágio realizado na Farmácia São Sebastião (FSS) teve a duração de 13 semanas, tendo sido iniciado a 5 de novembro de 2018 e concluído a 1 de fevereiro de 2019. O plano de estágio proposto e orientado pela Diretora Técnica, Dr.^a Ana Pimentel, foi dividido por 2 etapas: *backoffice* e atendimento ao público e aconselhamento.

O presente relatório, redigido no âmbito do estágio realizado, tem como principal objetivo ser uma síntese do mesmo. Primeiramente começo por apresentar a farmácia onde realizei o estágio e a organização da mesma. De seguida, faço uma análise **SWOT** ao meu estágio, que contempla os pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) ao longo deste período.

CONTEXTUALIZAÇÃO DA FARMÁCIA

APRESENTAÇÃO, LOCALIZAÇÃO E HORÁRIO DE FUNCIONAMENTO

A FSS encontra-se localizada na Avenida Dr. Elísio de Moura, sendo esta uma localização privilegiada pela quantidade de habitações e por ser bem servida de transportes públicos. A FSS está aberta das 9h às 20h nos dias úteis, e ao sábado das 9h às 14h. De forma a assegurar o serviço permanente, os serviços ocorrem de 20 em 20 dias em rotação com outras farmácias, de acordo com o calendário de serviço das farmácias da zona, que é disponibilizado no final do mês de dezembro no site da ANF para o ano seguinte.

RECURSOS HUMANOS

A equipa da FSS, sob a direção da Dr.^a Ana Pimentel, é constituída por 4 farmacêuticos jovens mas bastante experientes. A competência e empenho no trabalho realizado proporciona um serviço de excelência à comunidade.

INSTALAÇÕES

A atividade da FSS desenvolve-se em dois pisos. O rés-do-chão constitui a área principal, que inclui a área de atendimento e zona de espera, a zona de armazenamento dos medicamentos, o laboratório e as instalações sanitárias. No primeiro piso está localizado o gabinete da direção técnica onde são realizadas algumas reuniões, um armazém secundário que se destina ao armazenamento de excedentes e uma sala para os farmacêuticos guardarem os seus pertences, servindo também de COPA.

RECEÇÃO DE ENCOMENDAS, GESTÃO E APROVISIONAMENTO

Na FSS são efetuadas encomendas diárias, geradas automaticamente no sistema informático, SIFARMA 2000[®], para um dos distribuidores grossistas. São também realizadas mensalmente encomendas de grande volume, de acordo com a rotatividade de produtos e o histórico de vendas. Aquando o atendimento de uma receita, nos casos em que não temos o medicamento em *stock*, procedemos à realização de uma encomenda instantânea e comunicamos ao utente qual o dia e horário de chegada do medicamento, ficando, assim, o medicamento reservado em nome do utente. Este tipo de encomenda pode ser realizado através do portal informático de compras de um dos fornecedores, por via telefónica ou pelo sistema informático SIFARMA 2000[®], satisfazendo as necessidades dos utentes e

minimizando a acumulação de excedentes. A aquisição de medicamentos e produtos de saúde pode ainda ser realizada por compras diretas aos laboratórios.

A zona de armazenamento é constituída por uma área de gavetas, onde os medicamentos estão organizados por ordem alfabética do nome comercial ou no caso dos medicamentos genéricos (MG) por ordem da denominação comum internacional (DCI). Para além da organização por ordem alfabética estão também organizados por grupos: vaginais, injetáveis, pomadas oculares e colírios, antibióticos e suspensões, ampolas e granulados, pomadas e cremes, loções e soluções, comprimidos e cápsulas e, por fim, retais. Em relação aos xaropes e gotas, estes encontram-se armazenados em prateleiras.

ATENDIMENTO AO PÚBLICO

A zona de atendimento ao público é composta por 3 balcões, cada um munido de um computador, e uma zona de espera. Os balcões de atendimento estão dispostos de forma a permitir um atendimento individualizado. Atrás de cada balcão existem prateleiras de exposição dos produtos de rotação sazonal e suplementos. Na zona de espera encontram-se expositores com produtos de dermofarmácia, cosmética e perfumaria bem como produtos dentários, produtos veterinários e de puericultura e, ainda, uma balança automática.

LABORATÓRIO

No laboratório, para além da manipulação de medicamentos e reconstituição de preparações extemporâneas, realizam-se determinações bioquímicas e administração de vacinas e injetáveis. Nesta divisão encontra-se também o frigorífico.

SISTEMA INFORMÁTICO – SIFARMA 2000[®]

A FSS utiliza o SIFARMA 2000[®], programa criado pela Glintt[®], que permite a gestão e atendimento nas FCs.

ANÁLISE SWOT

PONTOS FORTES

- a. LOCALIZAÇÃO E FIDELIZAÇÃO DE UTENTES – A FSS localiza-se numa zona privilegiada visto que tem ao seu redor vários prédios de habitação e duas paragens de autocarro, o que permite uma maior comodidade dos utentes que habitam naquela zona. Pela sua excelência e dedicação à comunidade, conta com muitos utentes fidelizados e alguns ocasionais. Esta fidelização dos utentes permite uma

garantia de sustentabilidade e ao mesmo tempo um acompanhamento farmacoterapêutico personalizado, pois através da ficha do utente podemos aceder a toda a medicação que fazia e possa ter sido alterada. Outro ponto forte, ainda no âmbito dos utentes, é a heterogeneidade entre eles, pois tive a possibilidade de contactar com pessoas de diferentes estratos socioeconómicos e faixas etárias e de outras nacionalidades, levando a uma diversidade de situações às quais tive de adaptar a forma como comunicava e aconselhava o utente.

- b. EQUIPA – A equipa da FSS tem uma forte qualificação a nível farmacêutico pois é constituída apenas por farmacêuticos demonstrando profissionalismo e distinguindo a nossa profissão no que concerne ao aconselhamento individualizado. Isto fez com que eu pudesse adquirir um maior conhecimento de como funciona uma farmácia na sua globalidade desde a receção de encomendas até ao atendimento ao balcão. A passagem de informação é realizada diariamente de modo a pôr toda a equipa a par das diversas situações ocorridas, desde encomendas, devoluções e reservas de produtos à necessidade de preparação de manipulados ou entrega de medicamentos. Ao longo do ano a farmácia integra vários estagiários o que é indicativo de um bom acolhimento e formação.
- c. PLANIFICAÇÃO DO ESTÁGIO – Numa fase inicial aprendi a recepcionar encomendas, fazendo a confirmação do código do produto, do prazo de validade, do valor faturado e verificando as condições da embalagem, bem como das quantidades recebidas e da confirmação e atualização, quando necessária, do preço de venda ao público (PVP). Após a realização da receção de encomenda procedia à devida arrumação dos produtos o que me permitiu uma rápida aprendizagem da localização dos mesmos na farmácia. Posteriormente, iniciei o contacto com o utente, através da medição da pressão arterial, e dos valores de glicémia, bem como através do aconselhamento de dermofarmácia e cosmética. Por fim, passei à fase de atendimento e aconselhamento ao balcão, onde recebi um grande apoio da equipa farmacêutica. Foi-me também explicado como proceder no caso de medicamentos com planos de comparticipação diferentes ou aquando da apresentação de um cartão referente a um organismo responsável pelo pagamento de uma percentagem ou totalidade da comparticipação. A forma de aviar uma receita manual é diferente de uma electrónica e, desse modo, aprendi a ter em atenção a validade destas receitas, a assinatura do médico, a presença de número de utente de saúde ou de beneficiário e a quantidade de medicamentos presentes na receita.

- d. **MANIPULAÇÃO DE MEDICAMENTOS** – Um dos principais pontos fortes da FSS é a preparação de medicamentos manipulados, como cápsulas, pomadas e soluções. A farmácia munida de um laboratório tem excelentes condições para a preparação de manipulados. A entrega dos medicamentos manipulados é realizada na maioria das vezes por correio à cobrança ou no atendimento ao balcão. O pedido formalizado deve ser sempre feito por e-mail ou ser entregue a receita na farmácia e depois procede-se ao cálculo do valor do manipulado que é transmitido ao requerente. Inicia-se então a manipulação, rotula-se e procede-se ao envio. Muitos dos manipulados realizados são preparações pediátricas, preparações consoante o peso do utente ou outro tipo de preparações mais específicas. O facto de haver inúmeras indústrias farmacêuticas que produzem os medicamentos não é suficiente para cobrir este tipo de preparações mais especiais levando a que o papel do farmacêutico de oficina seja ainda necessário. Neste estágio tive a possibilidade de acompanhar muitos dos processos de manipulação, cálculo do PVP de acordo com o regime aprovado por portaria conjunta dos ministros da economia e da saúde, rotulagem, quebra de produtos e registo de movimentos, encomendas e respetivo envio e entrega dos manipulados.
- e. **ValorMed** – A ValorMed tem como objetivo o comprometimento da gestão dos resíduos nas embalagens vazias e dos medicamentos fora de uso através de um processo cómodo de recolha e tratamento seguros dos mesmos. Os cidadãos, através dos contentores que se encontram nas farmácias, podem libertar-se das embalagens vazias e dos medicamentos fora de uso, considerados resíduos especiais e, por isso, recolhidos seletivamente e sob controlo farmacêutico. Quando cheios, os contentores de recolha são selados e entregues aos distribuidores de medicamentos. Estes transportam-nos para um centro de triagem, onde os resíduos são separados para serem posteriormente reciclados (papel, plástico, vidro, compósitas) ou incinerados. A FSS participa no projeto da ValorMed e incentiva os utentes para o uso racional do medicamento e para a diminuição do dano ambiental. Assim foi notável, durante o meu estágio, a preocupação que a população tem em entregar os seus medicamentos fora do prazo de validade e embalagens vazias. Este tipo de projetos demonstram o papel ativo do farmacêutico em relação à saúde ambiental e ao bem-estar da população (VALORMED¹).
- f. **CARTÃO SAUDA** – Este cartão (**Anexo I** – Cartão Sauda) permite aos utentes ter acesso a promoções exclusivas e acumular pontos em farmácias aderentes, as Farmácias Portuguesas. Estes pontos são atribuídos na compra de MNSRM,

produtos de saúde e bem-estar, dispensa de receitas e serviços farmacêuticos. Posteriormente, são descontados em produtos ou trocados por vales de dinheiro que será descontado na compra que realizar na farmácia. Este cartão é uma vantagem bastante competitiva em relação às farmácias não aderentes.

- g. FARMÁCIA ABEM – A FSS é uma das farmácias aderentes ao programa solidário abem. Este programa, de caráter nacional e pertencente à Associação Dignidade, é também designado de Rede Solidária do Medicamento e tem o intuito de ajudar pessoas que se encontram numa situação de carência económica. A cada beneficiário é atribuído um cartão que lhe permite aceder aos medicamentos prescritos (FARMÁCIA abem!).

