



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Rita Pereira de Almeida

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O potencial de alguns fármacos naturais para o tratamento de doenças neurodegenerativas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, Dra. Juliana Cardoso, da Dra. Bárbara Santos e do Professor Doutor Carlos Cavaleiro apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Rita Pereira de Almeida

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O potencial de alguns fármacos naturais para o tratamento de doenças neurodegenerativas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dr.^a Juliana Cardoso, da Dr.^a Bárbara Santos e do Professor Doutor Carlos Cavaleiro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2019

Eu, Ana Rita Pereira de Almeida, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014194238, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O potencial de alguns fármacos naturais para o tratamento de doenças neurodegenerativas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 10 de julho de 2019.

Ana Rita Pereira de Almeida

(Ana Rita Pereira de Almeida)



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Agradecimentos

À minha mãe, que desde há onze anos é o meu maior apoio, que nunca me deixa baixar os braços e é o “pilar” no qual eu me sustento.

Ao meu pai, que apesar de não estar junto de mim está e estará sempre no meu coração e na minha mente.

À minha irmã, ao meu cunhado e à minha afilhada, que apesar de longe se fizeram sempre perto.

Ao meu namorado, o Pedro, que ao longo de três anos esteve ao meu lado nesta jornada e fez-me sempre acreditar que era capaz de superar todos os obstáculos, até os mais difíceis.

Aos meus amigos e ao Grupo de Jovens Kyrios que foram para mim refúgio, sustento, exemplo de perseverança e empenho.

Aos amigos que Coimbra me deu, agradeço todo o apoio dado ao longo destes cinco anos, levá-los-ei para sempre no coração.

À minha parceira de quarto, a Carla, pelo seu coração genuíno, meigo e sempre pronto a ajudar.

A todos os membros que integram as equipas técnicas da Farmácia Oliveira dos e Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto por todo o apoio que me deram, ensinamentos e integração nas equipas.

Ao Professor Doutor Carlos Cavaleiro por toda a disponibilidade e orientação na realização da monografia.

O meu mais sincero obrigada a todos!

Índice

CAPÍTULO I - Relatório de estágio de Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	8
Resumo.....	9
Abstract.....	9
I. Introdução.....	9
2. Análise SWOT.....	11
2.1 Pontos fortes.....	11
2.1.1 Excelente localização e espaço físico.....	11
2.1.2 Filosofia Kaizen.....	12
2.1.3 Farmácia altamente tecnológica.....	12
2.1.4 Serviço personalizado.....	13
2.1.5 Horário alargado.....	13
2.1.6 Vasta gama de produtos de cosmética.....	14
2.1.7 Preparação de medicamentos manipulados.....	14
2.2 Pontos fracos.....	15
2.2.1 Produtos esgotados e retirados.....	15
2.2.2 Nomes comerciais e nomenclatura por DCI.....	16
2.2.3 Produtos em quantidade insuficiente.....	16
2.2.4 Plano curricular do MICE.....	16
2.2.5 Duração do estágio curricular.....	17
2.3 Ameaças.....	18
2.3.1 Informações sobre os encargos descritos na receita eletrónica.....	18
2.3.2 Concorrência dos estabelecimentos de venda de MNSRM.....	18
2.3.3 Ceticismo em relação aos medicamentos genéricos.....	18
2.4 Oportunidades.....	19
2.4.1 Formação profissional contínua.....	19
2.4.2 Heterogeneidade dos utentes e grande afluência à farmácia.....	20
2.4.3 Prestação cuidados farmacêuticos e elaboração de folhetos sobre algumas patologias.....	20
3. A importância do farmacêutico.....	21
4. Conclusão.....	23
5. Bibliografia.....	24
6. Anexos.....	25
Anexo I.....	25
Anexo II.....	28

CAPÍTULO II - Relatório de estágio de Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas	32
Resumo.....	34
Abstract.....	34
1. Introdução.....	35
2.Análise SWOT	36
2.1 Pontos Fortes	36
2.1.1 Planificação do estágio curricular.....	36
2.1.2 Equipa técnica dos Serviços Farmacêuticos.....	37
2.1.3 Serviços farmacêuticos bastante segmentados	37
2.1.3.1 Unidade de Farmácia Oncológica (UFO).....	37
2.3.1.2 Unidade de Farmotecnia.....	38
2.3.1.3 Farmácia de Ambulatório	39
2.3.1.4 Distribuição individual diária em dose unitária.....	40
2.3.1.5 Armazém de produtos farmacêuticos (APF)	42
2.3.1.6 Unidade de Ensaio Clínicos	42
2.2 Pontos Fracos.....	43
2.2.1 Duração do estágio curricular	43
2.2.2 Medicamentos esgotados.....	43
2.3 Oportunidades.....	44
2.3.1 Realização de estágio curricular em farmácia hospitalar	44
2.3.2 Assistir à preparação de medicação em “salas limpas”	44
2.4 Ameaças.....	44
2.4.1 Acesso difícil à carreira de farmacêutico hospitalar	44
3. Conclusão.....	46
4. Bibliografia	47
5. Anexos.....	48
Anexo I	48
Anexo II	49
Anexo III.....	50
Anexo IV.....	51
Anexo V.....	52
Anexo VI.....	53

CAPÍTULO III - Monografia: “O potencial de alguns fármacos naturais para o tratamento de doenças neurodegenerativas”

Lista de Abreviaturas	55
Resumo	56
Abstract	57
1. Introdução.....	58
2. Estrutura cerebral	58
3. Doenças neurodegenerativas	59
3.1 Doença de Alzheimer	59
3.2. Doença de Parkinson	61
4. Stress oxidativo como precursor da neurodegeneração.....	62
4.1 Mitocôndrias e stress oxidativo.....	64
5. Defesa antioxidante	66
5.1 Antioxidantes enzimáticos	68
5.2. Antioxidantes não enzimáticos.....	68
6. Fármacos utilizados para o tratamento das doenças neurodegenerativas.....	69
6.1 Doença de Alzheimer	69
6.2 Doença de Parkinson.....	69
7. Fármacos vegetais e metabolitos com potencial terapêutico nas doenças neurodegenerativas	70
7.1 <i>Panax ginseng, radix</i>	70
7.1.1 Ginsenósidos.....	71
7.1.1.1 Ação na Doença de Alzheimer.....	71
7.1.1.2 Ação na Doença de Parkinson.....	73
7.1.2 Gintonina.....	73
7.2 <i>Ginkgo biloba</i>	74
7.3 <i>Curcuma longa</i>	78
7.4 <i>Resveratrol</i>	80
8. Conclusão	81
9. Bibliografia.....	82

Capítulo I

Relatório de estágio de Farmácia Comunitária



BARCELOS
— DESDE 1933 —

FARMÁCIA OLIVEIRA

Lista de Abreviaturas

DCI - Denominação Comum Internacional

GLP-I - Peptídeo I semelhante ao glucagon

IVA - Imposto sobre o Valor Acrescentado

LEF - Laboratório de Estudos Farmacêuticos

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* – Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças

Resumo

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) culmina com a realização de um estágio curricular em Farmácia Comunitária.

Assim sendo a 7 de janeiro de 2019 iniciei estágio curricular na Farmácia Oliveira, na cidade de Barcelos. Durante 4 meses pude presenciar e viver o que é ser um Farmacêutico Comunitário e qual o seu papel na saúde e vida dos utentes. Tive que aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos de formação académica, passando da teoria à prática, e ainda aprofundar temáticas que não tive muito contacto durante a minha formação.

O presente relatório é escrito sob a forma de uma análise SWOT, revelando os pontos fortes (*Strengths*), os pontos fracos (*Weaknesses*), as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) sentidas durante a realização do estágio curricular, bem como a avaliação crítica relativa à frequência do estágio e à integração da aprendizagem.

Palavras-chave: Estágio curricular; Farmácia Comunitária; Análise SWOT.

Abstract

The study plan of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences (MICF) culminates in the completion of a curricular internship in Community Pharmacy.

Therefore, on January 7, 2019 I started a curricular internship at Oliveira Pharmacy, in the city of Barcelos. During 4 months I was able to witness and live what it is to be a Community Pharmacist and the role they play in the users health and life. I had to apply the knowledge acquired during the 5 years of academic training, to move from theory to practice, and also to deepen topics that I did not have much contact with during my training.

This report is written in the form of a SWOT analysis, revealing the strengths, weaknesses, opportunities and threats encountered during the internship, as well as the critical assessment about the internship frequency and the integration of learning.

Keywords: Curricular internship; Community Pharmacy; SWOT analysis.

I. Introdução

Sendo Farmácia Comunitária a área que mais alunos acolhe após o término do mestrado, torna-se fundamental que todos os alunos de MICF tenham alguma experiência nesta área das Ciências Farmacêuticas.

É neste ramo que promovemos a saúde e bem-estar junto dos utentes, educamos e alertamos para questões que muitas vezes não há tempo para serem abordadas junto dos médicos. Muitas vezes é o Farmacêutico Comunitário o primeiro a resolver um problema de saúde, eliminando a necessidade de os utentes recorrerem às tão caóticas urgências hospitalares e até mesmo esperar meses por uma consulta médica. É então importante que o farmacêutico comunitário saiba ouvir, crie empatia com o utente e transmita confiança a este.

Tem havido uma evolução cada vez maior no sector da farmácia comunitária. O aumento dos serviços prestados na farmácia, as vastas gamas de produtos de cosmética e higiene corporal e o aparecimento de muitas marcas de produtos de venda livre, que se encontram vez mais segmentados, revelam-se uma mais valia para o bem-estar do utente.

Deste modo, através de uma análise SWOT do meu estágio curricular realizado na Farmácia Oliveira, em Barcelos, irei abordar, a nível interno, os pontos fortes e os pontos fracos e a nível externo, as oportunidades e ameaças.

A análise SWOT é uma análise crítica relativa à frequência do estágio, integração da aprendizagem e adequação do MICF às perspetivas futuras.

2. Análise SWOT

Dimensão interna	
Pontos Fortes	Pontos Fracos
Excelente localização e espaço físico; Filosofia Kaizen; Farmácia altamente tecnológica; Serviço personalizado; Horário alargado; Vasta gama de produtos cosmética; Preparação medicamentos manipulados.	Produtos esgotados e retirados; Nomes comerciais e nomenclatura por denominação comum internacional (DCI); Produtos em quantidade insuficiente; Plano curricular do MICEF; Duração do estágio.
Dimensão externa	
Ameaças	Oportunidades
Informações sobre os encargos descritos na receita eletrónica; Concorrência dos estabelecimentos de venda de MNSRM; Ceticismo em relação aos medicamentos genéricos.	Formação profissional contínua; Heterogeneidade dos utentes e grande afluência à farmácia; Prestação cuidados farmacêuticos e elaboração de folhetos sobre algumas patologias.

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Excelente localização e espaço físico

A Farmácia Oliveira, é das farmácias mais antigas de Barcelos, fundada em 1933. Situa-se na interceção de duas das mais movimentadas ruas da cidade, a Avenida D. Nuno Álvares Pereira e a Avenida dos Combatentes da Grande Guerra, junto do hospital de Santa Maria Maior, do Lar da Santa Casa da Misericórdia e ainda junto da Escola secundária Alcaides de Faria. No ano de 2018, a farmácia Oliveira, sofreu uma remodelação do seu espaço físico, ficando com uma área de atendimento bastante ampla e segmentada. Esta mudança foi vantajosa quer para a farmácia, pois permite ter uma vasta gama de produtos e diferentes marcas, quer para os utentes que têm os diferentes produtos segmentados por zonas, tornando mais fácil a localização dos mesmos.

2.1.2 Filosofia Kaizen

A Farmácia Oliveira tem implementada a filosofia de trabalho baseada no método Kaizen (“kai” mudar “zen” melhor) tendo sempre uma perspetiva de melhoria continua. Isto possibilita a deteção de erros, possíveis desperdícios, melhorar a qualidade do atendimento e a rentabilidade da farmácia. ¹

A Farmácia Oliveira é constituída por duas equipas de trabalho. Assim sendo, torna-se fundamental antes de cada equipa entrar ao serviço que sejam discutidos e transmitidos todos os avisos entre equipas para que todos fiquem informados. É também na reunião Kaizen que são lembradas as tarefas diárias, apresentados novos produtos, e ainda lembradas todas as campanhas em vigor na farmácia e o modo como são realizadas. São ainda discutidas questões de rentabilidade da farmácia, encontrando-se alternativas para aumentar a rotatividade do stock ou escoar um produto.

2.1.3 Farmácia altamente tecnológica

A Farmácia Oliveira está equipada com um *robot* para o armazenamento e arrumação dos medicamentos. Este é uma mais valia pois para além de tornar o atendimento mais rápido, não havendo necessidade de andar a procurar os medicamentos nas gavetas, permite um maior contacto com o doente. Basta colocar os produtos desejados pelo utente no Sifarma, fazer “Ctrl+Z” e os medicamentos viajam através de calhas caindo por detrás dos balcões. O *robot* permite também dar entrada de encomendas diretamente para o seu interior poupando tempo com a arrumação.

A farmácia está também equipada com o Cashlogy[®], mais vulgarmente chamada caixa automática. Na altura do pagamento, caso seja em numerário, selecionamos “caixa automática” e a informação vai diretamente para a caixa, onde aparece no ecrã a identificação do colaborador e o valor da compra. Seleciona-se então a venda e a máquina recebe o dinheiro e faz o troco automaticamente indicando ainda o valor do troco. Este equipamento minimiza erros no troco e impede que se aceite dinheiro falsificado, sendo altamente vantajoso.

Uma outra inovação tecnológica presente na Farmácia Oliveira são os ecrãs Vmotion[®]. Tratam-se de ecrãs táteis presentes atrás dos balcões de atendimento, que são como “prateleiras virtuais”. Estes têm várias “janelas” divididas por problemas de saúde podendo ser utilizados para facilitar o aconselhamento para determinada patologia ajudando a fazer o “cross selling” entre os produtos que podem ser aconselhados para o tratamento. Para além disso passam também vídeos promocionais dos produtos e de campanhas ou ações que estão ou estarão em vigor na farmácia.



Figura 1. Vista das várias janelas do Vmotion®.



Figura 2. Janela atribuída a problemas de garganta com os diferentes produtos para tratamento.



Figura 3. Visualização do produto, das indicações e descrição do produto.

2.1.4 Serviço personalizado

Sempre repleta de campanhas, quer em produtos de cosmética e cuidados capilares quer em produtos de puericultura, a Farmácia Oliveira distingue-se das demais pelo seu serviço personalizado. Tem um cartão de fidelização da farmácia cuja vantagem reside na acumulação de dinheiro em cartão podendo posteriormente ser descontado na compra de produtos. Na compra de produtos de IVA a 6% acumula 0,10€ pela visita e na compra de produtos de IVA a 23% acumula 10% do valor desses produtos. Após acumulação de um mínimo de 5€ podem ser descontados em compras de produtos de IVA a 23%. Isto fideliza os utentes pois traz sempre vantagem em cada compra que o utente faça, na Farmácia Oliveira, acumulando sempre dinheiro.

A farmácia dispõe também, mensalmente, de um jornal da farmácia onde são colocadas todas as campanhas em vigor durante o mês, tem a calendarização das ações que irão decorrer na farmácia e ainda um texto sobre temáticas na área da saúde e veterinária.

2.1.5 Horário alargado

A Farmácia Oliveira está disponível de segunda a sábado das 9h às 22h. Isto permite que as pessoas com os mais diversos horários de trabalho encontrem a sua farmácia aberta para satisfazer as suas necessidades. Os utentes podem facilmente dirigir-se à farmácia após terem

saído do emprego sem terem que ir nas horas de intervalo ou nas horas de maior tráfego. Isto traz uma grande comodidade aos utentes e poderá ajudar a fidelizá-los.

2.1.6 Vasta gama de produtos de cosmética

A Farmácia Oliveira é por muitos reconhecida, como uma das farmácias com maior variedade de marcas de dermocosmética. Na área de cuidados dermatológicos, onde se incluem os vários tipos e problemas de pele, têm as marcas: Avène[®], Barral[®], Bioderma[®], Ducray[®], La Roche Posay[®], Neutrogena[®] e Uriage[®].