PONTOS FRACOS

- a. SIFARMA 2000[®] – Neste estágio tive a oportunidade de explorar as várias vertentes deste software, no entanto, o facto de não existir uma prévia instrução sobre esta ferramenta informática fez com que me sentisse pouco à vontade nos primeiros atendimentos, tendo várias vezes que chamar um colega para me esclarecer em relação ao programa. Isto fez com que alguns atendimentos se tornassem um pouco mais morosos e que eu me sentisse desconfortável em frente ao utente.
- b. SAZONALIDADE – A realização do meu estágio foi compreendida entre os meses de novembro e fevereiro permitindo-me estar a par de toda a gama de medicamentos e produtos de saúde associados a gripes e constipações, bálsamos reparadores labiais e corporais e cremes para frieiras e também a antiácidos, antidiarreicos entre outros muito pedidos nas épocas festivas como o Natal e o Ano Novo. Por outro lado, o contacto com produtos de proteção solar foi nulo levando a que não me sinta à vontade para aconselhar um desses produtos num futuro próximo, mas fomentando a minha curiosidade sobre os mesmos.
- c. BAIXO LEQUE DE PRODUTOS DE SAÚDE – O facto de não ser uma farmácia de grandes dimensões e de haver várias parafarmácias e grandes superfícies comerciais na cidade faz com que o leque de alguns produtos de saúde, produtos de puericultura e dermofarmácia não tenham rotação nesta farmácia, justificando o baixo leque de produtos. No entanto, é fundamental esclarecer que todos os produtos existentes dentro destes grupos são bem conseguidos, no sentido em que os elementos da farmácia estão aptos para um bom aconselhamento e sabem aconselhar corretamente o produto que estão a vender transmitindo segurança ao utente.

OPORTUNIDADES

- a. **FORMAÇÕES EM HORÁRIO PÓS-LABORAL** – A primeira formação intitulada “A farmácia e as redes sociais”, levou a uma alteração na FSS. Após esta formação foi criado um *Instagram* onde semanalmente divulgamos campanhas promocionais, alertamos para as noites de serviço e ainda aconselhamos medidas não farmacológicas sobre diversos temas, como por exemplo, cuidados a ter no inverno. Para além da recente utilização desta rede social, a FSS já contactava virtualmente com os seus utentes através da página de *Facebook*. Cada vez mais se verifica que o mundo digital se apodera do nosso universo pessoal e laboral e, por isso, as farmácias devem mostrar que também fazem parte deste mundo e que através dele podem mostrar a sua disponibilidade à população. Através das redes sociais é possível a partilha de promoções em produtos de cosmética, de campanhas de saúde, de informação relativa a projetos como, por exemplo, o ValorMed, o Cartão Sauda ou a associação abem. Para além de tornar mais próximo o contacto com a farmácia, pois um utente pode comunicar com a farmácia não só pelo telefone ou e-mail mas também através das redes sociais. Na segunda formação “Nutrição em doentes desnutridos”, foram esclarecidos alguns produtos de nutrição. Apesar desta formação ser mais indicada para farmacêuticos hospitalares é sempre bom estarmos a par de novos produtos e da forma como devem ser administrados, pois a contínua aprendizagem é parte integrante da formação de um farmacêutico profissional.
- b. **REALIZAÇÃO DE SÁBADOS E SERVIÇOS NOTURNOS** – No decorrer do estágio, tive a oportunidade de realizar sábados e alguns serviços noturnos. Assim, pude contactar com um público-alvo um pouco diferente do habitual. Durante os serviços noturnos, o número de prescrições médicas de urgência é maior e nesta época do ano, propicia a gripes, constipações e infeções respiratórias, é notória a quantidade elevada de antibióticos dispensados. A abertura e fecho da farmácia foi algo que também se inseriu no meu estágio, possibilitando-me um maior contacto com a realidade laboral e mostrando-me que o horário do farmacêutico vai muito além do horário de atendimento ao público. No final do mês de novembro, tive a oportunidade de contactar com todo o procedimento de obtenção dos documentos necessários para envio para o Centro de Conferência de Faturas (CCF) para a restituição dos valores comparticipados pelas diversas entidades, bem como da conferência de receituário.

AMEAÇAS

- a. **PARAFARMÁCIAS E VENDA DE MNSRM FORA DAS FARMÁCIAS** – A implementação da lei que permite a venda de MNSRM fora das farmácias e a edificação de parafarmácias levou a uma diminuição no número de vendas não só de MNSRM mas também de produtos de bem-estar, de puericultura, de cosmética. Considero isto como uma ameaça, na medida em que as parafarmácias se tornam mais competitivas em relação ao PVP e a promoções, bem como em relação à maior oferta de produtos, levando a um desgaste económico e a uma diminuição de vendas nas farmácias que não conseguem ter em *stock* uma tão grande quantidade e variedade de produtos como é possível nas parafarmácias das grandes superfícies comerciais. É não só uma desvantagem para o nosso sector profissional como também o é para o utente que não é aconselhado com o rigor e ponderação necessários na dispensa de MNSRM.
- b. **MEDICAMENTOS ESGOTADOS, BAIXO STOCK, INSATISFAÇÃO E NÃO COMPREENSÃO POR PARTE DE ALGUNS UTENTES** – O facto de alguns medicamentos (por exemplo, Adalat CR 30[®], Atrovent PA[®]) e produtos farmacêuticos estarem esgotados, terem sido retirados ou descontinuados fez com que muitas vezes não conseguisse satisfazer as necessidades do utente, sendo posta em causa a acessibilidade aos medicamentos. Utentes não fidelizados mostraram-se pouco compreensivos quando não tínhamos o medicamento genérico de um determinado laboratório, isto deve-se ao facto de esses mesmos medicamentos não terem rotação na FSS e, conseqüentemente, não serem encomendados para não haver excedentes de produtos.
- c. **TENTATIVA CONSTANTE DE AQUISIÇÃO DE MSRM** – A tentativa constante de aquisição de MSRM, principalmente dos que não são comparticipados é algo muito frequente nas farmácias. Em relação à medicação crónica o farmacêutico dispensa por venda suspensa os medicamentos pedidos verificando sempre na ficha do utente qual o laboratório e confirmando a dosagem. No entanto, é frequente os utentes pedirem antibióticos que já tenham tomado e que acham necessário tomarem para combaterem os mesmos sintomas do passado (infecções respiratórias e infeções urinárias), neste caso é de extrema importância o papel do farmacêutico na instrução e alerta do utente de que nem todos os medicamentos são de venda livre e que os antibióticos são medicamentos que podem causar resistências a bactérias quando não usados devidamente. Outro tipo de medicamentos que são

pedidos muitas vezes sem receita são os psicotrópicos e benzodiazepinas que por terem regulamentação e legislação especial não podem ser vendidos em venda suspensa e por isso só são dispensados com receita médica.

- d. **ALTERAÇÃO DE TERAPÊUTICA E DEVOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS** – A partir de fevereiro de 2019 será implementada a regra de que todas as caixas de medicamentos serão seladas e terão um código único. Isto garante a segurança em relação ao medicamento que poderia ter sido devolvido pelo utente e fomenta a responsabilidade e uso racional do mesmo por parte do utentes que aviam a receita na sua totalidade e depois é-lhe trocada a medicação ou a dose.
- e. **CONCEITO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS** – O facto da população não ter o conhecimento de um profissional de saúde em relação aos medicamentos genéricos (MG) faz com que muitos prefiram os de marca e menosprezem os MG dizendo muitas vezes que não têm o mesmo efeito. O farmacêutico como profissional de saúde tem o dever de esclarecer estas dúvidas e explicar o porquê da grande diferença de preço entre um MG e um medicamento de marca. A grande panóplia de laboratórios atualmente existentes a produzir medicamentos com a mesma substância ativa e a mesma dosagem leva muitas vezes à confusão dos utentes que muitas vezes não sabem identificar de que laboratório costumam levar o medicamento. Isto pode fazer com que os utentes ao comprar em farmácias diferentes possam estar a tomar a mesma medicação em duplicado. É de facto importante confirmar sempre na ficha do utente quais os laboratórios habituais e alertar o utente para isso mesmo.
- f. **DESCONFIANÇA POR PARTE DO UTENTE** – A fidelização dos utentes leva ao total conhecimento da equipa farmacêutica, fazendo com que um estagiário, nas primeiras semanas, se sinta desconsiderado. No início, muitos foram os utentes que pediram para serem atendidos por outro profissional em quem confiavam mais, não me permitindo assim praticar o meu atendimento. No segundo mês foi bastante notória a diferença, alguns dos utentes fidelizados não se importavam que fosse eu a atender pois já tinham percebido que se eu necessitasse de ajuda chamaria um dos meus colegas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A concretização desta última etapa do plano de estudos do MICF, consciencializou-me do nobre serviço farmacêutico prestado à comunidade e do rigor necessário na atividade farmacêutica.

O quotidiano na farmácia comunitária permitiu-me entender a complexidade da profissão farmacêutica, o funcionamento de uma FC e a pertinência do aconselhamento e esclarecimento na automedicação.

O que mais me fascina na FC é o constante contacto com diferentes pessoas, levando a que a versatilidade seja uma das principais qualidades esperadas no farmacêutico comunitário. Este terá de se certificar de que a informação transmitida é compreendida pelo utente, e, por isso, é muitas vezes reforçada através do uso de etiquetas nas embalagens.

Após o término do estágio, e apesar das capacidades desenvolvidas, ficou a certeza de que ainda há muito para aprender, pois todo o profissional de saúde necessita de formação contínua para um melhor desempenho das suas funções.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- **FARMÁCIA abem¹** - [acedido a 28 janeiro 2019]. Disponível na Internet: <https://abem.dignitude.org>
- **Lei nº 131/2015: Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos.** (Diário da República nº173/2015, Série I de 2015-09-04) [acedido a 10 novembro 2018]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/70186240>
- **SIFARMA 2000^{®1}** (Glintt) - [acedido a 10 novembro 2018] Disponível na Internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
- **VALORMED¹** - [Acedido a 10 novembro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/intro/home>

Anexo I. Cartão Saúda



PARTE

III

MONOGRAFIA INTITULADA

“POLIDATINA E CANCRO: MECANISMOS E ALVOS”

Orientado pela Professora Doutora Maria Manuel Silva

LISTA DE ABREVIATURAS

Ahr	Receptor de hidrocarboneto de arilo
AKT	Proteína cinase B
ALL	Leucemia linfoblástica aguda
Bak	<i>Bcl-2 homologous antagonist killer</i>
Bax	<i>Bcl-2 associated x protein</i>
Bcl-2	<i>B cell lymphome 2</i>
CHM	Medicina tradicional chinesa
CNE	Carcinoma nasofaríngeo
CRC	Cancro colo-rectal
CYP450	Citocromo P450
DHT	Di-hidrotestosterona
HBE	Células epiteliais brônquicas humanas
HBP	Hiperplasia benigna da próstata
HCC	Carcinoma hepatocelular
HSP	Proteína de choque térmico
JAK	<i>Janus Kinase</i>
MMP	Potencial de membrana mitocondrial
NF-κB	<i>Nuclear Factor kappaB</i>
OMS	Organização mundial de saúde
OS	Osteossarcoma
OSCC	Carcinoma oral de células escamosas
PAH	Hidrocarboneto aromático policíclico
PAR	poly ADP-ribose
PBMC	Células mononucleares do sangue periférico
PD	Polidatina
PDGF	Fatores de crescimento derivados de plaquetas
PEA	N-palmitoiletanolammida
PI3K	Fosfatidilinositol 3-cinase
RE	Retículo endoplasmático
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SOD	Superóxido dismutase
STAT	<i>Signal transducer and activator of transcription</i>
Wnt	<i>Wingless and INT-1</i>

RESUMO

O recurso a plantas medicinais para prevenção e tratamento de várias doenças reveste-se de um carácter secular, desse modo as terapias alternativas aliadas ao saber empírico têm, cada vez mais, sido alvo de curiosidade por parte dos investigadores.