Para um cuidado mais direcionado para a dermocosmética, nomeadamente a área do envelhecimento, surgem as marcas: Apivita[®], Caudalie[®], Eucerin[®], Filorga[®], Galénic[®], Isdin[®], Lierac[®] e Vichy[®].

Nos cuidados capilares, abrangendo os variadíssimos problemas/cuidados capilares, incluem-se as marcas: Klorane[®], La Roche Posay[®], Phyto[®], René Furterer[®], Tricovel[®] e Vichy Dercos[®].

Para os cuidados de puericultura existem as marcas: A-derma[®], Bioderma[®], Isdin[®], Klorane[®], LetiA4[®], Lutsine[®], Mustela[®] e Uriage[®].

A Farmácia Oliveira apresenta várias marcas de produtos dermatológicos com diversos posicionamentos a nível económico satisfazendo os mais variados utentes.

2.1.7 Preparação de medicamentos manipulados

Segundo o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado ou dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. Uma fórmula magistral é um “medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina”.²

Existe uma plataforma de apoio à preparação de medicamentos manipulados designada LEF. Esta plataforma permite tirar qualquer tipo de dúvidas que possam existir na preparação destes medicamentos. Uma fórmula oficial é “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”.²

Os medicamentos manipulados surgem para colmatar a inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância ativa na forma farmacêutica pretendida; existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente; necessidade

de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas como é o caso da pediatria ou geriatria.

Durante o estágio tive a oportunidade de ajudar e até de preparar medicamentos manipulados. Grande parte dos medicamentos manipulados que se preparam na Farmácia Oliveira são soluções, suspensões, pomadas/cremes. Durante o estágio preparei duas soluções alcoólicas saturadas de ácido bórico para aplicação auricular.

A preparação de medicamentos manipulados exige o preenchimento da ficha de preparação. Nesta ficha são descritos todos os passos da preparação do manipulado, as quantidades das matérias primas utilizadas, a descrição das propriedades organolépticas e ainda possíveis cálculos feitos para ajuste de quantidades (Anexo I). É necessário também uma folha de cálculo para determinar o preço do manipulado e o rótulo para colocar na embalagem do manipulado.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Produtos esgotados e retirados

No decorrer do estágio deparei-me com alguns medicamentos esgotados ou até mesmo retirados do mercado. Estas situações são alheias às farmácias, pois apesar de haver pedidos constantes aos distribuidores não há resposta por parte da indústria. Um dos casos mais dramáticos que aconteceu no decorrer do meu estágio foi com o Trulicity[®]. Este medicamento tem como substância ativa o dulaglutido que é um análogo do GLP-1 e, portanto, é utilizado para a diabetes.³

Não existe mais nenhum medicamento no mercado com a mesma substância ativa. Estas situações acarretam algum perigo e são perturbadoras para o doente, pois grande parte das vezes precisavam do medicamento para o próprio dia e também porque têm que recorrer imediatamente ao médico para que ele possa substituir a terapêutica.

Para além dos medicamentos esgotados, os medicamentos retirados do mercado trazem também preocupações acrescidas para os doentes, uma vez que há pessoas com terapêuticas continuadas com produtos que foram retirados do mercado e vêem-se obrigadas a mudar de terapêutica. Estas situações envolvem alguns riscos pois as pessoas idosas, com alguma dificuldade de compreensão ou até mesmo sem saber ler, guiam-se pela cor da caixa ou formato desta para saberem qual era o medicamento e o modo como têm que o tomar; ou ainda mais grave, pelo próprio organismo não responder de igual forma à nova terapêutica.

2.2.2 Nomes comerciais e nomenclatura por DCI

Uma das grandes dificuldades que se encontra quando se faz estágio em farmácia comunitária é a conexão entre nome comercial e princípio ativo. Durante a nossa formação académica apenas falámos em substâncias ativas e quando passámos para o mundo de trabalho, nomeadamente na farmácia comunitária, deparamo-nos com os nomes comerciais dados às substâncias ativas. Alguns nomes comerciais são mais fáceis de associar que outros, mas é sempre um desafio quando um utente nos pergunta se na receita tem “X” medicamento. Quando não sabemos responder logo à partida temos que abrir a receita e verificar se o medicamento que o utente pretende está presente.

2.2.3 Produtos em quantidade insuficiente

No decorrer do estágio apercebi-me que há medicamentos/produtos que não estão disponíveis em quantidade suficiente para satisfazer as necessidades dos utentes, nomeadamente os sensores Libre Freestyle®.

Estes sensores permitem fazer uma leitura da glicémia sem ter que haver a picada no dedo e recolha de sangue sendo uma grande vantagem e trazendo mais comodidade ao doente diabético. São aplicados no braço e trazem um leitor que permite a leitura da glicémia.⁴

Estes dispositivos são compartilhados há relativamente pouco tempo, tendo havido uma maior procura por parte dos doentes diabéticos, fazendo com que haja “lista de espera” para adquirir este dispositivo.

2.2.4 Plano curricular do MICF

Estando na reta final da minha formação académica, apercebo-me de algumas lacunas no plano curricular do MICF passíveis de serem corrigidas. No decorrer do estágio tive tarefas que não consegui executar com a devida autonomia, nomeadamente no aconselhamento farmacêutico.

As principais dificuldades surgiram em áreas como a dermofarmácia e cosmética cujos conhecimentos transmitidos mostraram ser insuficientes para um aconselhamento eficiente. Numa fase inicial, a grande variedade de marcas e produtos dificultou o conhecimento completo acerca dos mesmos, sendo fundamental a prática profissional e as formações para que se consiga ultrapassar esta dificuldade. Senti que não sabia segmentar os produtos e, consequentemente, perceber em que situações deveriam ser utilizados. Acho que a resolução de mais casos práticos na unidade curricular e a possibilidade de ter formações sobre os produtos poderia atenuar este problema.

Surgiram dificuldades também na área da veterinária, nomeadamente no conhecimento dos diversos produtos existentes e também no aconselhamento dos mesmos.

Outra grande dificuldade residiu no aconselhamento de suplementos alimentares. Esta área é constituída por imensos produtos que tratam ou atenuam vários problemas e sinto que os conhecimentos transmitidos ao longo da nossa formação foram insuficientes quando comparado com a vastidão de produtos que existe em farmácia.

Um outro segmento que nunca se aborda durante a nossa formação académica, que também existe em farmácia e sujeito a aconselhamento é a ortopedia. Existe uma vasta gama de produtos ortopédicos e, em nenhum momento tivemos contacto com eles até realizar o estágio. Acho que devia haver uma abordagem durante a nossa formação para, pelo menos, ficarmos a conhecer os produtos e a sua utilidade.

Existiram áreas que, durante a formação académica, não foram abordadas ou foram abordadas superficialmente tais como a puericultura e alimentação infantil, higiene e saúde oral, afeções oculares e afeções ginecológicas. Estes setores fazem parte do aconselhamento farmacêutico, portanto, torna-se importante que o farmacêutico domine estas áreas para assim poder aconselhar devidamente o utente. Ao longo do estágio fui conseguindo aprofundar mais os conhecimentos nestas áreas graças à ajuda da equipa da Farmácia Oliveira.

Como tenho vindo a referir, acho que durante o percurso académico deveriam abordar mais estas temáticas e até trabalha-las com mais casos práticos, para que na altura do estágio não houvesse tanta dificuldade em perceber quais os produtos que existem e em que casos devem ser aconselhados.

2.2.5 Duração do estágio curricular

O estágio curricular é o culminar de quatro anos e meio de aprendizagem com a passagem dos conhecimentos, adquiridos durante a formação académica, para a prática. A entrar na reta final do meu estágio, sinto que o tempo de estágio curricular é reduzido.

Aconselhar o utente com segurança é um processo que requer o seu tempo e quando adquiri essa segurança já o estágio estava na fase final.

Apesar de ter realizado um estágio de verão do 3º para o 4º ano não foi suficiente para ganhar experiência e até mesmo adquirir alguns conhecimentos, pois trata-se de um estágio observacional e grande parte das tarefas não as podemos executar.

Face ao que vivenciei, sou da opinião que durante a nossa formação académica deveríamos ir experimentando estágios curriculares, a fim de ir sedimentando os conhecimentos

adquiridos e irmo-nos preparando para o estágio curricular final, para que desta forma já fôssemos minimamente preparados para interagir com o utente e aconselhar da melhor forma.

2.3 Ameaças

2.3.1 Informações sobre os encargos descritos na receita eletrónica

A receita eletrónica é atualmente a forma de prescrição mais usada e também a mais vantajosa. Permite ao utente levantar a medicação prescrita conforme as suas necessidades não necessitando de levar a medicação de uma só vez, como é o caso das receitas manuais. Por outro lado, evita erros na atribuição do plano de comparticipação, ou ainda a dispensa de medicamentos fora do prazo prescrito pelo médico.

Estas receitas para além do guia de tratamento têm também uma secção denominada de “Encargos”, que, a meu ver, é uma ameaça para as farmácias.

O facto de na receita trazer descrito que o medicamento custará no máximo “X” € faz com que o utente prepare previamente o montante que vai gastar com a medicação.

Muitas vezes o valor não coincide com o descrito na receita devido às constantes alterações de preço dos medicamentos e até às comparticipações por parte do Estado. Estas situações geram alguma revolta no utente, que julga estar a ser enganado. Este problema acaba por ser resolvido pelo farmacêutico, que justifica o porquê de o valor que o utente irá pagar ser distinto do valor descrito na receita.

2.3.2 Concorrência dos estabelecimentos de venda de MNSRM

Deparámo-nos quase diariamente com as comparações entre os preços de MNSRM, higiene e cosméticos realizados na farmácia com os preços feitos nos estabelecimentos de venda de MNSRM. Estes estabelecimentos acabam por ser uma ameaça constante sendo uma afronta económica às farmácias.

É urgente avaliar a segurança destes estabelecimentos, pois acaba-se por desvalorizar o ato farmacêutico, levando ao incentivo da automedicação irresponsável, sem qualquer aconselhamento farmacêutico.

2.3.3 Ceticismo em relação aos medicamentos genéricos

Ao longo do estágio pude aperceber-me que muitas pessoas não sabem o que é um medicamento genérico.

A prescrição por DCI permite ao utente optar por medicamentos genéricos ou de marca. Cabe ao farmacêutico explicar que o medicamento genérico é exatamente igual ao de

marca em termos de composição, dosagem, forma farmacêutica, sendo apenas mais barato. O facto de serem mais baratos, são vistos com alguma desconfiança pelos utentes. É obrigação do farmacêutico explicar, com um discurso adequado a cada utente, o porquê de serem mais baratos e esclarecer todas as questões relativamente a este assunto, desmistificando as crenças existentes.

Após a explicação, a maior parte dos utentes ficam recetivos aos medicamentos genéricos. Isto traz uma grande vantagem quer para a farmácia, pois aumenta a rentabilidade da farmácia, aumentando a quota dos genéricos, quer para o doente que diminui o seu esforço económico na compra da sua medicação.

2.4 Oportunidades

2.4.1 Formação profissional contínua

O farmacêutico enquanto profissional de saúde tem o dever de “*manter atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas para melhorar e aperfeiçoar constantemente a sua atividade, por forma que possa desempenhar conscientemente as suas obrigações profissionais perante a sociedade*”.⁵

Esta permanente preocupação em garantir uma formação contínua permite adquirir uma vasta experiência e uma diversidade de conhecimentos científicos indispensáveis para responder aos avanços científicos e tecnológicos na área da saúde.

Ao longo do estágio curricular pude presenciar algumas formações na farmácia devido à presença de delegados de informação que vinham promover um produto já existente ou apresentar algum produto novo. Assisti a diversas formações nomeadamente na área de dermocosmética e capilares tais como Apivita[®], Depot[®], Elancy[®], Filorga[®], Phyto[®] e Tricovel[®]; e também na área da suplementação, OTC's e produtos ortopédicos como Aboca[®], Ampliphar[®], Omegapharma[®], Orthia[®], Pfizer[®], Pharmanord[®] e Vemedia[®].

Mais recentemente a Farmácia Oliveira apostou na área da Aromaterapia, com um forte potencial e uma alternativa às terapêuticas vulgares. É um segmento com uma vasta gama de produtos que têm por base os óleos essenciais. A grande vantagem dos óleos essenciais é que um só óleo pode ter vários efeitos no organismo podendo ser utilizado para diferentes terapêuticas. Os produtos são do laboratório Pranarôm[®], líder mundial de aromaterapia científica.

Durante o estágio pude também assistir a formações externas nomeadamente da Pharmanord[®] sobre suplementação e da Alés Group com a apresentação de novos produtos das marcas Phyto[®] e Lierac[®].

Todas estas formações foram essenciais para mim, enquanto estagiária, porque permitiram a aquisição de novos conhecimentos e também lembrar e aprofundar outros. Isto permitiu conhecer melhor os produtos e assim ajudar no aconselhamento dos mesmos.

2.4.2 Heterogeneidade dos utentes e grande afluência à farmácia

A Farmácia Oliveira, graças à sua localização privilegiada, possui utentes de todas as faixas etárias, o que torna o aconselhamento farmacêutico um desafio constante.

O aconselhamento deve ser sempre personalizado e adaptado a cada utente, pois as características deste são determinantes no modo como iremos abordar e aconselhar para determinado problema/necessidade. Ao longo destes quatro meses de estágio fui conseguindo adaptar-me aos diferentes utentes e aprendendo que o farmacêutico deve sempre “*pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança*”.⁵

O facto de ser uma farmácia bem localizada, com um horário alargado permite que haja um grande fluxo de utentes à Farmácia Oliveira. Enquanto estagiária vejo isto como uma oportunidade, pois permitiu-me encontrar utentes com realidades socioculturais muito distintas e ainda lidar com situações clínicas muito variadas, tornando a minha aprendizagem mais completa e a minha experiência de estágio mais enriquecedora.

2.4.3 Prestação cuidados farmacêuticos e elaboração de folhetos sobre algumas patologias

O farmacêutico tem um papel preponderante na saúde pública. Na farmácia comunitária, o farmacêutico tem uma posição privilegiada pois pode contribuir em diversas áreas como a gestão terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis.⁶

No decorrer do estágio tive a oportunidade de fazer algumas determinações bioquímicas, nomeadamente medições de glicémia e triglicédeos, e também medições da pressão arterial. É importante, como profissionais de saúde, alertarmos os utentes para quando estes valores se encontram alterados. Valores alterados destes parâmetros podem significar a progressão de patologias e, portanto, tem que se tentar reverter estas situações.

Muitas vezes consegue-se normalizar os valores alterados através de medidas não farmacológicas. Quando a patologia já se encontra instalada, conseguimos controlar estes parâmetros com medidas farmacológicas e não farmacológicas.

Para prestar mais apoio ao utente, durante o estágio, desenvolvi quatro modelos de folhetos para quatro patologias que podem ser diagnosticadas através das determinações feitas na farmácia, nomeadamente a Diabetes, a Dislipidémia, a Hipertensão arterial e a Gota. Os folhetos continham algumas informações importantes, nomeadamente, uma breve explicação das patologias, os valores de referência e as medidas não farmacológicas a aplicar quando os valores se encontram fora dos valores de referência (Anexo II).

3. A importância do farmacêutico

A seguir apresento alguns dos casos que me suscitaram mais atenção no decorrer do estágio.

Caso I- O farmacêutico e o uso responsável do medicamento

Uma utente queixava-se de alguns sintomas de infeção urinária e refere que no dia anterior tinha tomado um comprimido que tinha lá em casa, apresentando-me o alvéolo de um blister já vazio de um antibiótico. Adverti de imediato a utente dizendo que não o deveria ter feito, explicando-lhe que antes da toma de qualquer antibiótico deve-se fazer uma análise para realmente saber se se trata de uma infeção bacteriana e caso seja, é o médico que indica qual o melhor antibiótico a fazer. Alertei para a utente não voltar a fazer o mesmo posteriormente, pois há o perigo de criar resistências com a toma irresponsável de antibióticos e que estes só devem ser tomados apenas quando indicados pelo médico.