Atualmente, o cancro é um problema de saúde global que afeta milhões de pessoas no mundo inteiro. No entanto, não é uma doença única, mas sim um conjunto de doenças de diversos tipos que afetam diversos órgãos e tecidos, o que o torna difícil de tratar.

Os estudos com compostos fitoterapêuticos vieram revolucionar o campo do tratamento oncológico, pelos menores efeitos tóxicos que apresentam nas células saudáveis. Nestes estudos, a integração do farmacêutico numa equipa multidisciplinar é essencial, pois este tem um importante contributo a dar na otimização da terapêutica para o doente oncológico.

O presente trabalho monográfico tem por base uma revisão da literatura focada em estudos que avaliam os diversos mecanismos, e respetivos alvos, pelos quais a polidatina, molécula de origem natural, exerce efeitos anticancerígenos.

Palavras-chave: Polidatina; Cancro; Tratamento oncológico; Farmacêutico; Compostos fitoterapêuticos

ABSTRACT

The use of medicinal plants for the prevention and treatment of various diseases is secular, in consequence alternative therapies combined with empirical knowledge have increasingly been the subject of curiosity by researchers.

Currently, cancer is a global health problem that affects millions of people worldwide. However, it is not a single disease but rather a set of diseases of various types that affect various organs and tissues, making it difficult to treat.

Studies with phytotherapeutic compounds have revolutionized the cancer treatment, due to the lower toxic effects on healthy cells. In these studies, the integration of the pharmacist into a multidisciplinary team is essential, since the pharmacist has an important contribution to make in optimizing the therapy for the cancer patient.

The present monographic work is based on a review of the literature focusing on studies that evaluate the various mechanisms, and respective targets, for which polydatin, molecule of natural origin, has anticancer effects.

Keywords: Polydatin; Cancer; Cancer treatment; Pharmacist; Phytotherapeutic compounds

INTRODUÇÃO

A Natureza é responsável por oferecer variados produtos contendo compostos com estruturas químicas exclusivas e propriedades biológicas, farmacológicas e medicinais muito diferenciadas, possibilitando a descoberta de novos fármacos com base nas suas estruturas moleculares. Contudo, a modificação do produto natural foi sempre o centro da investigação para a exploração da diversidade estrutural e funcional dos novos derivados de compostos com propriedades farmacológicas desejáveis (Z. Y. WANG *et al.*, 2017).

Investigação recente em fitoquímica mostra que os compostos antitumorais oriundos de plantas herbáceas têm cada vez maior interesse terapêutico. De facto, cerca de 50% dos fármacos antineoplásicos desenvolvidos entre 1950 e 2015 provêm de produtos naturais ou de seus derivados (JIAO *et al.*, 2018). Este aumento de interesse em produtos naturais deve-se à sua baixa toxicidade no organismo (CAO *et al.*, 2016) e à sua elevada complexidade estrutural, originando atividades únicas. Portanto, encontrar compostos naturais antitumorais eficazes e com baixos níveis de toxicidade em células saudáveis facilitará a compreensão do desenvolvimento tumoral e das suas moléculas sinalizadoras (LIU *et al.*, 2011).

Os maus hábitos de vida e as alterações dos tipos de dieta são uma séria ameaça à saúde, levando ao gradual crescimento de tumores malignos (WU *et al.*, 2018) bem como de doenças metabólicas.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o cancro é o “crescimento descontrolado e a disseminação de células”. Este pode afetar qualquer parte do corpo e pode alastrar para os tecidos circundantes, podendo mesmo numa fase mais avançada metastizar para órgãos e tecidos distantes do local inicial de desenvolvimento do mesmo.

Uma das formas de reduzir a incidência do cancro é através da eliminação de carcinogêneos. Porém esta redução não é fácil de conseguir de forma a ter uma eficácia completa. Em alternativa, cada vez mais se aposta num estilo de vida mais saudável que não é de todo suficiente para prevenir cancros com etiologia genética.

O conhecimento empírico sobre a utilização de plantas tem acompanhado a evolução do Homem, por isso, a medicina tradicional desempenha um papel fundamental no que respeita à seleção das plantas a estudar, pois fornecem informação sobre o seu uso que é transmitida ao longo dos anos de geração em geração. Para além desta triagem, outro fator para a seleção da planta é a comestibilidade, sendo mais frequentemente dada prioridade a plantas comestíveis (MEHTA & PEZZUTO, 2002).

Cada vez mais a polidatina (PD) tem vindo a ser alvo de estudo na terapia

anticancerígena, pois os resultados até então obtidos são muito promissores ao desenvolvimento e aplicação desta molécula. Nesta revisão serão abordados os mecanismos de ação e os alvos terapêuticos da PD assim como alguns dos tumores em que se obteve evidência científica das suas propriedades.

POLYGONUM CUSPIDATUM

A correta caracterização botânica de uma planta e o estudo da sua composição química com isolamento, identificação e dosagem dos seus constituintes são fundamentais no desenvolvimento de novos fármacos.

Hu Zang, *Fallopia japonica* ou *Polygonum cuspidatum* é uma planta típica da medicina tradicional chinesa (CHM) (CORDARO *et al.*, 2017), listada na farmacopeia há muito tempo. A raiz e rizoma são as partes da planta mais comumente usadas na CHM (JIAO *et al.*, 2018). Atualmente conhecem-se muitos constituintes ativos desta planta, como, por exemplo, o resveratrol, a PD, as antraquinonas (a emodina e o seu glicosídeo) e os flavonóides (a quercetina e a catequina). Todavia, são ainda muitas as barreiras no desenvolvimento e utilização dos agentes fitoterapêuticos, sendo a composição complexa destes agentes e a insuficiente tecnologia atual as principais. Apesar da enorme quantidade de ingredientes ativos provenientes das plantas, a ciência e tecnologia atualmente disponíveis apenas conseguem extrair e caracterizar uma pequena parte, perdendo-se assim a possibilidade de estudo de agentes fitoterapêuticos ainda não descobertos e que possam ser dotados de maior eficácia no combate ao cancro (WU *et al.*, 2018).

POLIDATINA

DEFINIÇÃO

Os glicosídeos flavonóides são um grupo de metabolitos polifenólicos vegetais secundários com uma alta atividade biológica *in vitro* (Z. Y. WANG *et al.*, 2017), ao qual pertence a PD.

A PD pode ser obtida de inúmeras espécies de plantas e pode ser facilmente sintetizada (CORDARO *et al.*, 2017). Pode ser encontrado no vinho tinto, no amendoim, nos cones de lúpulo e em produtos contendo cacau (LIU *et al.*, 2018). No entanto, a PD está presente em muito maior quantidade na raiz seca da *Polygonum cuspidatum* (Z. WANG *et al.*, 2013).

A PD, também conhecida por piceid ou poligonina (CORDARO *et al.*, 2017), é um dos

principais compostos isolados da raiz e rizoma de Hu Zang. Esta apresenta atividades biológicas, como antioxidantes, anti-inflamatórias e protetoras em múltiplos órgãos (PAN *et al.*, 2018). Segundo CORDARO *et al.* (2017), as propriedades biológicas da PD incluem atividade antioxidante, proteção do coração, do cérebro e do fígado, melhoria da microcirculação, inibição da agregação plaquetária, efeitos benéficos na prevenção de acidentes vasculares cerebrais, na prevenção de reações asmáticas e na resistência a infecções microbianas. Recentemente, estudos mostram que a PD pode atuar como agente antitumoral uma vez que inibe a proliferação celular e induz a apoptose em vários tumores (PAN *et al.*, 2018). Segundo ZHANG *et al.* (2014) a PD tem um espectro anticancerígeno muito alargado, sendo bastante mais potente na eliminação de células cancerígenas do que na eliminação de células não cancerígenas. Deste modo, tem sido amplamente estudada na quimioterapia anti-inflamatória, antioxidante e antineoplásica (Z. Y. WANG *et al.*, 2017).

CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA

A PD ou 3,4,5'-tri-hidroxiestilbeno-3- β -D-mono-D-glucósido (CORDARO *et al.*, 2017) tem uma estrutura poli-hidroxilada (**Figura I (A)**), porém, geralmente apresenta baixa solubilidade e fraca estabilidade nas formulações lipídicas, resultando numa baixa disponibilidade e limitando assim a sua aplicação no campo da produção funcional de produtos alimentares, farmacêuticos e cosméticos. Com o intuito de melhorar as suas propriedades, muitas são as estratégias exploradas para modificar o composto, sendo a mais bem sucedida a de sintetizar os seus derivados de ácidos gordos (Z. Y. WANG *et al.*, 2017).

POLIDATINA VERSUS RESVERATROL

A PD é um glicósido do resveratrol e o grupo glicosídeo está ligado na posição C3 substituindo o grupo hidroxilo, resultando em mudanças nas suas propriedades biológicas (JIAO *et al.*, 2018). Estudos mostram que a PD é mais eficientemente absorvida e mais resistente à oxidação enzimática do que o resveratrol e é solúvel em água quente. Ao contrário do resveratrol (**Figura I (B)**), que penetra passivamente nas células, a PD entra por mecanismo ativo usando transportadores de glicose. As propriedades descritas anteriormente fazem com que a PD tenha uma maior biodisponibilidade que o resveratrol (CHEN *et al.*, 2017).

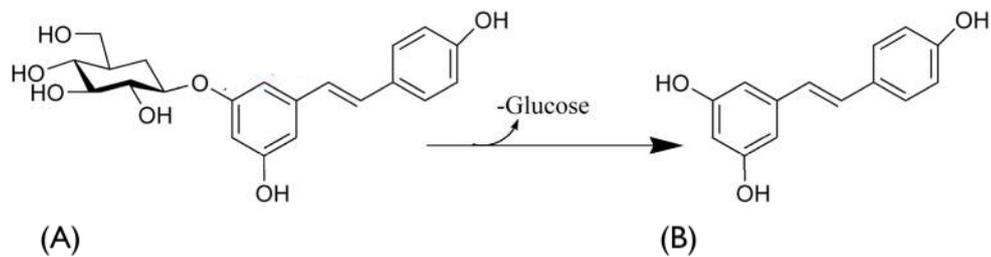


Figura 1. Estrutura química da polidatina e do resveratrol (adaptado de Z. WANG *et al.*, 2013)

ALVOS MOLECULARES E MECANISMOS DE AÇÃO

APOPTOSE CELULAR

A apoptose celular, processo ativo que desencadeia a morte celular programada, é mediada por diferentes vias de sinalização apoptóticas que podem ser iniciadas por estímulos intracelulares ou extracelulares. Este processo é fundamental para a organização funcional do sistema imunológico e do sistema nervoso central, para o desenvolvimento embrionário, homeostase tecidual e remoção de células danificadas. No entanto, está também associada a muitas doenças como, por exemplo, o cancro (CHO & CHOI, 2002). Os comportamentos agressivos da célula maligna são determinados por um conjunto de vias de sinalização (LI *et al.*, 2017).

De acordo com JIAO *et al.* (2018) a apoptose celular é um dos mecanismos no qual foi demonstrado evidência de que células de HCC (Carcinoma Hepatocelular) tratadas com a PD têm aumento da taxa de apoptose. O efeito citotóxico da PD foi verificado em várias células tumorais humanas, como por exemplo células HeLa do carcinoma cervical humano, linhas celulares SMMC-7721 de hepatoma, linhas celulares A-431 de carcinoma da epiderme e células CNE de carcinoma nasofaríngeo. Este efeito não se verificou em células não tumorais como as HaCaT de queratinócitos humanos ou células mononucleares do sangue periférico humano (PBMC), apesar das elevadas concentrações da PD. Estes resultados indicam que a PD em altas concentrações não tem influência nas células de tecidos normais ou nas células sanguíneas, tornando-se num composto antitumoral promissor com baixo efeito citotóxico em células normais (LIU *et al.*, 2011). Como os atuais agentes quimioterapêuticos usados no carcinoma nasofaríngeo (CNE) são fracos, (LIU *et al.*, 2011) decidiram focar os seus estudos nas células CNE e verificaram que a PD induziu um certo nível de necrose neste tipo de células. Também no estudo de ZHANG *et al.* (2014) se verificou que a eliminação de células cancerígenas é superior à de células não cancerígenas.

A percentagem de eliminação de células pulmonares cancerígenas A549 e NCI-H1975 foi superior a 60%, ao contrário da percentagem de perda de viabilidade celular em células epiteliais brônquicas (HBE) normais que foi inferior a 30%.

A PD também se mostrou eficaz em estudos de apoptose em células de leucemia MOLT-4 com tratamentos dose-dependentes (CAO *et al.*, 2016). Segundo estudos de C. WANG *et al.* (2015), a PD provocou apoptose em linhas celulares de THP-1 da Leucemia Aguda Monocítica, explicando a inibição da proliferação. A apoptose foi também claramente aumentada nos grupos com células de Osteossarcoma (OS) (MG63) sujeitos a tratamento com a PD em comparação com os grupos controlo (XU *et al.*, 2016).

Este processo de morte programada tem diferentes vias de ação. As vias comprovadas a nível experimental são descritas seguidamente.

FAMÍLIA Bcl-2

A família Bcl-2 (B cell lymphoma 2), pode ser dividida em inibidores da apoptose, como a Bcl-2, e em membros pró-apoptóticos, como a Bax (Bcl-2 associated *x* protein) (CREAGH *et al.*, 2003) e a Bak (Bcl-2 homologous antagonist killer). As proteínas pró-apoptóticas, que se encontram no citoplasma, após receberem um sinal responsável por desencadear a apoptose, sofrem translocação para a mitocôndria. A parede externa mitocondrial sofre uma alteração de permeabilidade em resposta aos estímulos apoptóticos, de forma a que as proteínas pró-apoptóticas a atravessem. Esta alteração de permeabilidade provoca, simultaneamente, a libertação de citocromo c que, por sua vez, ativa a via das caspases no citoplasma (GHOBRIAL *et al.*, 2009) (**Figura 2**).

A PD mostrou ser eficaz na indução da apoptose em linhas celulares de Hep-2 e AMC-HN-8. Nos estudos de LI *et al.* (2017), ocorreu um aumento significativo na expressão da proteína pró-apoptótica Bax e uma diminuição na expressão de Bcl-2. Também ZHANG *et al.* (2014) verificou que o rácio Bax/Bcl-2 favorece a apoptose em células cancerígenas pulmonares. Este rácio foi significativamente aumentado nas células A549.

Em estudos com células de leucemia MOLT-4 este rácio Bax/Bcl-2 também aumentou após tratamento de 24 horas com a PD. No entanto, verificou-se que o tratamento conjunto da PD e um inibidor específico da tirosina quinase, o AG490, foi ainda mais eficaz (W. J. CAO *et al.*, 2016).

Em células THP-1 tratadas com a PD, confirmou-se uma incapacidade de atuação da Bcl-2 e uma expressão aumentada de Bax que levaram à morte dessas mesmas células (C. WANG *et al.*, 2015). A proporção de Bax/Bcl-2 determinou o destino das células com OS tratadas, promovendo a sua morte (XU *et al.*, 2016). Tal como nos estudos anteriores,

também CORDARO *et al.* (2017) verificaram o efeito da PD nos níveis de Bcl-2 e Bax, verificando que o tratamento oral com o composto co-micronizado de N-palmitoiletanolamida (PEA) e de PD, o m(PEA/PD), levava a uma diminuição dos níveis do primeiro e a um aumento na expressão de Bax. O número de células que sofreram apoptose aumentou significativamente.

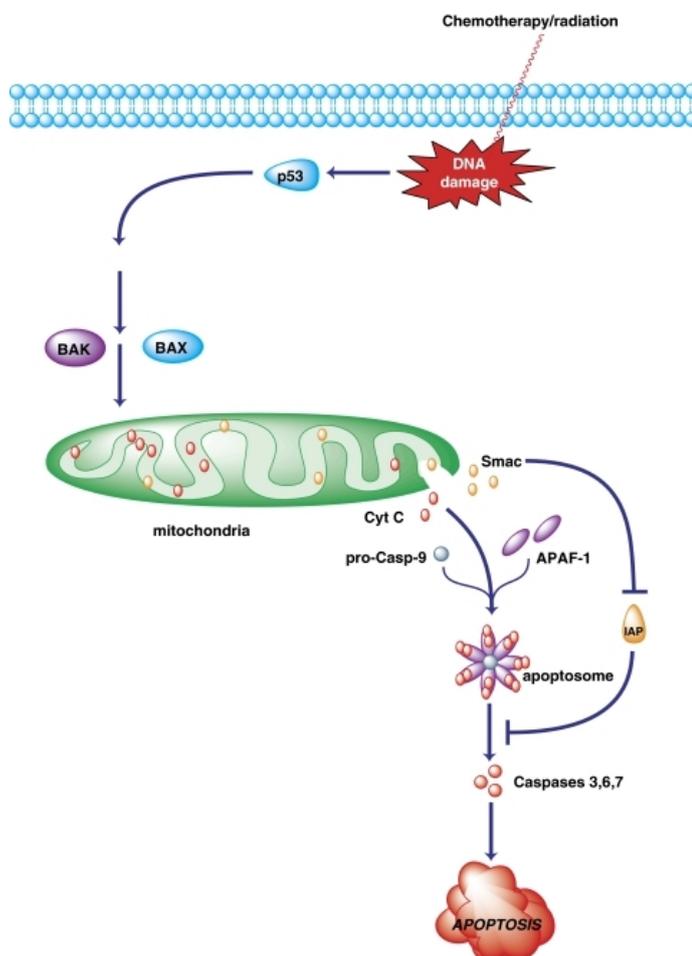


Figura 2. Liberação do citocromo c ativação da via das caspases (adaptado de PLACZEK *et al.*, 2010)

CASPASES

As caspases (*cysteine aspartic protease*), enzimas proteolíticas, são um dos fatores celulares associados às vias de sinalização apoptóticas (CHO & CHOI, 2002). A família das caspases pode ser dividida em dois grupos: caspases ativadas durante a apoptose (caspase-2, -3, -6, -7, -8, -9 e -10) e caspases ativadas durante as respostas inflamatórias (caspase-1, -4, -5, -11) (CREAGH *et al.*, 2003). Tanto a via intrínseca, através da caspase-9, como a via extrínseca, através da caspase-8, culminam na ativação da caspase-3, considerada a caspase efetora pois é a principal responsável pela morte celular (GHOBRIAL *et al.*, 2009) (**Figura 3**).

Estímulos apoptóticos, como por exemplo a quimioterapia, ativam as caspases. Inibidores das caspases -3, -8 ou -9 inibem também a morte celular indicando que estas são essenciais para a execução da apoptose (NUÑEZ *et al.*, 1998). A apoptose mediada pela caspase-3 deve-se à destruição de substratos celulares e à ativação da degradação do DNA (PAN *et al.*, 2018). Segundo o estudo de JIAO *et al.* (2018) o tratamento com a PD tem efeito na apoptose celular em células de HCC, aumentando a atividade da caspase-3 e -9 e tornando-o então num estímulo apoptótico. No estudo de JIAO *et al.* (2018) após o tratamento de HCC com a PD ocorreu um aumento da expressão proteica da Bax, proteína da família Bcl-2 que promove a liberação de fatores mitocondriais desencadeando a ativação da cascata das caspases e culminando na apoptose celular (CREAGH *et al.*, 2003). Após 48h de tratamento com a PD verificaram que as taxas de apoptose nas células HepG2 e SMMC-7721 de HCC aumentaram, estando este aumento associado ao aumento das concentrações da PD. A atividade da caspase-3 foi medida nas células HepG2 e SMMC-7721 após tratamento com o objetivo de confirmar o mecanismo da PD na apoptose celular. Os resultados do estudo demonstraram que a atividade da caspase-3 aumentou à medida que a concentração da PD aumentava. Para além do aumento na atividade da caspase-3, ocorreu também aumento da expressão proteica das caspases-3 e -9 e da Bax e supressão da expressão proteica da Bcl-2 (JIAO *et al.*, 2018). A ativação da caspase-3 pela PD foi analogamente verificada em células I43B de OS (XU *et al.*, 2016).