Perguntei se tinha mais alguns sintomas para além do desconforto a urinar, nomeadamente sangue na urina ou febre, ao que a utente responde que não. Referiu que os sintomas tinham começado no dia anterior. Para resolver a situação da utente recomendei a toma de um medicamento à base de plantas, constituído por uva ursina, o Rotercisty[®].⁷

Este medicamento cria uma camada protetora em volta da mucosa não permitindo que o agente patológico adira à mucosa. Numa fase inicial, este medicamento pode mesmo levar à regressão da infeção. Indiquei também um gel de lavagem para a zona íntima, o Lactacyd[®], para ajudar a repor o ph da zona íntima. Recomendei também, à utente, que bebesse muita água para ajudar na eliminação do agente patológico. Informei do modo como o medicamento iria atuar e como deveria tomar e informei que deveria sentir regressão dos sintomas dentro de poucos dias. Caso isso não acontecesse deveria dirigir-se ao médico.

Caso 2- Aconselhamento farmacêutico na área das perturbações do sono

Uma jovem dirigiu-se à farmácia com queixas de que não andava a dormir bem e que sentia bastantes dificuldades em adormecer. Perguntei se durante o dia sentia algum *stress*, e se tomava algum medicamento ou se tinha algum problema de saúde. A utente respondeu que não, que apenas sentia dificuldade em adormecer e que era mais recorrente em épocas de avaliações escolares. Recomendei o suplemento Stilnoite[®] tripla ação. Este suplemento contém melatonina que vai facilitar o sono, extrato de passiflora que ajuda a relaxar e extratos de papoila da califórnia e melissa que permitem reduzir os despertares noturnos.⁸ Informei que deveria tomar à noite, 2 cápsulas 30 minutos antes de ir dormir.

Caso 3- Aconselhamento na área da síndrome gripal

Uma utente referiu que tinha andado com algumas dores de corpo, corrimento nasal desconfiando que se trata de gripe. Perguntei se tinha tosse, à qual respondeu que não, que apenas apresentava uma ligeira dor de garganta. Indiquei-lhe a toma de um antigripal, o Cêgripe[®] para aliviar as dores e o corrimento nasal e até baixar a febre caso viesse a ganhar. Recomendei-lhe também umas pastilhas para chupar para aliviar a dor de garganta que tinham uma ação anti-inflamatória, analgésica e também antisséptica, Septolete Duo[®]. Perguntei se era recorrente andar doente, ao que a utente afirma que sim, que tem andado constantemente constipada. Recomendei-lhe um estimulador do sistema imunitário, o Win-fit imuno[®], um suplemento alimentar à base de vitamina C, zinco, equinácea e sabugueiro.⁹

4. Conclusão

Terminado o estágio em farmácia comunitária, saio com a sensação de dever cumprido. Senti que ao longo destes 4 meses fui-me adaptando à realidade do que é ser um farmacêutico comunitário e superando as dificuldades que foram aparecendo durante o percurso.

Ser farmacêutico é estar em constante aprendizagem e ser responsável, também, pela garantia da qualidade de vida dos utentes, quer no aconselhamento quer no tratamento/ prevenção de patologias. Contribuímos de forma direta ou indireta para o bem estar físico e mental dos utentes, “dando-lhes saúde”.

Ao longo do estágio fui conseguindo superar as mais diversas dificuldades, quer fossem elas na prática profissional, tornando-me mais autónoma a cada semana que passava, quer em termos pessoais, onde fui estando mais à vontade com os utentes, ultrapassando alguma timidez que existia numa fase inicial.

Com a prática, as inseguranças e o medo inicial foram desvanecendo e fui aprendendo a comunicar e a interagir com o utente.

Acho que o farmacêutico tem um papel importantíssimo como profissional de saúde, pois o medicamento encontra-se no fim da cadeia dos cuidados de saúde e, portanto, temos toda a responsabilidade pelo sucesso da terapêutica e pela melhoria da qualidade de vida do doente.

Por último, gostaria de agradecer a toda a equipa da Farmácia Oliveira que contribui para a minha formação e crescimento como futura farmacêutica e ensinaram-me o verdadeiro valor desta tão nobre profissão.

5. Bibliografia

1. **KAIZEN.** - [Acedido a 6 de março de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.revista-sauda.pt/noticias/Pages/Kaizen.aspx>
2. **Decreto-lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Diário da República n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22.** - [Acedido a 7 de março de 2019]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/223251/details/maximized>
3. **RCM Trulicity.** - [Acedido a 11 de março]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_pt.pdf
4. **Sensor Libre Freestyle.** - [Acedido a 11 de março de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.freestylelibre.pt/>
5. **Código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.** - [Acedido a 10 de abril de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
6. **A farmácia comunitária.** - [Acedido a 17 de abril de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
7. **RCM Rotercysti.** - [Acedido a 24 de abril] de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=614422&tipo_doc=rcm
8. **Stilnoite.** - [Acedido a 24 de abril de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/index.php/catalog/product/view/id/657184/s/stilnoite/>
9. **Win-fit imuno.** - [Acedido a 24 de abril de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/index.php/catalog/product/view/id/657184/s/stilnoite/>

6. Anexos

Anexo I

	FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS	PÁG. 1/4						
SOLUÇÃO ALCOÓLICA DE ÁCIDO BÓRICO À SATURAÇÃO								
FORMA FARMACÊUTICA: SOLUÇÃO		DATA DA PREPARAÇÃO: 8/4/19						
NÚMERO DE LOTE: 19/19		QUANTIDADE A PREPARAR: 50 mL						
MATERIAS - PRIMAS	Nº DE LOTE	ORIGEM	FARMA-COPIA	QUANTIDADE PARA 100 G	QUANTIDADE CALCULADA	QUANTIDADE PESADA	RUBRICA DO OPERADOR E DATA	RUBRICA DO SUPERVISOR E DATA
ÁCIDO BÓRICO	P.1160 19.8	Sigma	—	5g	2,5g	2,503g	M 8/4/19	S 08/04/19
ÁLCOOL A 70% (V/V)	18000 881	AGA	Polysar & Comp. S.A.	Q.B.P. 100 ML	45,15g	45,146g	M 8/4/19	S 08/04/19
água purificada desionizada	0141334 8	Sigma	—	Q.S.P. 100 ml	4,85g	4,856g	M 8/4/19	S 08/04/19
PREPARAÇÃO:							RUBRICA DO OPERADOR	
1. VERIFICAR O ESTADO DE LIMPEZA DO MATERIAL A UTILIZAR.							M	
2. COLOCAR EM PROVEITA ROLHADA UMA QUANTIDADE DE ÁLCOOL A 70% (V/V) CORRESPONDENTE A DE CERCA DE 3/4 DA QUANTIDADE TOTAL DE SOLUÇÃO A PREPARAR.							M	
3. PESAR O ÁCIDO BÓRICO, E ADICIONAR, AOS POUCOS, AO ÁLCOOL A 70% (V/V), AGITANDO FORTEMENTE DURANTE 20 SEGUNDOS, APÓS CADA ADIÇÃO							M	
4. APÓS ADIÇÃO DE TODO O ÁCIDO BÓRICO, COMPLETAR O VOLUME COM ÁLCOOL A 70% (V/V) E AGITAR DURANTE 20 SEGUNDOS.							M	
5. DEIXAR A PROVEITA EM REPOUSO DURANTE 1 HORA, AGITANDO-A, DURANTE 20 SEGUNDOS, DE 15 EM 15 MINUTOS. INÍCIO: 17h50 FINAL: 19h							M	
6. FILTRAR A SOLUÇÃO OBTIDA EM 5. <input checked="" type="checkbox"/>							M	
7. LAVAR O MATERIAL UTILIZADO. <input checked="" type="checkbox"/>							M	
8. SECAR O MATERIAL. <input checked="" type="checkbox"/>							M	
EMBALAGEM:								
TIPO DE EMBALAGEM				FRASCO DE VIDRO âmbar TIPO III				
CAPACIDADE DO RECIPIENTE: 60 mL								
OPERADOR: M								
							RUBRICA DO DIRETOR TÉCNICO S	
							DATA 08/04/19	

Figura 4. Ficha de preparação da solução alcoólica de ácido bórico à saturação.

	FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS	PÁG. 2/4
---	--	----------

PRAZO DE UTILIZAÇÃO E CONDIÇÕES DE CONSERVAÇÃO:

CONDIÇÕES DE CONSERVAÇÃO:	CONSERVAR À TEMPERATURA AMBIENTE NO FRASCO BEM FECHADO
PRAZO DE UTILIZAÇÃO:	2 MESES
OPERADOR: <u>AA</u>	

ROTULAGEM:

<p>FARMÁCIA OLIVEIRA Av. COM. DA GRANDE GUERDA 94 MARICÓIS, 4750979 - 953009490 DIR. JEC. - C/ALCA. POS. EL. BATES OLIVEIRA VIEIRA SOLUÇÃO ALCOÓLICA A 65% DE ÁCIDO BÓRICO À SATURAÇÃO 50 ML DE SOLUÇÃO COM 2 g DE ÁCIDO BÓRICO</p> <p>DOMT: PREÇO: € 25,70 PRZO DE VALIDADE: 08/04/19</p> <p>MDRO: L LOIT Nº 19/19 DATA DE PREPARAÇÃO: 08/04/19</p> <p>SO LUBRIFICAR COM A ALCOOL A 70% (V/V) - MEDICAMENTO PARA INDICAÇÃO AURICULAR - NÃO INGERIR - CONSERVAR À TEMPERATURA AMBIENTE EM FRASCO BEM FECHADO - LER ATENÇÃO DO RÓTULO DAS CONTAS.</p>	OPERADOR: <u>AA</u>
--	---------------------

VERIFICAÇÃO:

ENSAYO	ESPECIFICAÇÕES	RESULTADO		RUBRICA DO OPERADOR
		CONFORME	NÃO CONFORME	
1. CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS				
1.1. ASPECTO	SOLUÇÃO LÍMPIDA E TRANSPARENTE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.2. COR	SOLUÇÃO INCOLOR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. CONFORMIDADE COM A DEFINIÇÃO DA MONOGRAFIA "PREPARAÇÕES PARA USO AURICULAR" DA FVVI	TEXTO "PREPARAÇÕES PARA USO AURICULAR" (FOP, PARTE I, CAP. 1, 1.3 FORMAS FARMACÊUTICAS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. QUANTIDADE ANTES DO ENCHIMENTO VERIFICAR, EM PROVETA GRADUADA, O VOLUME DA PREPARAÇÃO	<u>50</u> ML (± 5%) (QUANTIDADE A PREPARAR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

APROVADO

REJEITADO

SUPERVISOR [Assinatura]

08/04/19

RUBRICA DO DIRECTOR TÉCNICO <u>[Assinatura]</u>	DATA 08/04/19
---	------------------

Figura 5. Ficha de preparação da solução alcoólica de ácido bórico à saturação.

	FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS	PÁG. 3/4
DADOS DO DOENTE:		
NOME:		
CONTACTO:		
DADOS DO PRESCRITOR:		
NOME:		
CONTACTO:		
ANOTAÇÕES:		
<p>Alcool 65° 963 g 70° — 1000 g 65° n — 50 g 65° ? n = 45,15 g Alcool 70°</p> <p>5g — 100 mL z — 60 mL z = 2,5 g</p> <p>97 g água — 1000 g 65° y — 50 g 65° y = 4,85 g água</p>		
BIBLIOTECA DO DIRECTOR TÉCNICO		DATA
		08/04/19

Figura 6. Ficha de preparação da solução alcoólica de ácido bórico à saturação

Anexo II

VALORES REFERÊNCIA

Colesterol total
<190 mg/dl

Colesterol HDL
homens >40 mg/dl
mulheres >45 mg/dl

Colesterol LDL
<115 mg/dl

Triglicéridos
<150 mg/dl

SERVIÇOS SAÚDE:

DETERMINAÇÃO COLESTEROL TOTAL

DETERMINAÇÃO TRIGLICÉRIDOS

ACONSELHAMENTO NUTRICIONAL

FARMÁCIA OLIVEIRA

Avenida dos Combatentes da Grande Guerra, 94
4750-279 Barcelos
253802420
oliveira.farmacia@gmail.com

Dislipidémia

COMO CONTROLAR O COLESTEROL ELEVADO?

1. Opte por uma dieta variada, rica em legumes, leguminosas, frutas e pobre em gorduras;
2. Pratique regular e continuamente exercício físico, 30 a 60 minutos, quatro a sete dias por semana;
3. Controle e mantenha o seu peso normal, isto é, o índice massa corporal com valores entre 18,5 e 25 e o perímetro da cintura inferior a 94cm, no homem, e inferior a 80 cm, na mulher;
4. Evite o consumo excessivo de álcool (máximo 2 bebidas/dia);
5. Diminua o consumo de sal (valor ingerido inferior a 5,8 g/dia);
6. Cesse o consumo de tabaco; [1]
7. Aconselhe-se, junto do seu farmacêutico, sobre suplementação alimentar para controlar os níveis elevados de colesterol.

O QUE É A DISLIPIDÉMIA?

AS DISLIPIDÉMIAS SÃO ALTERAÇÕES NAS TAXAS NORMAIS DE GORDURAS NO SANGUE. OS LÍPIDOS (GORDURAS) SÃO RESPONSÁVEIS POR VÁRIAS FUNÇÕES (PRODUÇÃO E ARMAZENAMENTO DE ENERGIA, ABSORÇÃO DAS VITAMINAS, ETC) MAS O EXCESSO ESTÁ RELACIONADO COM A ATROSCLEROSE (DOENÇA INFLAMATÓRIA CRÓNICA NA QUAL OCORRE A FORMAÇÃO DE PLACAS NA PAREDE DOS VASOS, OBSTRUINDO O FLUXO SANGUÍNEO). A DOENÇA ATROSCLERÓTICA É A PRINCIPAL CAUSA DE MORTE NOS PAÍSES DESENVOLVIDOS.

CAUSAS DA DISLIPIDÉMIA

INGESTÃO DE UMA DIETA RICA EM COLESTEROL E GORDURAS;
DIETA INADEQUADA;
SEDENTARISMO;
OBESIDADE;
FATORES GENÉTICOS;
FUMAR.

DOENÇAS COMO A DIABETES E HIPOTIROIDISMO, OU USO DE ALGUNS MEDICAMENTOS COMO OS CORTICÓIDES, PODEM LEVAR AO APARECIMENTO DE DISLIPIDÉMIA.

VIGIE O SEU COLESTEROL E PROTEJA O SEU CORAÇÃO!

[1] Norma nº019/2011 da Direção Geral Saúde: Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto

Figura 7. Folheto sobre dislipidemia.

VALORES REFERÊNCIA		
Glicémia	Jejum	Ocasional
Hipoglicémia	<70	<70
Normal	70-109	<140
Anomalia glicémica em jejum	110-125	140-199
Diabetes	>126	>200

SERVIÇOS SAÚDE:

DETERMINAÇÃO GLICÊMIA

ACONSELHAMENTO NUTRICIONAL

FARMÁCIA OLIVEIRA

Avenida dos Combatentes da Grande Guerra, 94
4750-279 Barcelos
253802420
oliveira.farmacia@gmail.com



Diabetes



DIABETES TIPO 1

A DIABETES TIPO 1 RESULTA DA DESTRUIÇÃO DAS CÉLULAS B (CÉLULAS PRODUTORAS DE INSULINA) DO PÂNCREAS, COM DEFICIÊNCIA DE INSULINA ABSOLUTA, PASSANDO A INSULINOTERAPIA A SER INDISPENSÁVEL À SOBREVIVÊNCIA. NA MAIORIA DOS CASOS, A DESTRUIÇÃO DAS CÉLULAS DÁ-SE POR UM MECANISMO AUTOIMUNE. A DIABETES TIPO 1 CORRESPONDE A 5-10% DE TODOS OS CASOS DE DIABETES E É, EM REGRA, MAIS COMUM NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA.

DIABETES TIPO 2

A DIABETES TIPO 2 É A FORMA MAIS FREQUENTE DE DIABETES COM MAIOR OU MENOR GRAU DE INSULINORRESISTÊNCIA. CORRESPONDE A CERCA DE 90% DE TODOS OS CASOS DE DIABETES. MUITAS VEZES ESTÁ ASSOCIADA A OBESIDADE, PRINCIPALMENTE ABDOMINAL, A HIPERTENSÃO ARTERIAL E A DISLIPIDÊMIA.