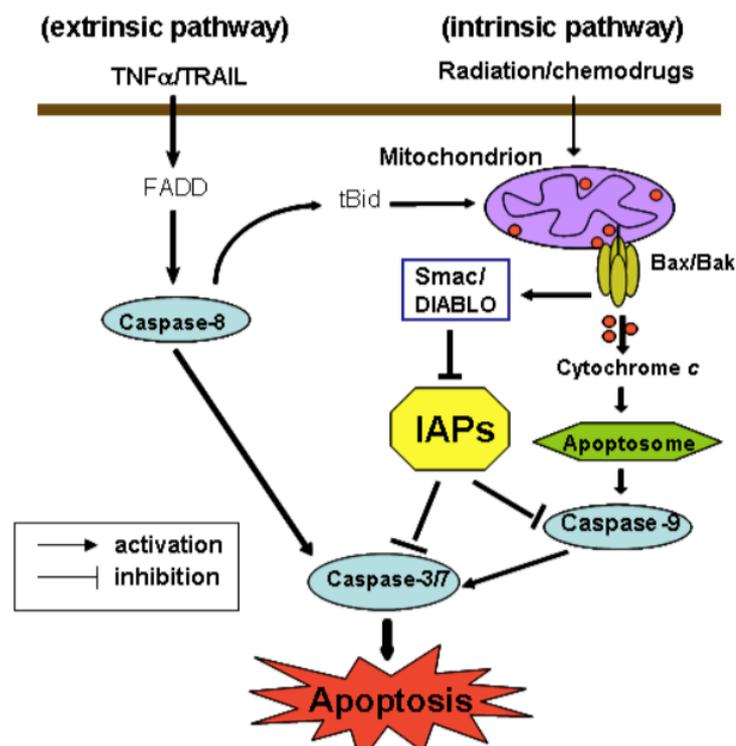


Figura 3. Vias intrínseca e extrínseca (DAI *et al.*, 2009)

LIU *et al.* (2011) após avaliarem os efeitos do tratamento com a PD na ativação das caspases em células do Carcinoma Nasofaríngeo Humano (CNE), concluíram que o fragmento de clivagem ativado da caspase-9 aumentou, enquanto o fragmento de clivagem ativado da caspase-8 não foi detectado, indicando que a via de apoptose usada foi a via intrínseca mediada pelas mitocôndrias e não a via extrínseca mediada pelo receptor de morte. Também o stress do retículo endoplasmático (RE) leva a uma clivagem proteolítica da caspase-4, e esta foi superior no grupo exposto a PD. Para determinar o modo de atuação da PD na indução do stress do RE foram investigados marcadores de stress do RE, como o ATF4, o XBP-1S e o CHOP. A expressão destes indutores de stress foi aumentada após o tratamento com a PD.

VIA MITOCONDRIAL

A mitocôndria é a fonte de energia celular, mas também é importante na libertação de reguladores, como o citocromo c, das caspases que iniciam a morte celular. Este organelo celular utiliza substratos oxidáveis para a produção de um Potencial de Membrana Mitocondrial (MMP). Se ocorrer um declínio no MMP, a configuração da membrana mitocondrial é alterada, simultaneamente é libertado o citocromo c para o citoplasma, que é responsável pela ativação da caspase-9 (XU *et al.*, 2016), e a célula acaba por sofrer morte celular (GOTTLIEB *et al.*, 2003).

O MMP é usado para a medição da função mitocondrial e encontra-se diminuído durante estados apoptóticos. Aquando do tratamento de células MOLT-4 com a PD, esta diminuição foi muito mais acentuada, evidenciando que a PD induz a apoptose através da via intrínseca mitocondrial (W. J. CAO *et al.*, 2016).

Também nos estudos de LIU *et al.* (2011) houve interesse de saber qual o papel da mitocôndria na indução de apoptose pela PD e verificaram que ocorreu uma perda de MMP. Após isolarem o citocromo c citoplasmático e o citocromo c mitocondrial através de Western blotting, verificaram um aumento no primeiro e uma notável diminuição no segundo, comparativamente ao grupo que não sofreu tratamento com a PD, mostrando que ocorreu a libertação de citocromo da mitocôndria para o citoplasma.

Produção de ROS

As Espécies Reativas de Oxigénio (ROS) são mediadores de diversas cascatas de sinalização, sendo uma delas responsável por desencadear o processo de apoptose através da via mitocondrial. Após o tratamento com a PD, e para verificação do mecanismo de ação da PD através da via mitocondrial, (W. J. CAO *et al.*, 2016) verificaram que ocorreu um aumento considerável de ROS. Este aumento foi dependente da dose de PD, pois quanto

maior a dose maior foi a produção de ROS, logo maior ativação da via mitocondrial apoptótica.

Também as ROS se mostraram relevantes na indução de stress do RE através da PD em células CNE (LIU *et al.*, 2011).

FATOR NUCLEAR κ B

A ativação de NF- κ B (*Nuclear Factor kappaB*) (**Figura 4**), importante mediador, está fortemente relacionada com a inflamação e o stress oxidativo. A administração oral do composto co-micronizado m(PEA/PD) levou à diminuição na expressão basal de I κ B- α e da translocação da subunidade p65 do NF- κ B, impedindo a transcrição de genes pró-inflamatórios. Após a indução de BPH verificou-se um aumento significativo nos níveis de expressão de iNOS e COX-2, que são importantes na relação inflamação/crescimento da próstata. O tratamento oral com m(PEA/PD) levou a reduções nestes níveis, confirmando a sua eficácia antioxidante. Foi igualmente verificado que os níveis de Nrf-2, HO-1 e Mn-SOD, necessários para a prevenção do cancro, aumentaram após a administração de m(PEA/PD). A nitrotirosina, indicador de stress nitrosativo, e o PAR (*poly ADP-ribose*), localizado em núcleos de células inflamatórias, diminuíram em ratos com BPH após o tratamento com m(PEA/PD), além de que os níveis de substâncias reagentes ao ácido tiobarbitúrico foram atenuadas (CORDARO *et al.*, 2017).

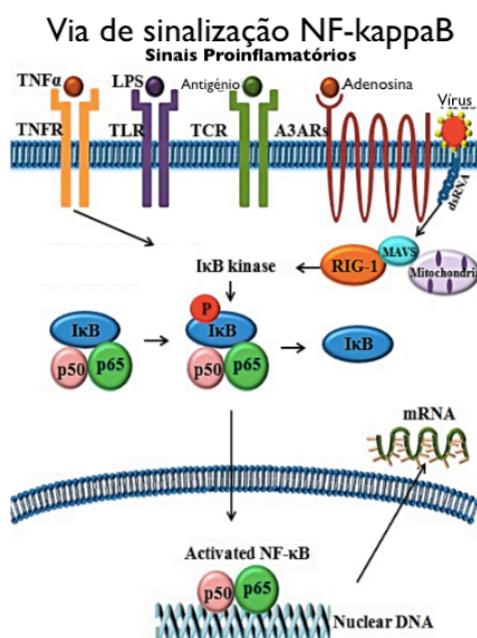


Figura 4. Via de sinalização NF- κ B (adaptado de WOO *et al.*, 2017)

PROLIFERAÇÃO CELULAR

A PD pode também ser adequada no tratamento da leucemia, na medida em que inibe a proliferação celular das células de leucemia MOLT-4. Esta inibição foi comprovada em estudos realizados por W. J. CAO *et al.* (2016). Verificou-se que na ausência de tratamento com a PD, as células MOLT-4 proliferaram de forma exponencial, enquanto que na presença de tratamento tempo e dose-dependente a PD mostrou-se citotóxica nestas mesmas células. Também C. Wang *et al.* (2015) verificaram as propriedades anti-proliferativas da PD em células THP-1, uma linha celular da Leucemia Aguda Monocítica. Os resultados mostraram que a viabilidade destas células é dependente da dose e tempo de administração da PD. A inibição da proliferação celular pela presença da PD foi igualmente comprovada em estudos de células OS (I43B e MG63) (XU *et al.*, 2016).

MARTANO *et al.* (2018) realizaram estudos *in vitro* com células CAL27 obtidas de 25 pessoas com Carcinoma Oral de Células Escamosas (OSCC) da língua. Neste tipo de carcinoma a expressão de AHr (receptor de hidrocarboneto de arilo) é extremamente elevada, o que leva a que este receptor seja um dos marcadores de prognóstico e um dos principais alvos no que toca ao desenvolvimento de novas terapêuticas para o tratamento de OSCC. O AHr é um complexo multiproteico que congrega vários compostos, como por exemplo o HSP90 (*Heat Shock Protein 90*), e é também um fator de transcrição presente no citoplasma que medeia os efeitos tóxicos de contaminantes industriais, os Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos (PAHs) como o TCDD (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina). Aquando da sua ativação, desencadeada por toxinas ambientais, este fator migra para o núcleo e forma um complexo que liga o DNA aos elementos ativados pelos xenobióticos, acionando a transcrição de genes, como o citocromo P450 (CYP450). Vários CYPs, como por exemplo a CYP450 IAI, promovem o metabolismo de poluentes ambientais responsáveis pela carcinogénese. Durante os estudos realizados e após o tratamento com a PD os resultados mostraram a inibição da proliferação celular de células tumorais. Esta inibição ocorreu devido a uma diminuição quase total de AHr e de CYP450 IAI e parcial de HSP90. A inibição parcial de HSP-90 deve-se ao facto de a HSP-90 não ser exclusivamente parte do complexo AHr, estando presente igualmente na forma de homodímeros. Assim, concluiu-se que a PD atua como inibidor de AHr e CYP450 IAI, mas não como inibidor de HSP-90, pois a diminuição da expressão desta última proteína é dependente da diminuição da expressão de AHr.

JIAO *et al.* (2018) examinaram os efeitos antitumorais da PD em linhas celulares de HCC (HepG2 e SMMC-7721) e em tumores de xenoenxerto *in vivo* e os potenciais mecanismos subjacentes da PD. Para a avaliação da proliferação celular foram usadas linhas

celulares hepáticas normais (HL-7702) e linhas celulares hepáticas cancerígenas (HepG2 e SMMC-7721). Após o tratamento com a PD verificaram que não ocorreu efeito inibitório na proliferação celular nas células HL-7702 ao contrário do que aconteceu nas células HepG2 e SMMC-7721. Nestas últimas, a proliferação celular reduziu significativamente e de maneira dependente da concentração e do tempo (JIAO *et al.*, 2018).

FASE S DO CICLO CELULAR

O ciclo celular eucariótico é composto pela fase de síntese (fase S), a fase mitótica (fase M) e duas fases de intervalo (fases G1 e G2) (C. WANG *et al.*, 2015).

No estudo de ZHANG *et al.* (2014), células pulmonares cancerígenas A549 e NCI-H1975 receberam tratamento com diferentes concentrações de PD durante 48 horas, o que resultou numa acumulação de células na fase S do ciclo celular, bem como numa diminuição nas fases G0/G1 e G2/M. O controlo da progressão do ciclo celular em células cancerígenas é considerado uma estratégia potencialmente efetiva no impedimento da progressão tumoral. Em estudos com células MOLT-4 de leucemia também se verificou uma paragem no ciclo celular, ocorrendo a inibição da proliferação de células malignas. Isto verificou-se à medida que a concentração da PD aumentava. Quanto maior a concentração da PD maior era o número de células em fase S do ciclo celular, o oposto aconteceu com o número de células em fase G1 que diminuiu em cerca de 50% (W. J. CAO *et al.*, 2016). Também C. WANG *et al.* (2015) verificaram a paragem do ciclo celular de células malignas THP-1.

Ciclina

As ciclina são proteínas muito importantes no que respeita ao controlo do ciclo celular eucariótico, pois, ao estabelecerem ligações com quinases dependentes de ciclina, regulam as transições do ciclo celular e a normal progressão em cada uma das fases (C. WANG *et al.*, 2015). No entanto, por serem responsáveis por assegurar a transmissão correta da informação genética de uma célula-mãe para as células-filhas, faz com que uma ativação aberrante das ciclina fora da sua fase específica ou fora do tempo específico leve à formação de células tumorais.