DIABETES GESTACIONAL

DIABETES GESTACIONAL CORRESPONDE A QUALQUER GRAU DE ANOMALIA DO METABOLISMO DA GLICOSE DOCUMENTADO, PELA PRIMEIRA VEZ, DURANTE A GRAVIDEZ. [1]

COMO CONTROLAR A GLICÊMIA?

- 1**
- Monitorize atentamente os seus níveis de glicémia e de acordo com a frequência estipulada com o seu médico, para que possa dar resposta a quaisquer alterações;
- 2**
- Pratique, de forma regular e continuada, exercício físico;
- 3**
- Tome corretamente a medicação que lhe foi prescrita;
- 4**
- Opte por uma alimentação mais saudável, reduzindo o consumo de hidratos de carbono;
- 5**
- Aconselhe-se junto do seu farmacêutico sobre suplementação alimentar para controlar os níveis elevados de glicose.



NÃO SE DEIXE VENCER PELA DIABETES!

[1] Norma nº002/2011 da Direção Geral de Saúde: Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus

Figura 8. Folheto sobre diabetes.



The image shows a flyer about Gouta (Gout). It is divided into several sections. At the top right, there is a logo for 'BARCELLOS' with a caduceus symbol and the text 'BARCELLOS' and 'LIDERADO'. Below the logo, the word 'Gota' is written in a cursive font. The flyer features a central illustration of a human foot with a glowing red area on the big toe, indicating pain or inflammation. The text is organized into columns and sections, providing reference values, services offered, prevention tips, and a definition of the condition. The background has a geometric, low-poly pattern in shades of red and blue.

VALORES REFERÊNCIA

Homens:
2,5 a 7,0 mg/dL

Mulheres:
1,5 a 6,0 mg/dL

SERVIÇOS SAÚDE:

DETERMINAÇÃO ÁCIDO ÚRICO

ACONSELHAMENTO
NUTRICIONAL

FARMÁCIA OLIVEIRA

Avenida dos Combatentes da
Grande Guerra, 94
4750-279 Barcelos
253802420
oliveira.farmacia@gmail.com

COMO PREVENIR O APARECIMENTO DE GOTA?

1. **Ingira 2 a 4 litros de fluidos por dia, dos quais pelo menos metade deverá ser água. Evite bebidas açucaradas. O álcool também deve ser evitado;**
2. **Opte por uma dieta equilibrada, contendo fruta, vegetais, cereais e derivados do leite sem gordura ou pobres em gordura;**
3. **Limite o consumo de mariscos, carnes vermelhas e alguns peixes como sardinhas, salmão e trutas;**
4. **Mantenha um peso adequado. Perder peso ajuda a diminuir os níveis de ácido úrico. Contudo, é de evitar jejuns prolongados ou perdas muito rápidas de peso pois podem causar elevações temporárias do ácido úrico.**

PROTEJA AS SUAS ARTICULAÇÕES!

O QUE É A GOTA?
É UMA DOENÇA CAUSADA POR UMA RESPOSTA INFLAMATÓRIA A CRISTAIS DE MONURATO DE SÓDIO, QUE OCORRE EM PESSOAS COM NÍVEIS ELEVADOS DE ÁCIDO ÚRICO.
AS FORMAS AGUDAS SURTEM COMO CRISES SÚBITAS E AUTOLIMITADAS DE ARTRITE (TUMEFACÇÃO, RUBOR, DOR E CALOR DE UMA ARTICULAÇÃO), ENQUANTO AS FORMAS CRÓNICAS RESULTAM NA DEPOSIÇÃO DE AGREGADOS DE CRISTAIS DENTRO E EM TORNO DAS ARTICULAÇÕES, COM PROGRESSIVA DESTRUIÇÃO ARTICULAR.
PARA ALÉM DAS MANIFESTAÇÕES ARTICULARES, A GOTA ÚRICA APRESENTA MANIFESTAÇÕES RENAIS (CÁLCULOS RENAIS E INSUFICIÊNCIA RENAL) E METABÓLICAS (HIPERTENSÃO ARTERIAL, ELEVAÇÃO DOS TRIGLICÉRIDOS). OS DOENTES SÃO FREQUENTEMENTE OBESOS, COM ELEVADOS CONSUMOS DE ÁLCOOL E COM RESISTÊNCIA À INSULINA.
É UMA DOENÇA MUITO DOLOROSA E INCAPACITANTE.
A GOTA É MAIS FREQUENTE NO GÉNERO MASCULINO E TEM INÍCIO HABITUALMENTE ENTRE OS 40 E OS 60 ANOS.
ALGUNS ALIMENTOS E MEDICAMENTOS TÊM DE AUMENTAR OS NÍVEIS DE ÁCIDO ÚRICO E PODEM CAUSAR ATAQUES DE GOTA TAIS COMO: MARISCOS, CARNES VERMELHAS, EXCESSO DE ÁLCOOL, BEBIDAS AÇUCARADAS, ASPIRINA, ALGUNS DIURÉTICOS E IMUNOSSUPRESSORES.
EM AMBOS OS SEXOS, A OBESIDADE, A HIPERTENSÃO ARTERIAL, A HIPERTRIGLICIDEMIA E A INSUFICIÊNCIA RENAL AUMENTAM O RISCO DE APARECIMENTO DE GOTA. [1]

[1] GOTA- Disponível na Internet: <https://www.saudecuf.pt/mais-saude/doencas-a-2/gota>

Figura 9. Folheto sobre a gota.



VALORES REFERÊNCIA

Pressão arterial	Sistólica (PAS)	Diastólica (PAD)
Ótima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal alta	130-139	85-89
Hipertensão Grau 1	140-159	90-99
Hipertensão Grau 2	160-179	100-109
Hipertensão Grau 3	≥180	≥110
Hipertensão Sistólica isolada	≥140	<90

SERVIÇOS SAÚDE:

DETERMINAÇÃO PRESSÃO ARTERIAL

ACONSELHAMENTO NUTRICIONAL

FARMÁCIA OLIVEIRA

Avenida dos Combatentes da Grande Guerra, 94
4750-279 Barcelos
253802420
oliveira.farmacia@gmail.com



Hipertensão arterial



COMO DIMINUIR A PRESSÃO ARTERIAL?

1. Opte por uma dieta variada, rica em legumes, leguminosas, frutas e pobre em gorduras;
2. Pratique regular e continuamente exercício físico, 30 a 60 minutos, quatro a sete dias por semana;
3. Controle e mantenha o seu peso normal, isto é, o índice massa corporal com valores entre 18,5 e 25 e o perímetro da cintura inferior a 94cm, no homem, e inferior a 80 cm, na mulher;
4. Evite o consumo excessivo de álcool (máximo 2 bebidas/dia);
5. Diminua o consumo de sal (valor ingerido inferior a 5,8 g/dia);
6. Cesse o consumo de tabaco. [1]



CONTROLE A SUA PRESSÃO ARTERIAL E PROTEJA O SEU CORAÇÃO!

O QUE É?

A HIPERTENSÃO ARTERIAL É UMA DOENÇA CRÔNICA CARACTERIZADA POR NÍVEIS ELEVADOS DE PRESSÃO SANGUÍNEA NAS ARTÉRIAS. A PRESSÃO ARTERIAL ENVOLVE DUAS MEDIDAS, A SISTÓLICA (“MÁXIMA”) E A DIASTÓLICA (“MÍNIMA”).

COMO DIAGNOSTICAR?

NA MAIORIA DAS VEZES A HIPERTENSÃO ARTERIAL NÃO PROVOCA SINTOMAS, EMBORA RARAMENTE SE POSSA ASSOCIAR A CEFALÉIAS (DORES DE CABEÇA), VERTIGENS, ENTRE OUTROS. DE UMA FORMA GERAL, DEFINE-SE HIPERTENSÃO ARTERIAL COMO UM VALOR SUPERIOR A 140 MMHG (SISTÓLICA) / 90 MMHG (DIASTÓLICA), EM MAIS DO QUE UMA DETERMINAÇÃO.

QUAIS AS CONSEQUÊNCIAS?

A HIPERTENSÃO ARTERIAL AUMENTA SIGNIFICATIVAMENTE O RISCO DE ENFARTE AGUDO DO MIOCÁRDIO E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL. ALÉM DISSO, PODE CAUSAR INSUFICIÊNCIA RENAL, PROBLEMAS OFTALMOLÓGICOS, SEXUAIS, ENTRE OUTROS.

[1]-Norma nº026/2011 da Direção Geral de Saúde: Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial

Figura 10. Folheto sobre hipertensão arterial.

Capítulo II

Relatório de estágio de Farmácia Hospitalar



Lista de Abreviaturas

APF - Armazém de Produtos Farmacêuticos

CAUL - Certificado de Autorização de Utilização de Lotes

CHUP - Centro Hospitalar Universitário do Porto

CMIN - Centro Materno Infantil do Norte

DCI - Denominação Comum Internacional

EPI - Equipamento de Proteção Individual

GHAF - Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de saúde

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

NP - Nutrição Parentérica

OMS - Organização Mundial de Saúde

SF - Serviços Farmacêuticos

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* – Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças

TSDT - Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica

UCI - Unidade de Cuidados Intensivos

UFO - Unidade de Farmácia Oncológica

VIH/SIDA - Vírus da Imunodeficiência Humana/ Síndrome Imunodeficiência Adquirida

Resumo

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) culmina com a realização de um estágio curricular.

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra possibilita a realização de estágio em várias áreas de domínio farmacêutico, nomeadamente em farmácia hospitalar.

Assim sendo, durante dois meses, realizei estágio em farmácia hospitalar no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP).

O presente relatório é escrito sob a forma de uma análise SWOT, revelando os pontos fortes (*Strengths*), os pontos fracos (*Weaknesses*), as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) sentidas durante a realização do estágio curricular, bem como a avaliação crítica relativa à frequência do estágio e à integração da aprendizagem.

Palavras-chave: Estágio curricular; Análise SWOT; Farmácia Hospitalar; Centro Hospitalar Universitário do Porto.

Abstract

The study plan of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences (MICF) culminates in the completion of a curricular internship.

The Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra enables the accomplishment of internship in several areas of pharmaceutical domain, namely in hospital pharmacy.

Therefore, for two months, I completed a hospital pharmacy internship at the Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP).

This report is written in the form of a SWOT analysis, revealing the strengths, weaknesses, opportunities and threats encountered during the internship, as well as the critical assessment about the internship frequency and the integration of learning.

Keywords: Curricular internship; SWOT analysis; Hospitalar Pharmacy; Centro Hospitalar Universitário do Porto.

I. Introdução

A farmácia hospitalar é um serviço de saúde que engloba todas as atividades relativamente à seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde, bem como o aconselhamento aos doentes e a outros profissionais de saúde sobre o uso seguro, eficaz e eficiente de medicamentos e produtos de saúde em meio hospitalar. Cabe ao farmacêutico hospitalar gerir todos os processos relativos ao medicamento, aumentar a segurança e qualidade de todos os processos relacionados com os medicamentos e produtos de saúde e assegurar o respeito pelos “7 certos” (doente certo, medicamento certo, dose certa, via de administração certa, tempo de administração certo, com a informação certa e a documentação certa).¹

O farmacêutico hospitalar para além da gestão do medicamento participa também nas comissões de farmácia e terapêutica, comissões de ética e comissões de controlo e infeção hospitalar.

Assim sendo dada à importância que o farmacêutico desempenha a nível hospitalar decidi realizar estágio em farmácia hospitalar, para poder contactar com a prática e com as diferentes atividades que são realizadas pelo farmacêutico neste meio.

Este estágio realizou-se no Centro Hospitalar Universitário do Porto, na unidade Hospital Geral de Santo António, sob a orientação da Dra. Bárbara Santos, entre o dia 3 de maio e dia 28 de junho de 2019.

2. Análise SWOT

Dimensão interna	
Pontos Fortes	Pontos Fracos
Planificação do estágio curricular; Equipa técnica dos Serviços Farmacêuticos (SF); Serviços farmacêuticos bastante segmentados.	Duração do estágio curricular; Medicamentos esgotados.
Dimensão externa	
Oportunidades	Ameaças
Realização de estágio curricular em farmácia hospitalar; Assistir à preparação de medicação em “salas limpas”.	Acesso difícil à carreira de farmacêutico hospitalar.

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Planificação do estágio curricular

O período de estágio nos serviços farmacêuticos do CHUP foi dividido pelos diferentes setores que constituem os serviços farmacêuticos. Tive a oportunidade de passar uma semana em cada setor e poder ver e participar nas tarefas que lá praticam.

Na primeira semana de estágio passei pela Unidade de Farmácia Oncológica (UFO) onde pude visualizar a validação das prescrições dos protocolos oncológicos e preparação de medicamentos citotóxicos. Durante a segunda semana estive na Unidade de Farmotecnia, onde pude observar e participar na produção de medicamentos e produtos estéreis e não estéreis. Neste setor pude participar mais ativamente na produção de medicamentos e produtos não estéreis, desde xaropes a loções para banhos, e visualizar a preparação de produtos estéreis como o caso de bolsas de nutrição parentérica ou colírios. Na terceira semana estive na farmácia de ambulatório, onde visualizei, numa primeira fase, e posteriormente executei, o atendimento aos pacientes que se dirigiram a esta unidade para levar a sua medicação. Na quarta semana estive na distribuição individual da dose unitária diária, isto é, no setor onde se valida e prepara a medicação para os doentes que se encontram internados no hospital. Durante a quinta semana estive no armazém principal dos serviços farmacêuticos, o Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF) no qual são armazenados grande parte do volume de medicamentos da farmácia hospitalar. É neste local onde se receciona os medicamentos encomendados e

onde se efetua a distribuição clássica, isto é, onde se assegura a reposição de *stock's* dos serviços que, pelas suas características, não possuem distribuição individual dose unitária diária, e que necessitam de medicação variada e rapidamente como é o caso da Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Bloco operatório e Urgências. Na sexta e última semana tivemos a oportunidade de estar presentes no setor de ensaios clínicos. O CHUP como centro de referência para algumas doenças a nível do país e como tem diversas especialidades acolhe, neste momento, 112 ensaios clínicos nas suas instalações. Durante essa semana pude contactar com diversos protocolos de ensaios clínicos, vários medicamentos experimentais e observar visitas de monitores de ensaios aos serviços farmacêuticos.

2.1.2 Equipa técnica dos Serviços Farmacêuticos

Os serviços farmacêuticos do CHUP são constituídos por uma equipa técnica multifacetada e dinâmica, constituída por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT) e auxiliares que apresentam uma grande capacidade de trabalho, empenho e profissionalismo. Todos os dias os profissionais dos SF conseguem cumprir todas as suas funções com grande esforço, dada à carência de recursos humanos existente nos diversos setores. A falta de mais colaboradores acaba por sobrecarregar e exigir muito empenho pelos profissionais que lá trabalham.

Durante o estágio, tive a oportunidade de observar e aprender com os diferentes membros da equipa dos SF, conseguindo obter diferentes conhecimentos relacionados com as diferentes tarefas desempenhadas nos serviços, principalmente as que estão relacionadas com as do farmacêutico. No decorrer do estágio, fui sentindo uma grande disponibilidade, por parte de toda a equipa, para o esclarecimento de dúvidas.

2.1.3 Serviços farmacêuticos bastante segmentados

Neste ponto irei abordar cada setor que constitui os SF e algumas tarefas que realizei aquando da minha passagem por estes.

2.1.3.1 Unidade de Farmácia Oncológica (UFO)

Este setor não se encontra no edifício dos SF, está junto do hospital de dia. A localização junto do hospital de dia deve-se a vários fatores nomeadamente, ao facto de a medicação preparada ser de alto risco, e para uma maior segurança, é preparada junto do local onde vai ser administrada.² Nesta unidade são preparados tratamentos de quimioterapia e tratamentos para doenças autoimunes, sendo o grande volume de preparações os tratamentos de quimioterapia.

Neste setor vi alguns protocolos de tratamentos de quimioterapia, observei como se organiza o dia-a-dia nesta unidade, nomeadamente a listagem com o agendamento dos tratamentos para cada dia e por doente, observei a validação farmacêutica das prescrições, a validação da prescrição de hemoderivados e ainda a preparação de quimioterapia. As prescrições são feitas de acordo com protocolos terapêuticos ² como por exemplo, *FOLFIRI+PANITUMUMAB (MODIFICADO)*- Irinotecan+ Levofolinato de cálcio+ 5-Fluouracilo+ Panitumumab (Anexo I), para o cancro do cólon/recto metastizado. Os cálculos da dose são dependentes do peso do doente ou da área da superfície corporal e são calculados automaticamente pelo sistema, havendo sempre verificação por parte do farmacêutico. Antes de iniciar a preparação do tratamento é necessário que o doente esteja apto para o receber. Para isso, o doente realiza algumas análises quando chega ao hospital e, consoante os resultados, o enfermeiro dá “luz verde” ou não. A “luz verde”, no sistema, indica que se pode proceder à preparação do tratamento pois a situação clínica do doente permite que este o receba. A manipulação destes medicamentos segue regras muito apertadas de segurança, pois pode colocar em risco a saúde de toda a equipa que os manipula, transporta e administra. Após a validação farmacêutica são impressos 2 rótulos, um interno com os dados do doente, a sua localização, as doses e a ordem de preparação, e um externo com os dados do doente, a localização e com os fármacos e respetivas doses (Anexo II).

Todos os tratamentos são delineados no dia anterior, a fim de verificar se existe quantidades suficientes de todos os produtos que vão ser utilizados. O farmacêutico tem que proceder ao débito informático dos consumos e elaborar listas de medicamentos necessários, quer para o tratamento propriamente dito, quer para a terapêutica adjuvante para cada tratamento.

O farmacêutico hospitalar desempenha um papel de extrema importância no circuito de preparação destes medicamentos.

2.3.1.2 Unidade de Farmotecnia

A manipulação de medicamentos/produtos surge para colmatar algumas necessidades especiais de certas faixas etárias como a pediatria ou a geriatria, que necessitam de especial atenção devido à sua fragilidade e condição. Por vezes é necessário modificar formas farmacêuticas, doses ou até mesmo complementar formulações já existentes, para podermos responder às necessidades destes grupos mais vulneráveis.

Na produção de medicamentos/produtos não estéreis tive a oportunidade de fazer diferentes preparações, sempre com a ajuda da técnica Carla, tais como xaropes, soluções, loções para banho e pastas de água. As preparações feitas neste setor de Farmotecnia resultam

de encomendas externas, nomeadamente pedidas por doentes de ambulatório, ou então de encomendas internas, quer pedidas pelo CMIN (Centro Materno Infantil do Norte), quer para repor *stock's* internos. A preparação destes produtos segue sempre uma ordem de preparação que vem descrita numa ficha de preparação (Anexo III) que é adaptada segundo as indicações da Farmacopeia. Juntamente com a ficha de preparação é necessário também a impressão de rótulos para os produtos (Anexo IV). Nesta área, o farmacêutico apenas supervisiona, verificando se tudo foi feito nas devidas condições e se o produto está ou não conforme.

Na produção de medicamentos/produtos estéreis estive a observar a manipulação de bolsas de nutrição parentérica, o fracionamento de ampolas de fármacos utilizados em oftalmologia, em seringas para injeção intra-vítrea e a preparação de colírios. As bolsas de nutrição parentérica (NP) estão indicadas sempre que não haja uma alimentação entérica adequada, quer por malformação intestinal, quer por condições onde não é possível administrar alimentação por via entérica, como é o caso de recém-nascidos prematuros ou de um pós-operatório. Atualmente no mercado já existem bolsas para NP, no entanto, existem casos em que estas não conseguem dar resposta às necessidades dos doentes e, portanto, é necessária a preparação personalizada de bolsas em ambiente hospitalar. O fracionamento de ampolas em seringas é um método para evitar o desperdício quer de fármaco, quer a perda de dinheiro por parte do hospital, visto que grande parte das vezes uma ampola era aberta e apenas se utilizava uma pequena quantidade do fármaco num só doente e todo o resto do conteúdo era rejeitado. Desta forma faz-se o fracionamento do conteúdo de uma ampola para várias seringas e desta forma uma só ampola dá para ser utilizada em vários doentes.

Todos estes procedimentos exigem uma ordem de preparação, tal como na produção de produtos não estéreis. Portanto para cada procedimento tem que se ter uma ficha de preparação e rótulos para colocar nas embalagens a identificar o produto.

A preparação dos medicamentos/produtos estéreis exige a manipulação dos produtos em condições assépticas, nomeadamente com a ajuda de uma sala branca e câmara de fluxo laminar e os respetivos equipamentos de proteção individual (EPI's) para cada operador.

2.3.1.3 Farmácia de Ambulatório

A dispensa de medicamentos em regime de ambulatório é uma das funções do farmacêutico hospitalar. Os medicamentos cedidos neste setor destinam-se a doentes que não se encontram internados e que é possível o tratamento ao domicílio. Todos os medicamentos dispensados são cedidos de forma gratuita, visto que são abrangidos pela lei, ou autorizados pelo conselho de administração da instituição. São então dispensados medicamentos para

determinadas patologias/situações estabelecidas por lei, a determinados doentes. As patologias para as quais se dispensam medicamentos em regime de ambulatório englobam doenças infecciosas, doenças autoimunes e doenças neurodegenerativas tais como: Hepatite B, a Hepatite C, o VIH/SIDA, a Artrite Reumatóide, a Artrite Psoriática, a Esclerose Múltipla, a Esclerose Lateral Amiotrófica, a Paramiloidose, a Espondilite Anquilosante, entre outras. São também fornecidos todos os medicamentos necessários após a realização de transplantes a todos os doentes transplantados no CHUP. A dispensa destes medicamentos segue regras muito apertadas relativamente à quantidade que é permitida dispensar. Geralmente dá-se medicação até, no máximo, três meses de tratamento. A medicação é sempre assegurada até à data da próxima consulta do doente, onde nessa altura o doente traz nova prescrição.

Ao longo do estágio em farmácia de ambulatório tive a oportunidade de desenvolver atividades neste setor, nomeadamente a dispensa de medicamentos para as patologias acima descritas.

O sistema informático utilizado no ambulatório é o mesmo que é utilizado nos restantes setores, o GHAF (Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia). O doente chegava à farmácia com uma receita ou apenas com um pedido de medicação pendente e inseríamos no computador o número da receita ou o número de processo do doente e aparecia toda a medicação prescrita para aquele doente. Após verificação com o doente da medicação que necessitava, validava-se a prescrição e calculava-se a quantidade permitida que se iria fornecer. Após o primeiro levantamento com prescrição nova, o doente levava um papel com a medicação prescrita que ficou pendente, com as respetivas quantidades.

O papel do farmacêutico em ambiente de farmácia de ambulatório é fulcral, pois para além de validar as prescrições e detetar possíveis erros de prescrição, desempenha um papel importante na transmissão de informações farmacêuticas necessárias, monitoriza possíveis reações adversas e previne, identifica ou resolve quaisquer problemas relacionados com a utilização dos medicamentos, conseguindo melhorar os resultados terapêuticos.

2.3.1.4 Distribuição individual diária em dose unitária

O sistema de distribuição individual diária em dose unitária consiste na dispensa de medicação a doentes internados no hospital, em que a medicação vai individualizada para cada doente para um período de 24h, exceto ao sábado, que vai para um período de 48h. A primeira fase de preparação desta medicação passa pelo farmacêutico, que é o responsável por validar as prescrições médicas de cada doente. O farmacêutico tem um papel fundamental pois

cabe a si encontrar possíveis interações medicamentosas, contra-indicações e posologias incorretas.

A validação das prescrições é feita informaticamente no GHAF, e depois enviada para os dispositivos de armazenamento *Pharmapicks*[®]. Estes aparelhos são um método de dispensa e armazenamento de medicamentos que permite que as prescrições sejam enviadas diretamente para este equipamento e este liberta os medicamentos que estão inseridos na prescrição. Traz diversas vantagens pois permite armazenar grandes quantidades de medicamentos, principalmente os que tem maior rotatividade e permite uma maior segurança pois apenas dispensa o medicamento certo, na dose certa, na quantidade certa, para o doente certo e ainda permite controlar os *stock's*.³ As malas são divididas por gavetas, que estão devidamente identificadas com o nome do doente, cama e serviço a que se destinam.

Neste setor tive também a oportunidade de contactar com medicamentos sujeitos a legislação restrita, como é o caso dos hemoderivados e dos psicotrópicos e estupefacientes.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) os medicamentos hemoderivados são constituídos por proteínas plasmáticas com interesse terapêutico e que não se podem sintetizar por métodos convencionais, logo são obtidas de plasma humano através de um processo tecnológico de fracionamento e purificação. Os principais medicamentos são: a albumina, as imunoglobulinas e fatores de coagulação.⁴ A prescrição destes medicamentos tem que ser feita à mão nuns impressos da Casa da Moeda específicos para este tipo de medicamentos. Devem vir devidamente preenchidos com o nome do hospital, nome do serviço, dados do doente e do médico e com a requisição/ justificação clínica devidamente preenchida. Apenas o farmacêutico pode dispensar estes medicamentos preenchendo o quadro referente ao registo de distribuição, onde coloca qual o hemoderivado, a dose, a quantidade de embalagens, o lote, a origem/fornecedor e o número do Certificado de Autorização de Utilização de Lotes (CAUL) emitido pelo INFARMED. Aquando da dispensa é necessário proceder ao débito no sistema (GHAF) das quantidades fornecidas, para não ocorrerem erros de *stock*. Este documento tem um original, que será arquivado nos serviços farmacêutico por um período de 50 anos e um duplicado que será arquivado no processo do doente.

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos requerem também uma requisição da Casa da Moeda (Anexo X), preenchida à mão. A distribuição destes medicamentos exige um tipo de distribuição especial dadas as suas características. Têm que ser transportados em *boxes* devidamente seladas e identificadas com o serviço a que se destinam. Durante o estágio neste setor tive a oportunidade de rececionar estes pedidos, debitar informaticamente no *stock* e ir ao cofre preparar todos os pedidos.

Todas as requisições eram assinadas pelo farmacêutico aquando da dispensa, pelo auxiliar que as transporta e pelo enfermeiro aquando a sua entrega.

2.3.1.5 Armazém de produtos farmacêuticos (APF)

Neste local ocorre a distribuição normal/clássica que assegura a reposição de todos os *stock's* dos serviços de medicação/produtos que não são distribuídos em dose diária individual e unitária, por exemplo as enfermarias, e para os serviços, que como já foi referido, necessitam de diferentes medicações e de forma célere. Cada serviço tem estabelecido os medicamentos que precisam e as quantidades de cada um. Quando são atingidas as quantidades mínimas os diferentes serviços enviam uma encomenda com os produtos em falta, ou os *Kanban's*. No armazém são preparadas as encomendas e enviadas para os serviços. Os serviços que necessitam de medicação mais rapidamente possuem o *Pyxis*[®] como o caso das urgências, bloco operatório e UCI. Este sistema é um sistema de gestão automatizada de medicação⁵, cujo *stock* é apenas repostado por técnicos da farmácia. Durante o estágio tive a possibilidade de acompanhar uma reposição de *stock* de um dos *Pyxis*[®] existentes no hospital.

A receção de encomendas é também feita no APF, com a colaboração dos TSDT e dos auxiliares.

Há sempre um farmacêutico no APF responsável por encomendar todos os produtos que atingiram os *Kanban's*. Estes produtos são inseridos na chamada lista comum e analisados pelo serviço de aprovisionamento. *Kanban's* são um sistema de gestão de *stock's* utilizado pela empresa HLS[®]. São uns cartões com o nome do produto, o código deste, com o ponto de encomenda, isto é, a quantidade de produto na qual é preciso despoletar uma encomenda, e a quantidade a encomendar. Estes cartões são colocados entre os produtos, em frente à quantidade correspondente ao ponto de encomenda. Quando se atinge o *Kanban* retira-se do local de armazenamento e procede-se à encomenda do produto. Estes têm diferentes cores consoante o tipo de produto e o local de armazenamento.

2.3.1.6 Unidade de Ensaios Clínicos

Durante a passagem pela unidade de ensaios clínicos pude observar o dia-a-dia dos farmacêuticos hospitalares inseridos nas equipas dos ensaios clínicos e o papel importante que estes desempenham no circuito do medicamento experimental.

O CHUP acolhe, neste momento, 112 ensaios clínicos sendo a grande maioria na área de oncologia. Todas as informações relativas a cada ensaio, como o *dossier* e os medicamentos experimentais de cada estudo estavam acondicionados em armários devidamente fechados e

divididos por ordem alfabética de nome de ensaio. Os medicamentos experimentais estavam armazenados em salas de acesso restrito e com controlo de temperatura e humidade, respeitando sempre os requisitos impostos pelo protocolo de cada ensaio. Durante a minha passagem por esta unidade, foi-me possível assistir a visitas de monitorização de alguns ensaios, observar o rececionamento de medicamentos experimentais, visualizar alguns procedimentos internos de ensaios clínicos (Anexo V) e algumas prescrições de medicamentos experimentais (Anexo VI). Os procedimentos internos são criados pelos serviços farmacêuticos, onde se resumem todas as tarefas a realizar e os documentos a preencher aquando da receção, dispensa e devolução dos medicamentos. O papel do farmacêutico no desenvolvimento de ensaios clínicos é preponderante, pois este é o responsável pela receção, armazenamento, dispensa e registos impostos pelos promotores dos ensaios.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Duração do estágio curricular

A duração do estágio de Farmácia Hospitalar é de apenas 2 meses, o que na minha opinião é insuficiente. A atividade profissional de um farmacêutico hospitalar é muito variada e exige muita responsabilidade e prática. Com apenas 2 meses, não é possível aprofundar muito os conhecimentos em cada setor, nem das várias tarefas desenvolvidas, adquirindo-se apenas uma perspetiva geral e com uma prática muito reduzida. Na minha opinião, o período de estágio em Farmácia Hospitalar deveria igualar o período de estágio em Farmácia Comunitária, para que os estagiários conseguissem desenvolver mais aptidão para as tarefas desenvolvidas nesta área.

2.2.2 Medicamentos esgotados

A rutura do *stock* de medicamentos suscita sempre alguma preocupação por parte dos doentes, pois leva ao comprometimento da terapêutica. Esta situação torna-se ainda mais grave quando o medicamento em causa, se encontra também esgotado nas farmácias comunitárias. Durante a minha passagem na farmácia de ambulatório assisti à rutura de *stock* da nifedipina. A nifedipina pertence ao grupo farmacoterapêutico dos medicamentos anti-hipertensores e antianginosos, bloqueadores da entrada de cálcio.⁶ A rutura deste medicamento durava há quase 2 meses. A falta do medicamento traz preocupações acrescidas aos doentes pois quando não existe nem em ambiente hospitalar, nem em farmácias comunitárias obriga os doentes a ter que pedir ao médico uma alternativa terapêutica.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Realização de estágio curricular em farmácia hospitalar

Ao longo do plano de estudos do MICF foram sendo abordadas as atividades desenvolvidas pelos farmacêuticos em ambiente hospitalar, nomeadamente na unidade curricular de Farmácia Hospitalar. Nesta unidade curricular pudemos visitar os serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, onde foi possível visualizar a estrutura de uma farmácia hospitalar e as atividades desenvolvidas pelo farmacêutico hospitalar. Porém, só através do contacto com a prática e com o dia a dia de uma Farmácia Hospitalar, é possível compreender o papel do farmacêutico neste espaço de saúde pública e quais as suas responsabilidades. A possibilidade de realizar estágio em Farmácia Hospitalar torna-se, assim, uma oportunidade para os alunos do MICF que estejam interessados neste ramo das Ciências Farmacêuticas, podendo vivenciar a rotina e perceber o quão importante é o papel do farmacêutico no circuito do medicamento num hospital.

2.3.2 Assistir à preparação de medicação em “salas limpas”

A entrada numa “sala limpa” sempre foi, para mim, algo que me suscitava alguma curiosidade. Durante a passagem pela UFO e pela Unidade de Farmotecnia li algumas normas e instruções de trabalho relativas a estes dois setores. Aprendi qual a constituição do EPI e como se deve proceder à sua colocação e as principais diferenças das propriedades das câmaras/salas limpas nestas duas unidades.