A ciclina D1, proto-oncogene, é um importante regulador da progressão e desenvolvimento das fases G1 a S do ciclo celular em vários tumores (ALAO, 2007). Segundo o estudo de CHEN *et al.* (2017) o tratamento de células MDA-MB-231 e MCF-7 com a PD revelou uma acumulação de células na fase S do ciclo celular, bem como uma diminuição da expressão da proteína D1. Esta diminuição da proteína D1 também se verificou em células A549 e NCI-H1975 tratadas com a PD durante 48 horas (ZHANG *et al.*, 2014), indicando que a PD interfere na progressão do tumor.

A ciclina B1, tal com a ciclina D1, é uma proteína reguladora da apoptose, pois é responsável pela progressão do ciclo celular. Os resultados em células MOLT-4 mostraram que, após o tratamento durante 24 horas com a PD, a quantidade de proteínas ciclina D1 e B1 diminuiu. Estes resultados revelaram-se mais eficazes quando, ao tratamento com a PD, foi adicionado o inibidor AG490, evidenciando o mecanismo subjacente e os efeitos antiproliferativos desta combinação terapêutica (W. J. CAO *et al.*, 2016).

O tratamento de células mamárias MDA-MB-231 e MCF-7 com a PD mostrou que houve uma acumulação de células na fase S do ciclo celular, indicando que a PD pode interferir na progressão do ciclo celular das células cancerígenas. Para comprovar este mecanismo foram realizados ensaios para avaliação da expressão da proteína ciclina D1 e verificou-se que a expressão desta diminuiu após o tratamento com a PD. Esta diminuição não ocorreu na expressão da proteína Ciclina A (CHEN *et al.*, 2017).

Após a análise de células THP-1 através de um ensaio de Western blotting, ocorreu uma diminuição na expressão da ciclina D1 e um aumento significativo na ciclina A, ao passo que a ciclina B não sofreu alterações significativas (C. WANG *et al.*, 2015).

Ki-67

A expressão da proteína Ki-67 está associada à proliferação celular, pois esta está presente nos núcleos das células em todas as fases ativas do ciclo celular (G1, S, G2 e mitose), quer em células normais como em células tumorais. Porém, a Ki-67 está ausente na fase de repouso G0 o que a torna um ótimo biomarcador da proliferação celular. Assim, anticorpos contra as proteínas Ki-67 estão cada vez mais a ser utilizados como ferramentas de diagnóstico em diversos tipos de neoplasias (SCHOLZEN *et al.*, 2000).

Foi realizado um ensaio TUNEL (como detetor da morte celular) e realizada imunomarcação com Ki-67, em células HepG2 de HCC, para avaliar a apoptose celular e demonstrou-se que a atividade TUNEL aumentou de forma dose-dependente e ocorreu supressão da expressão de Ki-67 nos tecidos tumorais (JIAO *et al.*, 2018).

No estudo de LI, *et al.* (2017), o tratamento de células Hep-2 e AMC-HN-8 com a PD mostrou uma inibição da proliferação celular e uma diminuição na expressão de Ki-67.

CREB

O Creb, fator de transcrição da família da leucina, regula vários genes com diversas funções (proliferação, sobrevivência, memória e aprendizagem). Estudos recentes mostraram que o Creb desempenha um papel importante no desenvolvimento e na metástase de diferentes tumores sólidos. O nível de Creb em pacientes com cancro da mama está aumentado e é significativamente regulado em pacientes com mau prognóstico, doença

metastática e envolvimento nodal. A fosforilação de Ser133 e/ou a translocação nuclear do transdutor de co-ativadores de atividade regulada de Creb são necessárias para a ativação de Creb. CHEN *et al.* (2017) descobriram que, de forma dose-dependente, a PD diminuiu significativamente os níveis de fosforilação de Creb através da sua inibição, levando à não proliferação das células mamárias cancerígenas. Por outro lado, os níveis da proteína Creb não sofreram alterações e os níveis de p38, Erk e Jun aumentaram.

VIA DE SINALIZAÇÃO JAK/STAT

A via de sinalização *Janus Kinase (JAK)/Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT)* (**Figura 5**) tem um papel importante na patogénese de malignidades linfóides e mielóides. Esta patogénese advém da ativação das proteínas STAT5 e STAT3. Além disso, foram já descritas alterações genéticas nas proteínas JAK1, JAK2 e JAK3 em cancros hematológicos (VAINCHENKER & CONSTANTINESCU, 2013).

A inibição da via de sinalização JAK2-STAT3 leva a uma diminuição na proliferação celular em células tumorais. Esta diminuição foi testada sob o tratamento com a PD e o AG490. Este inibidor é responsável por bloquear seletivamente a proliferação celular *in vivo* e *in vitro* através da indução da morte celular programada. O tratamento combinado da PD e Ag490, com a duração de apenas 1 hora e comparativamente ao tratamento apenas com a PD, mostrou ser mais eficaz na desativação da via de sinalização JAK2-STAT3 (proteínas fosforiladas), através da redução dos níveis de p-JAK e p-STAT3. Estas duas proteínas são as responsáveis pela ativação desta via de sinalização (W. J. CAO *et al.*, 2016).

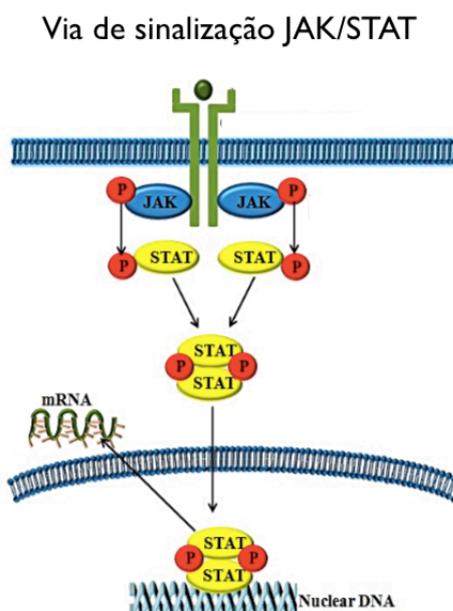


Figura 5. Via de sinalização JAK/STAT (adaptado de WOO *et al.*, 2017)

VIA DE SIALIZAÇÃO PDGF/AKT

A família de Fatores de Crescimento Derivados de Plaquetas (PDGF) é constituída por vários membros (PDGF-A, -B, -C, -D) que podem formar homodímeros ou heterodímeros. Estes PDGF desempenham funções importantes na proliferação, migração e transformação celular. Recentemente foi mostrado que, através de regulação autócrina ou parácrina, o PDGF promove o crescimento e progressão tumoral. A AKT (proteína cinase B) citosólica inativa acumula-se na membrana plasmática e é ativada em resposta a fatores de crescimento e citocinas, ocorrendo a fosforilação dependente de fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) na Treonina-308 e serina-473. Esta ativação está envolvida na sobrevivência celular, logo não ocorre a morte programada. Após o tratamento com a PD, os níveis proteicos de PDGF-B e p-AKT estavam diminuídos nas linhas celulares de Hep-2 e AMC-HN-8. LI *et al.* (2017) concluíram que o tratamento com a PD em células Hep-2 e AMC-HN-8 inativou a via de sinalização PDGF/AKT e, conseqüentemente, não se verificou proliferação celular.

VIA DE SINALIZAÇÃO Wnt/B-CATENINA

A ativação do receptor de Wnt pode ocorrer por três vias, sendo que a via canónica Wnt/ β -catenina foi a via estudada por JIAO *et al.* (2018) em células com HCC. Quando a molécula de Wnt (*Wingless* and *INT-1*) não se liga ao seu recetor, as quinases serina/treonina fosforilam a β -catenina. A β -catenina fosforilada sofre ubiquitinação e é rapidamente destruída pelo proteassoma. Ao mesmo tempo ocorre a inibição da transcrição dos genes alvo de Wnt no núcleo. Quando ocorre a ligação de Wnt ao seu receptor, o complexo de co-receptores ativa a via de sinalização canónica impedindo a fosforilação da β -catenina e promovendo a sua deslocação para o núcleo onde irá ocorrer a transcrição dos genes alvo de Wnt (Clevers, 2006) (**Figura 6**).

No estudo realizado por (JIAO *et al.*, 2018) verificou-se que a PD tem efeitos na atividade de sinalização da Wnt/ β -catenina. O mRNA e a expressão proteica da β -catenina, c-myc, ciclina D1 e survivina foram suprimidos após 48h de tratamento e o mRNA e proteína da DKK-1 foi aumentada nas células com HCC (JIAO *et al.*, 2018). A PD suprimiu a via do sinal β -catenina em células com OS, que é maioritariamente expressa por células tumorais ao contrário do que acontece com o tecido normal (XU *et al.*, 2016).

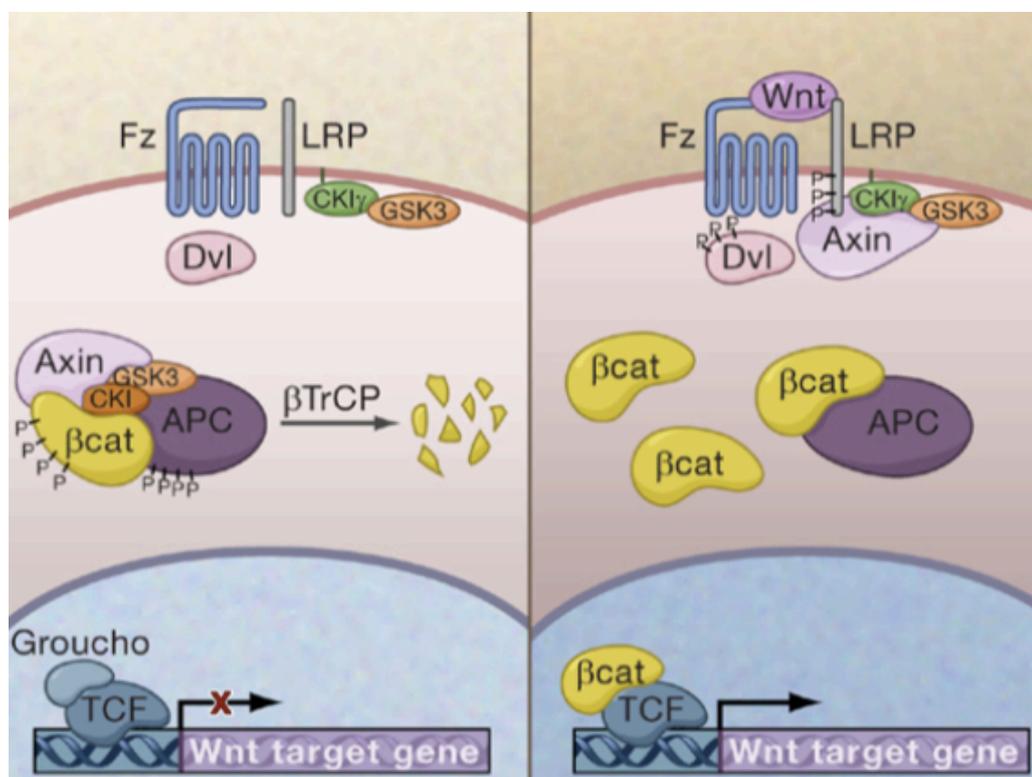


Figura 6. Via de sinalização da Wnt/ β -catenina (Clevers, 2006)

5 α -REDUTASE

A 5 α -redutase 1 e 5 α -redutase 2 são isoenzimas e ambas são expressas no tecido prostático sendo a primeira expressa em baixos níveis ao contrário da 5 α -redutase 2 em que os níveis são 3 vezes superiores (NIU *et al.*, 2014).