A visualização de perto da produção de medicamentos citotóxicos e de medicamentos/produtos estéreis foi para mim uma grande oportunidade, pois percebi alguns passos fulcrais na preparação destes produtos e fiquei a conhecer alguns dispositivos, que até então não conhecia. A produção destes produtos requer muita atenção e cuidado, para não colocar em risco a saúde do operador, nem a saúde do doente.

2.4 Ameaças

2.4.1 Acesso difícil à carreira de farmacêutico hospitalar

A farmácia hospitalar exige uma equipa multidisciplinar e de grande competência técnica e científica, a fim de garantir o melhor tratamento para os doentes, sempre salvaguardando a qualidade, eficácia e segurança do mesmo. O farmacêutico hospitalar, como especialista do medicamento, é uma entidade fundamental na equipa da farmácia hospitalar, pois é capaz de corrigir falhas e acompanhar os doentes, garantindo sempre, que estes recebem a terapêutica mais eficaz e adequada à sua situação.

Porém, devido a alguns fatores externos, nomeadamente os fatores económicos, o recrutamento de farmacêuticos hospitalares é cada vez mais escasso, sendo o acesso à carreira de farmacêutico hospitalar muito difícil, principalmente para os recém-licenciados. Apesar da necessidade de mais profissionais, a abertura de novas vagas e contratação é cada vez mais rara. Na minha opinião, esta situação acaba por se revelar uma ameaça para a atividade de farmacêutico hospitalar.

3. Conclusão

A passagem pela Farmácia Hospitalar, durante o estágio curricular, constitui uma importante etapa na minha formação académica. Esta oportunidade permitiu, não só a aplicação de conhecimentos teóricos e práticos obtidos ao longo da minha formação académica, mas também contactar e ficar a conhecer fármacos e doenças que, até então, não tinha tido oportunidade de contactar de perto.

Durante os dois meses de estágio tentei sempre acompanhar todas as atividades realizadas em farmácia hospitalar, participar e aprender ao máximo em todas elas. Foram 270 horas onde aprendi sobre o funcionamento da Farmácia Hospitalar e da importância do farmacêutico hospitalar no circuito e gestão do medicamento em meio hospitalar.

Após o estágio, sinto-me mais habilitada e com mais conhecimentos no domínio da Farmácia Hospitalar.

Agradeço a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do CHUP por todo o apoio prestado, pelos conhecimentos transmitidos e pelo ambiente dinâmico e profissional vivido durante estes 2 meses.

4. Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**. [Acedido a 18 de maio de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpvh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Manual de Preparação de citotóxicos**. [Acedido a 21 de maio de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_citotoxicos_16297557285941255f09f07.pdf
3. **Pharmapick**[®] - [Acedido a 21 de maio de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.geriatrics.com.br/tecnologia-para-despensa-de-medicamentos-foi-destaque-da-hospitalar/>
4. BRAGA, FLORBELA - **Medicamentos Derivados do Plasma Humano**. Boletim do CIM. 107 (2013) 1–2
5. **Pyxis**[®] - [Acedido a 23 de maio de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.grifols.com/documents/10192/75436/pyxis-soluciones-dispensacion-pt-br/185228dd-bec3-4476-ac93-89d051b16ee6>
6. **RCM Nifedipina**. - [Acedido a 25 de maio de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=98&tipo_doc=rcm

5. Anexos

Anexo I



Aparelho Digestivo – Cólon / Recto – Doença Metastizada

PRT.DCDE.ONC.GER.0023/0

PROTOCOLOS CLÍNICOS

Protocolo Oncológico / Quimioterapia e Radioterapia

“FOLFIRI+PAMITUMUMAB” (MODIFICADO) DOENÇA METASTÁTICA, K-RAS, WILD TYPE

Protocolo teórico

Pamitumumab	6,0 mg/kg	IV (60 m) [Ⓢ]	Dia 1	
Irinotecan	180 mg/m ²	IV (60 M)	Dia 1	15/15 dias
Isovorin	200 mg/m ²	IV (2 H)	Dia 1	Até progressão ou toxicidade inaceitável
Fluorouracilo [Ⓢ]	400 mg/m ²	IV (bolus)	Dia 1	
Fluorouracilo	2.400 mg/m ²	IC (46 H)	Dia 1	

[Ⓢ] Se a primeira dose de pamitumumab é bem tolerada, as doses seguintes podem ser administrado em 30 minutos

[Ⓢ] Bolus no fim do Isovorin

D 1

	Pamitumumab	Isovorin	
		CPT-11	
H 0	H + 1	H + 3	

5FU bolus

↓

	5FU-IC de 46 horas
--	--------------------

PREPARAÇÃO DAS INJECCÕES

Pamitumimab
Solução pronta (20 mg/ml)
400 mg - 20 ml e 100 mg - 5 ml

Irinotecan (CPT-11)
Solução pronta (20 mg/ml)

Isovorin
Solução pronta (10 mg/ml)

Fluorouracilo (5FU)
Solução pronta (50 mg/ml)

MODO DE ADMINISTRAÇÃO
Garantir um bom acesso venoso (obrigatório uso de cateter central)

Dia 1
Monitorizar o doente durante a infusão do Pamitumumab
Verificar os sinais vitais pré e durante a administração

- Soro fisiológico 250 ml para manter veia.
- 100 ml de soro fisiológico + 1 ampola do **inibidor de 5HT3** (Topisetron; Granisetron, Ondansetron, ...)
IV a correr em 15 minutos
- Dexametasona 12 mg IV em 100 ml de soro fisiológico
- Panitumumab 6 mg/kg*** diluído em 100 ml de soro fisiológico em infusão IV de 60 minutos

* A concentração final não deve exceder 10 mg/ml.
* Se a primeira dose de pamitumumab é bem tolerada, as doses seguintes podem ser administrado em 30 minutos

Duração média do ciclo:

- Dia 1 (1ª dose) 4 H
- Dia 1 (doses seguintes) 3,5 M

Risco emético

- Dia 1 Mínimo

Parâmetros de segurança e instruções especiais

Pamitumumab

- Administrar diluído em 100 ml* de SF através de um sistema com um filtro de 0,22 microns
- Determinação do estado do gene KRAS deve ser feita antes de iniciar o tratamento

* Não exceder a concentração de 10 mg/ml

Irinotecan

- Doentes que são homocigotos para o alelo UGT1A1*28 têm um risco aumentado de neutropenia com o irinotecan, possivelmente devido ao nível diminuído de glucuronidação do metabolito activo do irinotecan, resultando na sua acumulação

Fluorouracilo

- Doentes com deficiência em dihidropirimidina desidrogenase (PDP) são incapazes de metabolizar normalmente o fluorouracilo e podem ter uma toxicidade inesperada ao fluorouracilo

Pág.1 de 3

Protocolos Clínicos – Protocolo Oncológico – Quimioterapia e Radioterapia
Aparelho Digestivo – Cólon / Recto – Novembro 2011

Figura I. Protocolo oncológico/ quimioterapia e radioterapia para cancro cólon/recto metastizado

Anexo II

Centro Hospitalar do Porto
Unidade de Farmácia Oncológica
Dir. Téc. Dra. Patrocínia Rocha

Processo: _____ **_HD Poliv. Cadeirões**

Doente: _____

vinORELBina 41 mg 4,1mL

Administração: IV

Tempo Perfusão: **0h12** Ritmo perfusão: **520,5 ml/h**

Ut.Prepara: 7527 Dt. Prepara: 12:37 24-05-2019

CONSERVAR À TEMPERATURA AMBIENTE (25°C).
Não necessita de protecção da luz.
Estabilidade: 24h após preparação

Citotóxicos

1 cloreto de sódio a 0,9% (soro fisiológico) 100mL

2 Volume total: 104,1mL



143422

Centro Hospitalar do Porto
Unidade de Farmácia Oncológica
Dir. Téc. Dra. Patrocínia Rocha

Processo: _____ **_HD Poliv. Cadeirões**

Doente: _____

vinORELBina 41 mg 4,1mL

Administração: IV

Tempo Perfusão: **0h12** Ritmo perfusão: **520,5 ml/h**

CONSERVAR À TEMPERATURA AMBIENTE (25°C).
Não necessita de protecção da luz.
Estabilidade: 24h após preparação

Citotóxicos

Solução Pronta.
Usar conector normal.
Estab.sobras: 24h

1 cloreto de sódio a 0,9% (soro fisiológico) 100mL

2 vinORELBina 4,1mL

3 Volume total: 104,1mL

Figura 2. Rótulo externo e interno de um fármaco de quimioterapia.

Anexo III

 <p>centro hospitalar do Porto</p>	FICHA DE PREPARAÇÃO	Farmacêutico Supervisor nmec rubrica					
11000202	Metoprolol 10 mg/ml, Susp. Oral Fr. 100mL	Data de preparação 28-5-2019					
		Prazo de validade 27-06-2019					
Teor em Subst.Activa(s): 10,0 mg/ml Forma Farmacêutica: solução oral Quantidade a preparar: 300 ml	Lote SUMTP143613CIBS						
Adaptado de FGP A.VII.3.							
A. Materiais e Equipamento							
	Material / Equipamento	QT		Operador			
Material de Preparação	Almofariz de porcelana	1					
	Proveta graduada	2					
	Balança analítica	1					
	Papel indicador de pH	1					
	Embalagem Primária	Frasco vidro âmbar 100mL	3				
Embalagem Secundária	Manga de plástico	qb					
B. Formulação e Aviamento das Matérias-Primas							
	Nº Lote	Origem	Farmaco- peia	Quantidade para 100ml	Quantidade a usar	Quantidade pesada	Rubrica Operador
Metoprolol, comp.			----	1000 mg	3000 mg	mg	
Ác. Cítrico				1000 mg	3000 mg	mg	
Xarope Comum			----	qbp 100 ml	qbp 300 ml	qbp mL	
C. Preparação							
Operações							Rubrica Operador
1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.							
2. Pulverizar os comprimidos de Metoprolol com o Ác. Cítrico em almofariz de porcelana;							
3. Adicionar parte do xarope comum e misturar;							
4. Transferir para proveta graduada;							
5. Completar com xarope comum, lavando o almofariz. Homogeneizar;							
6. Transferir para frasco de vidro âmbar, tipo II (FP VII);							
7. Rolhar e rotular.							
D. Verificação							
Ensaio	Especificação	Resultado Conf. Nconf.	Ensaio	Especificação	Resultado Conf. N conf.		Operador
Cor	Transparente		pH	= 3			
Aspecto	Solução com aspecto homogéneo		Quantidade	_____ mL(+/- 5%)			
Aprovado <input type="checkbox"/>		Rejeitado <input type="checkbox"/>		Supervisor _____			
E. Acondicionamento/ Condições de conservação/ Prazo de utilização							
A solução é estável durante 30 dias quando conservada no frigorífico e acondicionada em frasco de vidro âmbar, tipo III (FPVII), bem fechado. Rotular devidamente.							
F. Rotulagem							
	Metoprolol 10 mg/ml, Susp. Oral Fr. 100mL.		Observações:				
Data Prep.:	28-05-2019	Cada ml de solução oral contém 10mg de Metoprolol. Contém sacarose. Via de administração: oral. Posologia de acordo com indicação médica. Manter fora do alcance das crianças. CHP - Serviços Farmacêuticos. Dir. Tec.: Dr.Patrocínio Rocha.					
Válido até:	27-06-2019						
Lote:	SUMTP143613CIBS						
Conservar em:	< 20°C						

Figura 3. Ficha de preparação de uma suspensão oral de metoprolol.

Anexo IV

	Metoprolol 1% Susp. Oral Fr. 100mL	Cada ml de solução oral contém 10mg de Metoprolol. Contém sacarose. Via de administração: oral. Posologia de acordo com indicação médica. Manter fora do alcance das crianças. CHP - Serviços Farmacêuticos. Dir. Tec.: Dr. Patrícia Rocha.
Data Prep.:	28-05-2019	
Válido até:	27-06-2019	
Lote:	SUMTP143613CIBS	
Conservar em:	< 25°C	

Figura 4. Rótulo de suspensão oral de metoprolol a 1%.

Anexo V

centro hospitalar do Porto

PROCEDIMENTO INTERNO

Serviços Farmacêuticos
Sector de Ensaio Clínicos

Nº Interno	21418
Medicamento de Ensaio	Ustekinumab
Código do Protocolo	CNT01275CRD3005
Nome do Protocolo	STARDUST
Nº de doentes incluídos	0
Laboratório/CRO	Janssen/IQVIA
Investigador Principal/ serviço	Dra. Paula Lago/Gastroenterologia
Nº Centro	F39-PT10007

Objectivo do Estudo

Estudo aberto, de fase IV para avaliar a eficácia e segurança de diferentes dosagens do Ustekinumab administrado por via subcutânea, em doentes com Doença de Crohn.

Confirmação recepção da medicação

A medicação é conferida de acordo com a guia de remessa que a acompanha. Verificar o template que acompanha a medicação, descarregar o ficheiro e arquivar. Armazenar a medicação entre 2 e 8°C. Confirmação da recepção da medicação é feita pelo sistema IWRS, operado pela Bracket. Atualizar o *on-site inventory form*.

Desvios de Temperatura

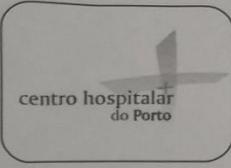
As condições de conservação exigidas são entre 2 e 8 °C. Se ocorrer um desvio de temperatura abaixo de 2°C ou acima de 8°C, entrar em contacto com o (a) monitor(a), preencher o formulário “Temperature out-of-range (TOR) report template” e enviar para cserra1@its.jnj.com.

Procedimento de dispensa

- Confirmar a prescrição e efectuar a dispensa de acordo com a prescrição;
- Registar toda a informação pedida no quadro D do impresso de prescrição/dispensa de medicamentos de ensaio clínico;
- Nas devoluções, como não existem formulários em papel, os registos são efetuados na plataforma IWRS- atualizar em todas as dispensas.

Figura 5. Procedimento interno relativo ao ensaio STARDUST.

Anexo VI



centro hospitalar
do Porto

Impresso

IM.SFAR.GER.004/5

Prescrição de Medicamentos para Ensaio Clínico

Pág. 1 de 1

Quadro A, B e C a preencher pelo Investigador

IDENTIFICAÇÃO DO ENSAIO		A
SERVIÇO/ UNIDADE DO CHP:		
INVESTIGADOR/MÉDICO:		
CÓDIGO DO PROTOCOLO:		
NOME DO PROTOCOLO:		

IDENTIFICAÇÃO DO DOENTE		B
<p style="text-align: center;"><i>Características do doente</i></p> <p>ALTURA: _____ cm</p> <p>PESO: _____ Kg</p> <p>SUP. CORPORAL: _____ m²</p>	<p>INICIAIS DO DOENTE:</p> <p>Nº DO DOENTE:</p> <p>BRAÇO DE TRATAMENTO (<i>para ensaio clínico</i>)</p> <p>DATA DE NASCIMENTO:</p> <p>VISITA Nº:</p> <p>DATA DA PRÓXIMA CONSULTA:</p>	

PRESCRIÇÃO			C
MEDICAMENTO A DISPENSAR/Nº DO TRATAMENTO	QUANTIDADE	POSOLOGIA	

Nome do Médico (Letra de imprensa): _____

Assinatura do Médico: _____ Data: __/__/__

Quadro D a preencher pelo Farmacêutico

DISPENSA				D
MEDICAMENTO DISPENSADO/ Nº DO TRATAMENTO	QUANTIDADE	LOTE	P.V.	

Assinatura do Farmacêutico: _____ Data: __/__/__ Hora: _____

Recebido por: _____

Serviços Farmacêuticos
Unidade de Ensaio Clínicos
Março/2019

Figura 6. Impresso da prescrição de medicamento para ensaio clínico.

Capítulo III

Monografía

“O potencial de alguns fármacos naturais para o tratamento de doenças neurodegenerativas.”



(Fonte: Kalvicio de las Nieves via Flickr/CC BY-NC 2.0)

Lista de Abreviaturas

AchE - Acetilcolinesterase	MDA – Malondialdeído
APOE - Apolipoproteína E	MPP⁺ - 1-metil-4-fenilpiridínio
APP - Peptídeo precursor amilóide	MPTP - 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidro- piridina
ATP - Adenosina Trifosfato	NMDA - N-Metil-D-Aspartato
AUC - Área sob a curva	NO - Óxido Nítrico
Aβ - Peptídeo β - amilóide	NOX - NADPH oxidase
cAMP - Adenosina monofosfato cíclica	OMS - Organização Mundial de Saúde
ChAT - Colina acetiltransferase	PAF - Fator Ativador das Plaquetas
CL - Cardiolipina	PPARγ - Recetor ativado por prolifera- dores de peroxissomas
COMT - Inibidor da catecol-O-metil- transferase	PSEN-1 - Presinilina 1
COX - Cicloxigenase	PSEN-2 - Presinilina 2
CREB - Proteína de ligação ao elemento de resposta cAMP	PTP - Poro de Transição de Permea- bilidade Mitocondrial
DA - Doença de Alzheimer	RNA - Ácido Ribonucleico
DNA - Ácido Desoxirribonucleico	RNS - Espécies Reativas de Azoto
DP - Doença de Parkinson	ROS - Espécies Reativas de Oxigénio
GABA - Ácido Gama Amino Butírico	sAPPα - Forma solúvel da APP
GPX - Glutathiona Peroxidase	SNC - Sistema Nervoso Central
GSH - Glutathiona reduzida	SNP - Sistema Nervoso Periférico
MAO - Monoamina Oxidase	SOD - Superóxido dismutas
MAPK - Proteína Cinase Ativada por Mi- togénio	

Resumo

As doenças neurodegenerativas são um problema que afeta milhões de pessoas no mundo inteiro e cuja prevalência tem vindo a crescer.

Há vários fatores que desencadeiam as alterações nas células nervosas, nomeadamente fatores genéticos e fatores extrínsecos, em particular o *stress* oxidativo. O excesso de espécies reativas de oxigénio e a perda da capacidade do organismo para limitar e contrariar os seus efeitos, leva a um desequilíbrio que pode culminar com a destruição irreversível das células.

As células nervosas não têm a capacidade de se autorrenovarem e, portanto, se sofrerem alguma alteração ou até mesmo se morrerem não há forma de reverter o processo ou de as substituir, o que leva ao aparecimento das doenças neurodegenerativas. Dado não haver tratamento que reverta completamente estas patologias, a prevenção do aparecimento dos fatores desencadeantes e o alívio dos sintomas e consequências são, por hora, as únicas intervenções possíveis para as contrariar.

Na presente revisão bibliográfica será descrito o desenvolvimento de diferentes doenças neurodegenerativas, tendo como principal foco o *stress* oxidativo e a explicação das diferentes abordagens terapêuticas face ao mesmo, tendo como base ingredientes ativos de plantas.

Palavras-chave: Doenças neurodegenerativas; Alzheimer; Parkinson; agregados proteicos; *stress* oxidativo; plantas.

Abstract

Neurodegenerative diseases are a major health issue that affects millions of people worldwide and has been growing over time.

There are several factors that trigger changes in nerve cells, namely genetic factors and extrinsic factors, such as the oxidative stress. The excess of reactive oxygen species and the loss of the body's ability to defend itself, called antioxidant capacity, leads to an imbalance and consequently to the appearance of oxidative stress, which can lead to the complete destruction of cells.

Nerve cells do not have the capacity to self-renew, so if they suffer any change or even die, there is no way to reverse the process or replace them, which leads to the onset of neurodegenerative diseases. Since no treatment is available for these diseases the prevention of the onset of the triggering factors and the relief of the symptoms are, for now, the unique measures to mitigate them.

The present literature review will describe the development of different neurodegenerative diseases, with the main focus being the oxidative stress and the explanation of the different therapeutic approaches to it, based on active plant ingredients.

Keywords: Neurodegenerative Diseases; Alzheimer; Parkinson; protein aggregates; oxidative stress; plants.

I. Introdução

As doenças neurodegenerativas são um grupo heterogêneo de doenças causadas pela degradação e consequente perda de neurónios. Estas alterações cerebrais levam ao declínio cognitivo e funcional do doente. Algumas doenças neurodegenerativas são causadas por fatores genéticos, outras são associadas à exposição a produtos perigosos.

A melhoria da qualidade de vida da população mundial traz consigo o aumento da esperança média de vida, contudo, trazendo consigo o aumento da incidência de doenças características das gerações mais idosas, entre elas, as neurodegenerescências.^[1] As doenças neurodegenerativas que trazem mais encargos aos serviços de saúde, a nível mundial, são a doença de Alzheimer (DA) e a doença de Parkinson (DP).

Estas doenças podem resultar na desnaturação, agregação e a acumulação de proteínas no cérebro. Várias evidências suportam que esta acumulação de proteínas desnaturadas leva à disfunção sináptica, apoptose neuronal e consequentemente dano cerebral e à doença.

A perda neuronal seletiva, as alterações sinápticas e a neuroinflamação são características típicas de doenças neurodegenerativas. No entanto, a região do cérebro onde ocorrem estas alterações difere entre as diferentes doenças e determina os diferentes sintomas clínicos de cada uma.²

No presente trabalho serão apresentadas algumas das abordagens que valorizam ingredientes ativos de origem vegetal na descoberta de potenciais alternativas terapêuticas para doença neurodegenerativas.

2. Estrutura cerebral

O sistema nervoso está envolvido em quase todas as funções do organismo. Algumas das principais funções são: receber estímulos sensitivos, integrar a informação recebida através destes estímulos, controlar músculos e glândulas, manter a homeostase do organismo e estabelecer e manter a atividade mental.

O sistema nervoso divide-se em 2 grandes sistemas: o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico (SNP). Estes dois sistemas interagem entre si através de neurónios sensitivos e neurónios motores.

O sistema nervoso central é constituído pelo cérebro, que se encontra dentro da caixa craniana, e pela espinhal medula, que se encontra no interior da coluna vertebral. O sistema nervoso periférico é constituído pelos nervos periféricos e pelos gânglios.

O cérebro pode-se dividir em 4 grandes regiões: o córtex cerebral, o diencefalo (tálamo e hipotálamo), o tronco cerebral (estabelece a ligação entre o cérebro e a espinhal medula) e o cerebelo.³

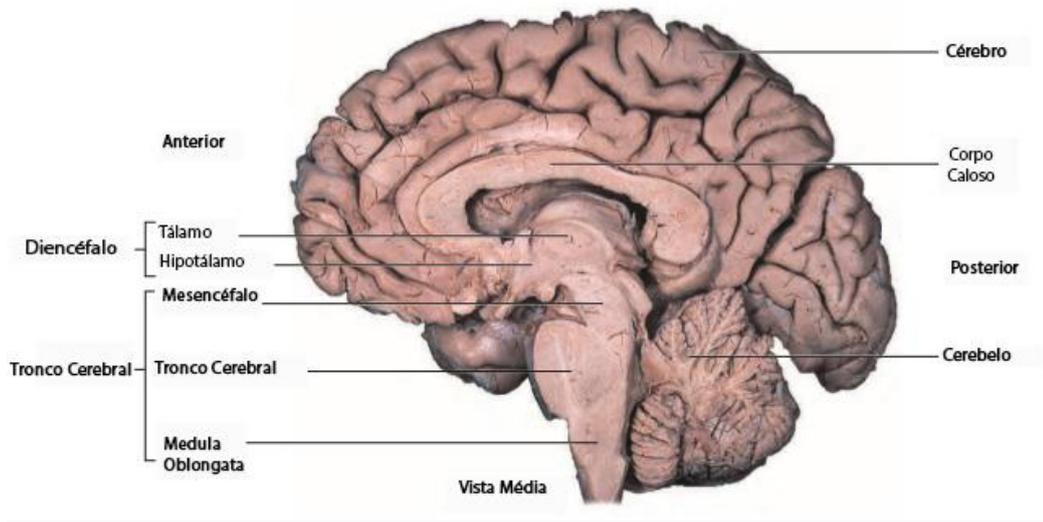


Figura 1. Regiões da metade direita do cérebro.³

3. Doenças neurodegenerativas

3.1 Doença de Alzheimer

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), a Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, contribuindo para 60-70% dos casos. Em todo mundo 50 milhões de pessoas sofrem de demência e a cada ano surgem 10 milhões de novos casos.⁴

O primeiro sintoma clínico desta doença é a perda de memória recente e a manutenção de memórias antigas, até certo estadió da doença. As funções cognitivas vão se deteriorando com a evolução da doença, nomeadamente a capacidade de atenção, a capacidade visual e surgem comportamentos como agressividade, alucinações, hiperatividade, irritabilidade e depressão.

A doença de Alzheimer resulta da perda de neurónios nas regiões do hipocampo e córtex cerebral resultado da deposição de agregados proteicos, placas amilóides extracelulares ($A\beta$), proteína Tau intracelular (τ) ou emaranhados neurofibrilares e perda de conexões sinápticas levando à perda da capacidade de memória e capacidades cognitivas.^{5,6}

Fatores genéticos, metabólicos, inflamatórios, alterações mitocondriais, distúrbios vasculares e processos oxidativos estão na etiologia e desenvolvimento de várias doenças neurodegenerativas, incluindo a DA.

A doença de Alzheimer de início precoce (cerca de 1% dos casos) está relacionada com alterações no gene precursor da proteína amiloide (APP), presente no cromossoma 21, e nos genes da presinilina-1 (PSEN-1) e presinilina-2 (PSEN-2), presentes nos cromossomas 14 e 2 respetivamente.⁷

A quebra sequencial da proteína precursora amiloide em fragmentos com 39-43 aminoácidos formam peptídeos β -amilóides ($A\beta$). Esta quebra é realizada pela γ -secretase e pela β -secretase. PSEN-1 e PSEN-2 são componentes críticos da γ -secretase. Estes fragmentos acumulam-se dentro e fora dos neurónios pois a APP encontra-se tanto na membrana plasmática, como no retículo endoplasmático, complexo de Golgi e nas membranas dos organelos celulares.

A Apolipoproteína E (APOE) é um dos fatores de risco para o aparecimento de DA tardia. APOE é um regulador do metabolismo das lipoproteínas responsável por várias funções no sistema nervoso central tais como o transporte do colesterol e a neuroplasticidade, mas também com envolvimento em mecanismos de inflamação.⁵

A excitotoxicidade, isto é, o aumento da concentração de glutamato no cérebro, é apontada como potencial causa do aparecimento de DA associada à idade. Nesta situação há um excesso de glutamato na fenda sináptica e constante estimulação dos recetores N-Metil-D-Aspartato (NMDA). Estes recetores vão levar ao influxo excessivo de cálcio para o interior dos neurónios levando assim à morte dos mesmos. Esta excitotoxicidade resulta da interação independente, mas sinérgica das ROS, $A\beta$, e proteína Tau com os recetores NMDA.

Outra situação apontada como causa para o aparecimento da DA é a acumulação de mutações genéticas no genoma mitocondrial, resultantes do envelhecimento. Estas mutações levam à perda da capacidade do metabolismo de espécies reativas de oxigénio (ROS) e levam à morte neuronal.

O desenvolvimento da DA afeta, também, o sistema GABAérgico. Com a progressão da doença há diminuição do GABA (neurotransmissor inibitório) e dos respetivos recetores. O sistema colinérgico está envolvido no funcionamento cognitivo, nomeadamente na atenção, memória e emoção. Alguns estudos demonstraram que na DA há um défice na atividade de muitas enzimas que sintetizam e degradam a acetilcolina, nos transportadores de acetilcolina e nos seus recetores.⁸

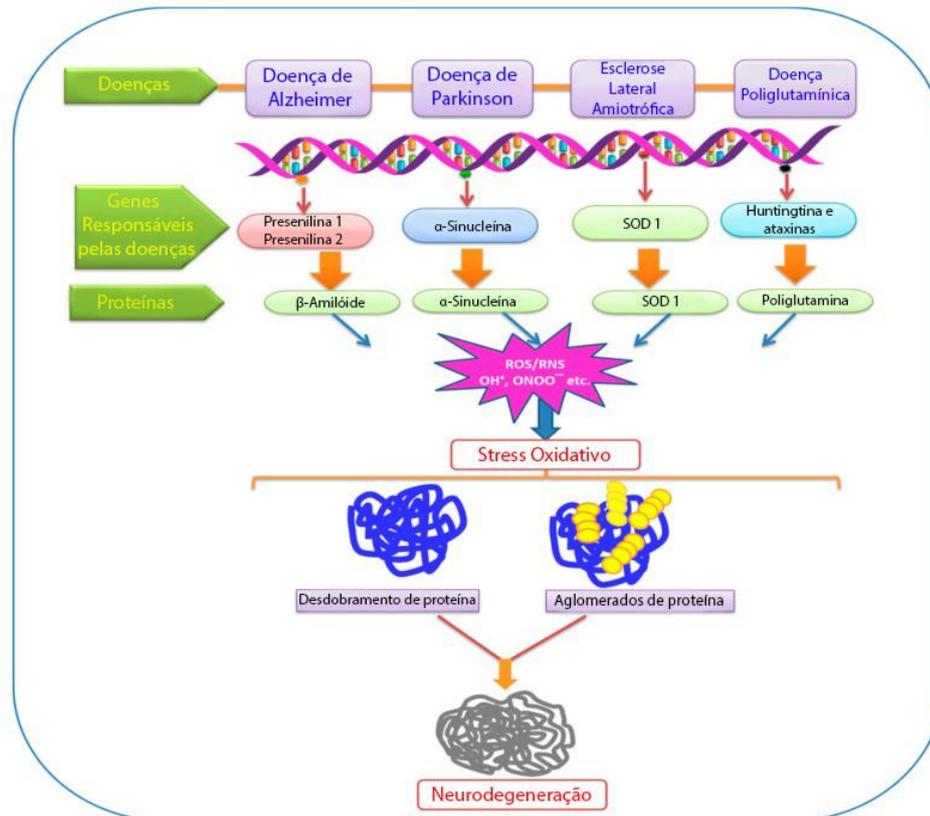


Figura 2. O papel de ROS / RNS no stress oxidativo resulta assim em danos proteicos e várias doenças neurodegenerativas. ⁶

3.2. Doença de Parkinson

Doença de Parkinson (DP) é uma patologia neurodegenerativa, com a degenerescência de neurónios dopaminérgicos nos núcleos da base (substância nigra) que comunicam com as células do gânglio basal, resultando num controlo anormal dos movimentos. O principal marcador desta doença são inclusões insolúveis em neurónios, conhecidas como corpos de Lewy, constituídos principalmente por sinucleína.

A depleção de dopamina nos terminais sinápticos nas diferentes partes do gânglio basal manifesta-se pela presença de tremores, bradicinesia, reflexos posturais anormais, rigidez muscular e acinesia. ^{8,9}

Vários fatores podem contribuir para a neurodegenerescência na DP, são eles: a apoptose, mecanismos imunológicos, defeitos na proteólise, stress oxidativo, disfunção mitocondrial, problemas no metabolismo de iões e no desdobramento de proteínas ⁹

Os neurónios são particularmente suscetíveis a danos oxidativos devido aos altos níveis de ácidos gordos poli-insaturados presentes nas membranas e devido à baixa atividade das enzimas antioxidantes endógenas. O envelhecimento está associado a um aumento do stress oxidativo e consequentemente à acumulação de biomoléculas oxidadas que, gradualmente,

vão enfraquecendo os neurónios. Os neurónios dopaminérgicos são capazes de oxidar a dopamina através da enzima Monoamina Oxidase (MAO). Esta oxidação pode ocorrer por auto-oxidação resultando na produção de anião superóxido, peróxido de hidrogénio e radicais hidroxilo, levando a um estado permanente de *stress* oxidativo e uma redução dos antioxidantes endógenos. Após uma resposta inflamatória ou uma resposta à excitotoxicidade há produção de óxido nítrico (NO), por parte da microglia, que em combinação com as espécies reativas de oxigénio (ROS) forma aniões peroxinitritos que originam neurotoxicidade.¹⁰

4. Stress oxidativo como precursor da neurodegeneração

O *stress* oxidativo pode ser importante na etiologia de várias doenças neurodegenerativas de início tardio. Várias teorias apontam o *stress* oxidativo como causa de mutações mitocondriais, disfunção mitocondrial e dano oxidativo.