No estudo de CORDARO *et al.* (2017), foram avaliados os níveis de PGE₂ e DHT bem como a expressão da 5 α -redutase 1 e 5 α -redutase 2 após a indução da Hiperplasia Benigna da Próstata (HBP) concluindo-se que os níveis dos mesmos estavam aumentados comparativamente com os ratos do grupo controlo. Verificou-se que o tratamento oral com m(PEA/PD) levou à redução substancial destes níveis. A diminuição destas isoenzimas impede a conversão da testosterona em di-hidrotestosterona (DHT) e, conseqüentemente,

diminui a transcrição de genes responsáveis pelo crescimento de tecido prostático (AZZOUNI *et al.*, 2012).

ALTERAÇÃO HISTOLÓGICA

No estudo de Li *et al.* (2017), os resultados mostraram que o volume do tumor em células HEP-2 de xenoenxertos em ratos nus diminuiu 40% após o tratamento com a PD, sugerindo que esta inibiu o crescimento das células tumorais Hep-2 *in vivo*.

Através da análise histológica verificou-se uma diminuição no padrão do tecido prostático que, em ratos sujeitos a indução de HBP, sofreu uma desorganização significativa, ocorreu uma hiperplasia intensa e inflamação substancial. Além disso, a indução de HBP com testosterona provocou um evidente aumento no peso e crescimento da próstata dos ratos que após terem sido tratados oralmente com m(PEA/PD) reduziu significativamente (CORDARO *et al.*, 2017).

Segundo CAO *et al.* (2017), a PD reduz o edema e a hiperemia nos tecidos pulmonares após estes terem sofrido radiações. No grupo que não sofreu tratamento com a PD ocorreu sangramento, congestão e edema no pulmão, ao contrário do grupo que foi tratado com a PD em que o edema e a congestão foram menores, bem como a área de hemorragia. O coeficiente pulmonar (peso pulmonar/peso corporal) foi reduzido no grupo que sofreu tratamento com a PD (K. CAO *et al.*, 2017). Além disso, a PD reduziu os danos estruturais devidos à inflamação e reduziu a deposição de colagénio. Foi descoberto também que no grupo de tratamento com a PD houve um efeito inibitório significativo na ocorrência de pneumonia precoce e fibrose pulmonar tardia induzidas pela radiação.

Houve evidência de que a percentagem de células positivas para BrU (usado na determinação de células proliferativas em tecidos vivos) foi reduzida após 48h de tratamento comparativamente ao controlo. O número de células invadidas também diminuiu e o tratamento com a PD atrasou a taxa de cicatrização de feridas nas células HepG2 e SMMC-7721. Em relação ao crescimento tumoral *in vivo*, este foi examinado em ratinhos nus inoculados com HepG2. O tratamento reduziu o crescimento do tumor, sendo que quanto maior a dose maior a redução e não teve efeito sobre o peso corporal (JIAO *et al.*, 2018).

OUTROS EFEITOS DA PD NO CANCRO

RADIOPROTEÇÃO

A família das sirtuínas (Sirt1, Sirt2 e Sirt6) está relacionada com a radiosensibilidade celular. No estudo de CAO *et al.* (2017) foi verificado um aumento de Sirt3 muito maior do que o de Sirt1 e Sirt6 após o tratamento com a PD. Nrf2 e PGC-1 α regulam Sirt3

positivamente, desse modo foi testado igualmente a expressão destes dois genes e verificou-se que o tratamento com a PD os aumentava significativamente. Com isto, conclui-se que o Sirt3 poderá ser um novo alvo terapêutico para a PD no que toca à radioproteção. Além disso a PD mostrou também ser eficaz como protetora da lesão oxidativa, dado que inibe a diminuição da enzima Superóxido Dismutase (SOD) provocada pela radiação.

POTENCIALIDADE DA POLIDATINA EM DOENÇAS NEOPLÁSICAS

CARCINOMA HEPATOCELULAR

O HCC é a terceira principal causa mundial de morte de cancro e os doentes com doença hepática crónica e cirrose são mais vulneráveis. O tratamento envolve transplante hepático, ressecção cirúrgica e quimioterapia. No entanto, em doentes com HCC em estado avançado e/ou com metástases as ressecções cirúrgicas não são adequadas e a quimioterapia disponível atualmente não é eficaz, tornando-se assim necessário encontrar novos compostos mais eficazes. Nos estudos até agora realizados, verificou-se uma indução da apoptose pela PD em células HepG2 e SMMC-7721. Para além do efeito sobre a necrose das células malignas, verificou-se a inibição da proliferação celular pela via de sinalização Wnt/ β -catenina (JIAO *et al.*, 2018).

CANCRO DA MAMA

O cancro da mama é o cancro mais frequentemente diagnosticado em mulheres (Chen *et al.*, 2017).

Os resultados do estudo de Chen *et al.* (2017) mostraram que a PD pode efetivamente inibir a proliferação e induzir a apoptose na fase S do ciclo celular em células humanas MDA-MB-231 e MCF-7.

A PD tem ação citotóxica nas células de cancro da mama MDA-MB-231 e MCF-7. Esta ação foi verificada pela diminuição da absorvância no ensaio MTT, usada na avaliação da atividade metabólica celular, que pode ter sido devida a uma consequência de morte celular ou redução de proliferação celular.

CANCRO COLO – RECTAL

As células do CRC, células de adenocarcinoma, são muito resistentes a danos induzidos por radiação ou agentes sistémicos, imunológicos e quimioterapêuticos. Como resultado, os tumores tornam-se difíceis de tratar e muitas vezes proliferam rapidamente,

mesmo sob condições que podem afetar negativamente as células saudáveis adjacentes. Os mecanismos subjacentes à sua vantagem de sobrevivência podem estar relacionados à alta expressão endógena de proteínas de *stress*. Em comparação com células normais, o nível basal de proteínas indutíveis de choque térmico, HSPs, é frequentemente maior nas células tumorais. Segundo os ensaios realizados por DE MARIA *et al.* (2013), em linhas celulares Caco-2, a PD, como tratamento isolado ou em combinação com o resveratrol, mostrou ter efeito anti-tumoral. Verificou-se também que a PD isolada tem uma ação citotóxica muito superior ao tratamento apenas com Resveratrol devido aos diferentes mecanismos sobre os quais atua.

HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA

A HBP, caracterizada pelo crescimento do tecido prostático à volta da uretra, é o tumor benigno mais comum nos homens. Este crescimento acentuado leva à obstrução do fluxo urinário, provocando intermitência urinária, frequência, tensão, fluxo fraco, urgência, esvaziamento incompleto da bexiga e noctúria (CORDARO *et al.*, 2017).

O desenvolvimento de doenças benignas ou malignas depende de andrógenos como, por exemplo, a testosterona. Esta é sintetizada e secretada principalmente pelos testículos e em menor quantidade pelas glândulas supra-renais (NIU *et al.*, 2014). É também o andrógeno mais abundante no soro (AZZOUNI *et al.*, 2012). No entanto, a 5 α -redutase converte a testosterona intracelular em DHT que se liga com afinidade superior e de forma mais estável ao receptor androgénico que a testosterona. Sendo a DHT a forma mais prevalente e mais potente esta desempenha um papel decisivo na patogénese de várias doenças, como a HBP, o cancro da próstata, hirsutismo e acne (NIU *et al.*, 2014).

Atualmente, os tratamentos para HBP podem ser farmacológicos ou cirúrgicos. No campo farmacológico, *Serenoa repens*, derivado das bagas de *Saw Palmetto*, é o agente fitoterapêutico mais aceite e mais amplamente utilizado no tratamento da HBP. No entanto, é no campo cirúrgico que se observam os melhores resultados através da ressecção transuretral da próstata (CORDARO *et al.*, 2017).

Para além do importante papel dos andrógenos no desenvolvimento e crescimento da próstata foram também identificados, em observações clínicas, linfócitos e macrófagos infiltrantes rodeando os elementos glandulares e sugerindo que a inflamação crónica seja também um potencial fator na patogénese da HBP. Foi também verificado que, em pacientes com cancro da próstata, o *stress* oxidativo no epitélio é superior ao de homens sem a doença. Este *stress* advém da inflamação prostática que produz radicais livres e outras ROS que, conseqüentemente, causam danos no DNA, desregulam a proliferação celular e

apoptose, a peroxidação lipídica e modificam a expressão de genes/proteínas e suas atividades, conduzindo ao desenvolvimento e formação de células cancerígenas (CORDARO *et al.*, 2017).

Segundo a literatura a N-palmitoiletanolamida (PEA) possui ação analgésica, anti-inflamatória e neuroprotetora, tendo já sido demonstrado em animais a sua eficácia. No entanto, e segundo o que foi descrito anteriormente, na HBP ocorre também *stress* oxidativo. A PEA não possuindo ação antioxidante teria de ser utilizada em conjunto com outro composto com essa propriedade para uma maior eficácia no tratamento. Desta forma e com o objetivo de avaliar os efeitos terapêuticos da PD na HBP, CORDARO *et al.* (2017) realizaram estudos utilizando um compósito co-micronizado de PEA e PD, m(PEA/PD), previamente preparado e descrito por ESPOSITO *et al.* (2016). Nesse estudo CORDARO *et al.* (2017), utilizaram ratos machos Sprague-Dawley para avaliar os efeitos terapêuticos e eficácia da administração oral do compósito co-micronizado de PEA e PD num modelo de HBP induzida por testosterona. Foi também realizada a comparação entre este fármaco antioxidante e anti-inflamatório e o atualmente mais usado, *Serenoa repens*.

Os mecanismo de ação pelos quais o compósito m(PEA/PD) atua foram descritos anteriormente. Em relação ao estudo comparativo entre m(PEA/PLD) e *Serenoa repens* no tratamento oral de BPH verificou-se que o primeiro demonstrou ser mais eficaz na redução das alterações histológicas (CORDARO *et al.*, 2017).

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Apesar das elevadas percentagens de cura em crianças, superiores a 80%, cada vez mais as formas resistentes da doença e as recidivas são as responsáveis pelas mortes associadas à Leucemia Linfoblástica Aguda (ALL). Em adultos a taxa de cura ronda os 50%, levando a que novas estratégias de tratamento e a otimização dos tratamentos já existentes sejam necessários. Os resultados dos estudos realizados por (W. J. CAO *et al.*, 2016) demonstraram que a PD em combinação com o inibidor específico da tirosina quinase, AG490, são uma terapêutica eficaz e promissora. Através dos mecanismos subjacentes à PD, verificou-se que a apoptose é induzida e mediada pela formação de ROS nas mitocôndrias e os efeitos antiproliferativos ocorrem após a inibição das Ciclinas D1 e B1.

CANCRO DO PULMÃO

O cancro do pulmão tem vindo a tornar-se o tipo mais comum de cancro em países desenvolvidos e, apesar das estratégias terapêuticas combinadas existentes, continua a ter baixas taxas de sobrevivência. ZHANG *et al.* (2014) comprovaram a eficácia terapêutica da

PD em linhas celulares do cancro do pulmão. Através da inibição do ciclo celular, naturalmente promovido pela Ciclina D1, a PD demonstrou o seu efeito citotóxico.

CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS

O OSCC é cada vez mais associado à exposição a carcinogéneos, presentes no fumo do tabaco, e a PAHs. Estudos mostram que a expressão de AHR em humanos com OSCC é bastante elevada, por isso este receptor tem vindo a ser utilizado como marcador de presença tumoral. No estudo de MARTANO *et al.* (2018), realizado em linhas celulares CAL27 do OSCC verificou-se o efeito inibitório da PD na expressão de AHR. Concluiu-se também que a PD pode atuar como um composto preventivo e como suporte alimentar associado à terapia anti-tumoral.

OSTEOSSARCOMA

O OS, que ocorre principalmente em crianças e adolescentes, é um tumor músculo-esquelético. O atual tratamento com quimioterapia MAP (Metotrexato, Doxorrubicina e Cisplatina) continua a ser semelhante ao utilizado há três décadas, mostrando a não evolução da terapia e mantendo os efeitos adversos (toxicidade pulmonar e renal, deficiência auditiva, encefalopatia e cistite hemorrágica). XU *et al.* (2016) verificaram o efeito anti-tumoral da PD nas linhas celulares I43B e MG63 de OS com recurso à indução de apoptose pela ativação da caspase-3. Também a regulação da relação Bax/Bcl-2 se mostrou um importante na terapêutica com a PD.

CARCINOMA NASOFARÍNGEO

No estudo de LIU *et al.* (2011) foram usadas linhas celulares humanas do CNE, do carcinoma cervical (HeLa), do hepatoma (SMMC-7721) e do carcinoma epidérmico (A-431). Os resultados após tratamento com a PD demonstraram a indução de morte celular através de um mecanismo de *stress* do RE e da disfunção mitocondrial que demanda a formação de ROS.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A PD, sendo um glicósido do resveratrol, dotado de variadas propriedades farmacológicas, torna-se um composto bastante promissor para o desenvolvimento de novas terapias.

Nesta revisão foram abordados alguns dos mecanismos e alvos terapêuticos já estudados em que se obteve evidência científica do poder anti-tumoral da PD. Os dois principais mecanismos sobre os quais atua a PD são a potenciação da apoptose celular e a inibição da proliferação celular. No primeiro, várias são as formas de atuação desde a regulação das proteínas Bax e Bcl-2, passando pela ativação aumentada das vias intrínsecas e extrínsecas das caspases, ao declínio no MMP. Em relação à inibição do crescimento de células malignas, a PD mostrou eficácia através da paragem do ciclo celular aliada à diminuição da expressão das ciclinas e da proteína Ki-67, bem como através de várias vias de sinalização, como a via JAK/STAT e Wnt/ β -catenina. Por fim, foram abordadas algumas das malignidades nas quais já foi estudado o efeito da PD e se verificou um bom prognóstico.

Em suma, a PD é uma molécula com futuro na área de desenvolvimento terapêutico, podendo ser também utilizada como adjuvante de uma terapêutica já existente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAO, J. P. - **The regulation of cyclin D1 degradation: Roles in cancer development and the potential for therapeutic invention.** *Molecular Cancer*, 6 (2007) 1–16.
- AZZOUNI, F., GODOY, A., LI, Y., & MOHLER, J. - **The 5 alpha-reductase isozyme family: A review of basic biology and their role in human diseases.** *Advances in Urology*, (2012).
- CAO, K., LEI, X., LIU, H., ZHAO, H., GUO, J., CHEN, Y., ... YANG, Y. - **Polydatin alleviated radiation-induced lung injury through activation of Sirt3 and inhibition of epithelial–mesenchymal transition.** *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 21(12) (2017) 3264–3276.
- CAO, W. J., WU, K., WANG, C., & WAN, D. M. - **Polydatin-induced cell apoptosis and cell cycle arrest are potentiated by Janus kinase 2 inhibition in leukemia cells.** *Molecular Medicine Reports*, 13(4) (2016) 3297–3302.
- CHEN, S., TAO, J., ZHONG, F., JIAO, Y., XU, J., SHEN, Q., ... ZHANG, Y. - **Polydatin down-regulates the phosphorylation level of Creb and induces apoptosis in human breast cancer cell.** *PLoS ONE*, 12(5) (2017) 1–13.
- CHO, S.-G., & CHOI, E.-J. - **Apoptotic Signaling Pathways: Caspases and Stress-Activated Protein Kinases.** *BMB Reports*, 35(1) (2002) 24–27.
- CLEVERS, H. - **Wnt/ β -Catenin Signaling in Development and Disease.** *Cell*, 127(3) (2006) 469–480.
- CORDARO, M., IMPELLIZZERI, D., SIRACUSA, R., GUGLIANDOLO, E., FUSCO, R., INFERRERA, A., ... CUZZOCREA, S. - **Effects of a co-micronized composite containing palmitoylethanolamide and polydatin in an experimental model of benign prostatic hyperplasia.** *Toxicology and Applied Pharmacology*, 329 (2017) 231–240.
- CREAGH, E. M., CONROY, H., & MARTIN, S. J. - **Caspase-activation pathways in apoptosis and immunity.** *Immunological Reviews*, 193 (2003) 10–21.
- DAI, Y., LAWRENCE, T. S., & XU, L. - **Overcoming cancer therapy resistance by targeting inhibitors of apoptosis proteins and nuclear factor-kappa B.** *American Journal of Translational Research*, 1(1) (2009) 1–15.
- DE MARIA, S., SCOGNAMIGLIO, I., LOMBARDI, A., AMODIO, N., CARAGLIA, M., CARTENÌ, M., ... STIUSO, P. - **Polydatin, a natural precursor of resveratrol, induces cell cycle arrest and differentiation of human colorectal Caco-2 cell.** *Journal of Translational Medicine*, 11(1) (2013) 1–11.

- ESPOSITO, E., IMPELLIZZERI, D., BRUSCHETTA, G., CORDARO, M., Siracusa, R., GUGLIANDOLO, E., ... CUZZOCREA, S. - **A new co-micronized composite containing palmitoylethanolamide and polydatin shows superior oral efficacy compared to their association in a rat paw model of carrageenan-induced inflammation.** *European Journal of Pharmacology*, 782 (2016) 107–118.
- GHOBRIAL, I. M., WITZIG, T. E., & ADJEI, A. A. - **Targeting Apoptosis Pathways in Cancer Therapy.** *A Cancer Journal for Clinicians*, 55(3) (2009) 178–194.
- GOTTLIEB, E., ARMOUR, S. M., HARRIS, M. H., & THOMPSON, C. B. - **Mitochondrial membrane potential regulates matrix configuration and cytochrome c release during apoptosis.** *Cell Death and Differentiation*, 10(6) (2003) 709–717.
- JIAO, Y., WU, Y., & DU, D. - **Polydatin inhibits cell proliferation, invasion and migration, and induces cell apoptosis in hepatocellular carcinoma.** *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 51(4) (2018) 1–9.
- LI, H., SHI, B., LI, Y., & YIN, F. - **Polydatin inhibits cell proliferation and induces apoptosis in laryngeal cancer and HeLa cells via suppression of the PDGF/AKT signaling pathway.** *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 31(7) (2017) 1–8.
- LIU, H., ZHAO, S., ZHANG, Y., WU, J., PENG, H., FAN, J., & LIAO, J. - **Reactive oxygen species-mediated endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction contribute to polydatin-induced apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma CNE cells.** *Journal of Cellular Biochemistry*, 112(12) (2011) 3695–3703.
- MARTANO, M., STIUSO, P., FACCHIANO, A., DE MARIA, S., VANACORE, D., RESTUCCI, B., ... LO MUZIO, L. - **Aryl hydrocarbon receptor, a tumor grade-associated marker of oral cancer, is directly downregulated by polydatin: A pilot study.** *Oncology Reports* (2018) 1435–1442.
- MEHTA, R. G., & PEZZUTO, J. M. - **Discovery of cancer preventive agents from natural products: from plants to prevention.** *Current oncology reports*, 4(6) (2002) 478–486.
- NIU, Y.-N., WANG, K., XING, N.-Z., FAN, D.-D., & JIN, S. - **Differential expression of 5-alpha reductase isozymes in the prostate and its clinical implications.** *Asian Journal of Andrology*, 16(2) (2014) 274.
- NUÑEZ, G., BENEDICT, M. A., HU, Y., & INOHARA, N. - **Caspases: The proteases of the apoptotic pathway.** *Oncogene*, 17(25) (1998) 3237–3245.

- PAN, B., REN, Y., & LIU, L. - **Uncovering the action mechanism of polydatin: Via network pharmacological target prediction.** *RSC Advances*, 8(34) (2018) 18851–18858.
- PLACZEK, W. J., WEI, J., KITADA, S., ZHAI, D., REED, J. C., & PELLECCCHIA, M. - **A survey of the anti-apoptotic Bcl-2 subfamily expression in cancer types provides a platform to predict the efficacy of Bcl-2 antagonists in cancer therapy.** *Cell Death and Disease*, 1(5) (2010) e40-9.
- VAINCHENKER, W., & CONSTANTINESCU, S. N. - **JAK/STAT signaling in hematological malignancies.** *Oncogene*, 32(21) (2013) 2601–2613.
- WANG, Z. Y., BI, Y. H., YANG, R. L., ZHAO, X. J., JIANG, L., DING, C. X., & ZHENG, S. Y. - **Highly efficient enzymatic synthesis of novel polydatin prodrugs with potential anticancer activity.** *Process Biochemistry*, 52 (2017) 209–213
- WANG, Z., ZHAO, L., LI, W., ZHANG, L., ZHANG, J., & LIANG, J. - **Highly Efficient Biotransformation of Polydatin to Resveratrol by Snailase Hydrolysis Using Response Surface Methodology Optimization.** (2013) 9717–9726.
- WOO, Y. R. - **Molecular Mechanisms and Management of a Cutaneous Inflammatory Disorder : Psoriasis.** (2017)
- WU, X., LI, Q., FENG, Y., & JI, Q. - **Antitumor Research of the Active Ingredients from Traditional Chinese Medical Plant Polygonum Cuspidatum.** *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, (2018) 2313021.
- XU, G., KUANG, G., JIANG, W., JIANG, R., & JIANG, D. - **Polydatin promotes apoptosis through upregulation the ratio of Bax/Bcl-2 and inhibits proliferation by attenuating the β -catenin signaling in human osteosarcoma cells.** *American Journal of Translational Research*, 8(2) (2016) 922–931.
- ZHANG, Y., ZHUANG, Z., MENG, Q., JIAO, Y., XU, J., & FAN, S. - **Polydatin inhibits growth of lung cancer cells by inducing apoptosis and causing cell cycle arrest.** *Oncology Letters*, 7(1) (2014) 295–301.