O oxigénio é um elemento fundamental para os organismos eucariotas, devido ao seu potencial como agente oxidante, isto é, capaz de aceitar eletrões provenientes de outras substâncias.¹¹

Este desempenha um papel fundamental na fosforilação oxidativa, que se processa na mitocôndria, envolvendo a quebra da glicose e a formação de ATP. As enzimas e proteínas necessárias para a fosforilação oxidativa são codificadas pelo DNA mitocondrial, portanto mutações na mitocôndria levam ao impedimento da fosforilação oxidativa. O oxigénio e outros radicais livres produzidos endogenamente (NADPH oxidase, mitocôndria) e exogenamente (químicos, radiação, etc) vão sendo acumulados no interior das células.⁶

O radicais livres são espécies químicas altamente reativas que possuem um ou mais eletrões desemparelhados que resultam da clivagem homolítica de uma molécula.

Existem várias espécies químicas que contêm o oxigénio e são radicais livres como o radical hidroxilo ($\text{HO} \cdot$), o anião superóxido ($\cdot \text{O}_2^-$), o radical hidroperóxido ($\text{HO}_2 \cdot$) e os radicais peróxido ($\text{ROO} \cdot$) e outras espécies que não são radicais livres mas rapidamente se transformam em radicais tais como o peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e o óxido nítrico (NO). Estas espécies químicas são produzidas pelo organismo resultantes do metabolismo aeróbio.

6, 12

O *stress* oxidativo surge quando o balanço entre espécies reativas de oxigénio/azoto e defesas antioxidantes recai a favor das ROS/RNS. As fontes de espécies oxidantes incluem células infetadas por bactérias ou vírus que são destruídas por fagocitose e libertam óxido nítrico (NO), O^{2-} e H_2O_2 , produtos resultantes da degradação de ácidos gordos por peroxissomas (H_2O_2) e subprodutos gerados por citocromo P_{450} .¹

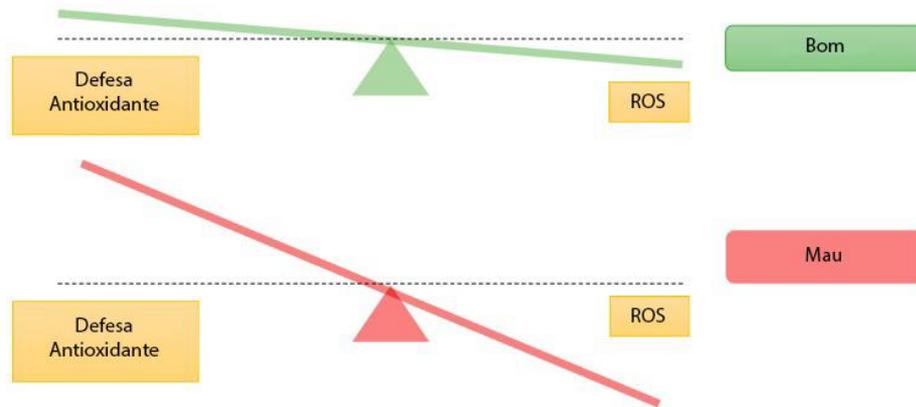


Figura 3. Diferenças entre o estado normal e o estado de patologia do balanço do stress oxidativo.¹

Os neurónios estão constantemente expostos ao stress oxidativo devido às necessidades acrescidas em oxigénio, ao seu tempo de vida longo e à exposição constante ao óxido nítrico, precursor do peroxinitrito.¹¹

Para além disso, as suas defesas antioxidantes são reduzidas e têm na composição alto teor de lípidos poli-insaturados sensíveis à peroxidação lipídica.

A inflamação, a agregação proteica (ex. β -amilóide na DA) e a presença excessiva de iões metálicos como o ferro (Fe^{2+}) e o cobre (Cu^{2+}) podem ser apontadas como causas do stress oxidativo.¹

Os iões metálicos são apontados como causa da neurodegeneração, pois acumulam-se no cérebro. Na DA ocorre a quelação das placas de péptido β -Amilóide por metais de transição como o Cu^{2+} , Zn^{2+} e Fe^{3+} . Na DP a dopamina funciona como neurotransmissor mas também é um agente quelante de metais e dador de eletrões.¹²

As ROS têm um efeito deletério sobre as biomoléculas (DNA/RNA, lípidos, proteínas, enzimas, etc.). As biomoléculas são muito sensíveis aos radicais livres e as modificações nas suas estruturas podem servir como marcadores do stress oxidativo. Lípidos e proteínas podem ser funcionalmente alterados por vários ROS, como o $\text{OH} \cdot$ e ONOO^- (peroxinitrito). As bases de DNA/RNA são também suscetíveis aos danos oxidativos, em particular a guanina que se converte em 8-hidroxiguanina e 8-hidroxi-2-desoxiguanosina.

A peroxidação lipídica torna as membranas celulares menos fluidas, levando a um aumento do espaço entre os fosfolípidos permitindo a entrada de substâncias no espaço intracelular. Estas substâncias alteram as proteínas membranares, enzimas e recetores.⁶

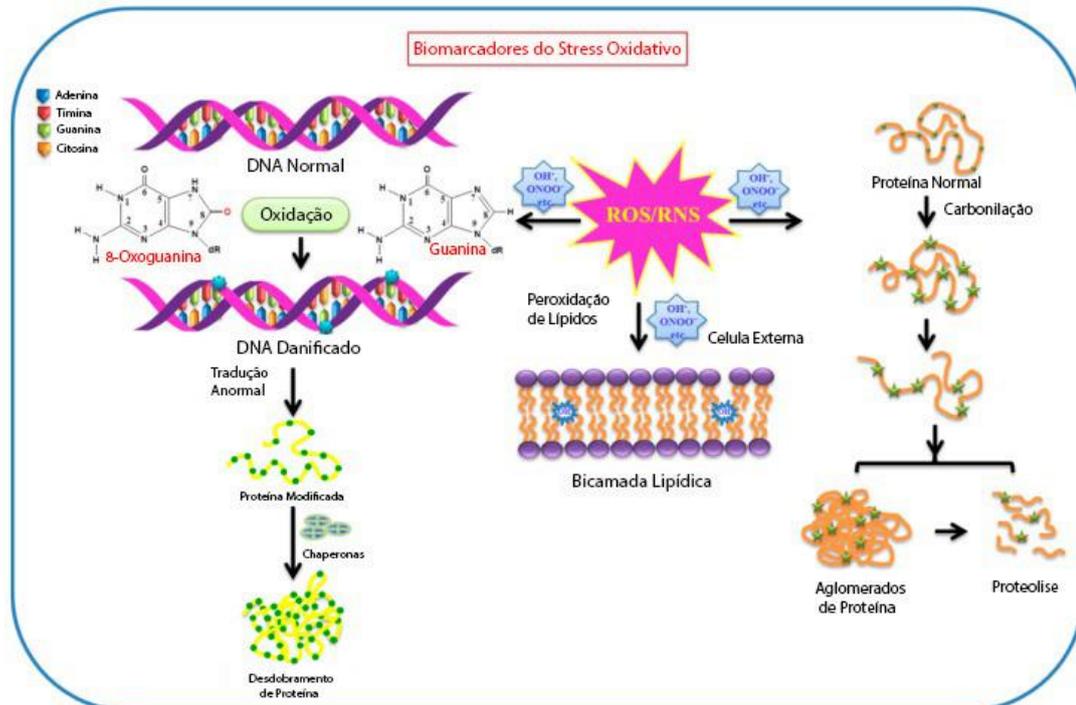


Figura 4. Efeito de ROS/RNS nas biomoléculas (DNA, proteínas, lípidos, etc.) utilizadas como biomarcadores do stress oxidativo em meio celular. ⁶

4.1 Mitocôndrias e stress oxidativo

A mitocôndrias são responsáveis pela produção de ATP, que é essencial para o funcionamento, sinalização e armazenamento de energia na célula. Este é produzido através da cadeia de transporte de elétrons e pela fosforilação oxidativa. As mitocôndrias, para além do mecanismo de produção de energia, estão também envolvidas na produção de moléculas envolvidas na resolução do stress oxidativo. A produção de ROS em ambiente celular resulta da disfunção mitocondrial e do aumento de enzimas redox.

A cardiolipina (CL) é um fosfolípido presente na membrana interna da mitocôndria e está envolvida com as proteínas da cadeia de transporte de elétrons. Esta é constituída por ácidos gordos poli-insaturados e está presente juntos aos locais de formação de ROS o que faz dela um alvo para as ROS. CL está então propensa à oxidação, levando à disfunção da cadeia de transporte de elétrons e está envolvida na libertação de proteínas pro-apoptóticas.

Como já foi dito acima as ROS exercem efeitos deletérios sobre biomoléculas, como proteínas e lipídios, condicionando a função bioenergética destes, nas mitocôndrias. Também afectam o DNA mitocondrial levando à inativação do promotor e à regulação negativa da expressão génica mitocondrial. Estas alterações nas várias moléculas levam à disfunção mitocondrial e conseqüente aparecimento de doenças.⁶

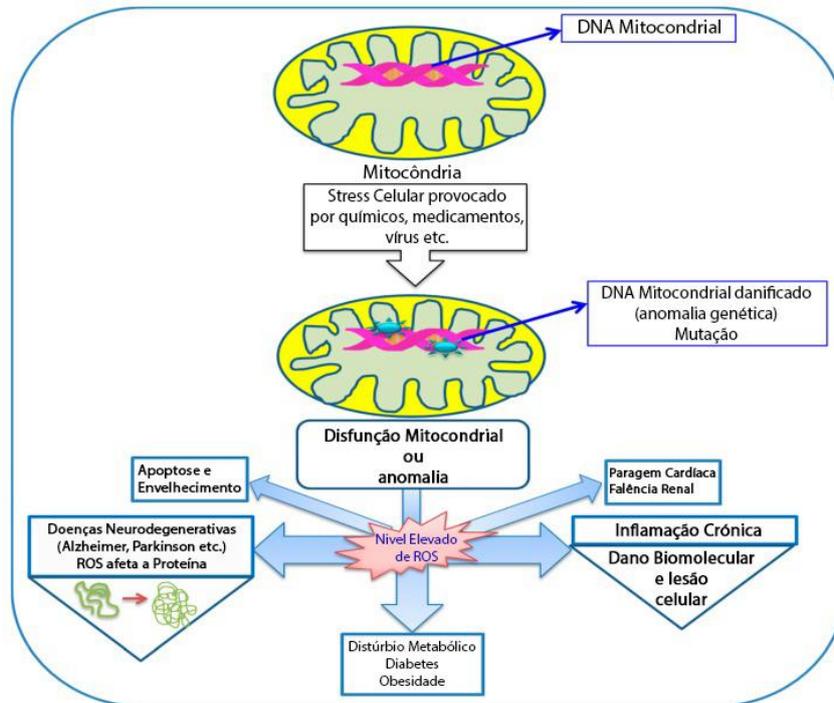


Figura 5. Envolvimento da mitocôndria no stress oxidativo e na doença.⁶

A patologia mitocondrial é evidente em muitas doenças neurodegenerativas. O espectro da disfunção mitocondrial é vasto e engloba a disfunção da cadeia respiratória, stress oxidativo, redução da produção de ATP, desregulação do cálcio, permeabilidade mitocondrial, abertura do poro de transição, perturbação na dinâmica mitocondrial.

Foi criado um modelo parkinsonico através da utilização de 1-metil-4-fenilpiridínio (MPP⁺) que permite bloquear o transporte de elétrons através da inibição do complexo I, levando à inibição da produção de ATP. Foram descobertos 3 genes relacionados com a DP que estão associados à função mitocondrial que são: PINK1, DJ-1, Parkin. O gene DJ-1 exerce neuroproteção por mecanismo antioxidante nas mitocôndrias, portanto a perda da sua função resulta no stress oxidativo. PINK1 é uma cinase mitocondrial, portanto uma deficiência nesta resulta na inibição do complexo I, levando a uma respiração ineficiente e conseqüentemente a produção de ROS. A deficiência de PINK1 leva também ao comprometimento do efluxo do cálcio mitocondrial levando a uma acumulação de cálcio no interior deste organelo. A combinação da produção de ROS com a acumulação de cálcio mitocondrial leva à abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial (PTP) que permite a translocação de

moléculas pro-apoptóticas da mitocôndria para o citoplasma, a fim de desencadear a morte celular apoptótica. PINK1 também está envolvido na morfologia mitocondrial estando envolvido na interação genética com proteínas responsáveis pela fissão/fusão mitocondrial.

A ação conjunta do PINK1 com a Parkin mostrou regular a depuração de mitocôndrias danificadas pela via da autofagia. A perda do potencial de membrana mitocondrial estabiliza a expressão de PINK1 levando ao recrutamento de Parkin para as mitocôndrias. A ubiquitinação de vários substratos pela Parkin ativa a autofagia das mitocôndrias danificadas. Mutações em Parkin e PINK1 resultam na acumulação de mitocôndrias disfuncionais, levando ao aumento da produção de ROS. A disfunção mitocondrial e a produção de ROS têm um papel fundamental na agregação da proteína α -sinucleína.¹¹

A acumulação de A β leva ao stress oxidativo e à disfunção mitocondrial. Foi demonstrado que A β aumenta os níveis de cálcio mitocondrial levando ao aumento da produção de ROS e abertura do PTP.

Estudos demonstram que a NADPH oxidase está envolvida no aparecimento de DA. A ausência do gene NOX, gene precursor da NADPH oxidase, revelou ter um efeito protetor e preveniu os efeitos negativos da deposição de A β . O péptido β amilóide induz a ativação direta da NADPH oxidase. Esta ativação leva à despolarização da membrana mitocondrial e faz com que o cálcio entre nos astrócitos. Estes acontecimentos levam à abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial.¹¹

5. Defesa antioxidante

Os antioxidantes são moléculas exógenas ou endógenas com capacidade para limitar o stress oxidativo e os seus efeitos nocivos, removendo os radicais livres e capturando os ROS ou os seus precursores. O sistema antioxidante inclui os antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos.

Antioxidantes enzimáticos são proteínas como a catalase, a glutationala peroxidase e a superóxido dismutase cujos substratos são precursores de ROS.

Os antioxidantes não enzimáticos incluem os antioxidantes de ação direta, como o ácido ascórbico (Vitamina C), o ácido lipóico, a ubiquinona, os polifenóis e os carotenóides e os antioxidantes de ação indireta, sobretudo agentes quelantes que se ligam a metais com potencial redox e evitam a formação de radicais livres.¹²

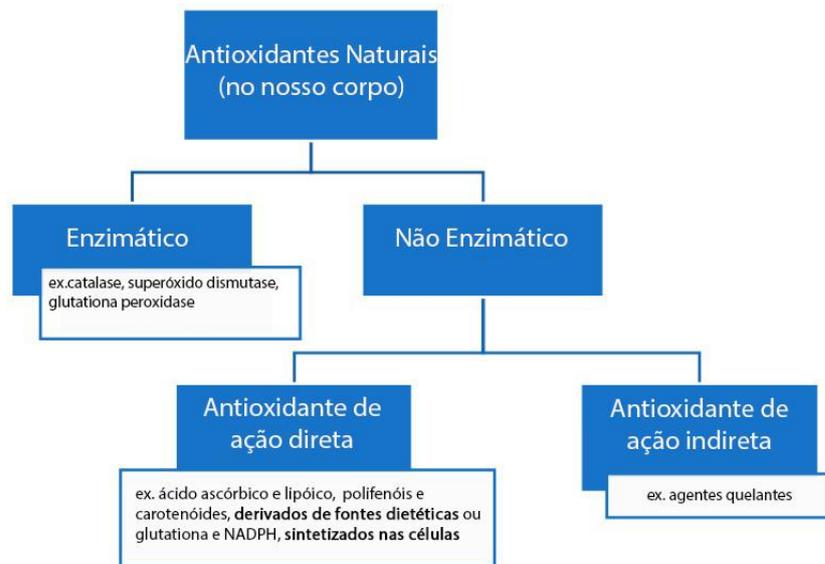


Figura 6. Caracterização dos antioxidantes naturais. ¹

A atenuação dos efeitos do stress oxidativo pode ser realizada, quer por impedimento da geração de radicais livres, evitando a interação entre o metal e as proteínas neuronais e promovendo a homeostase metálica normal, quer através da eliminação dos radicais livres formados limitando a neuroinflamação. ¹²

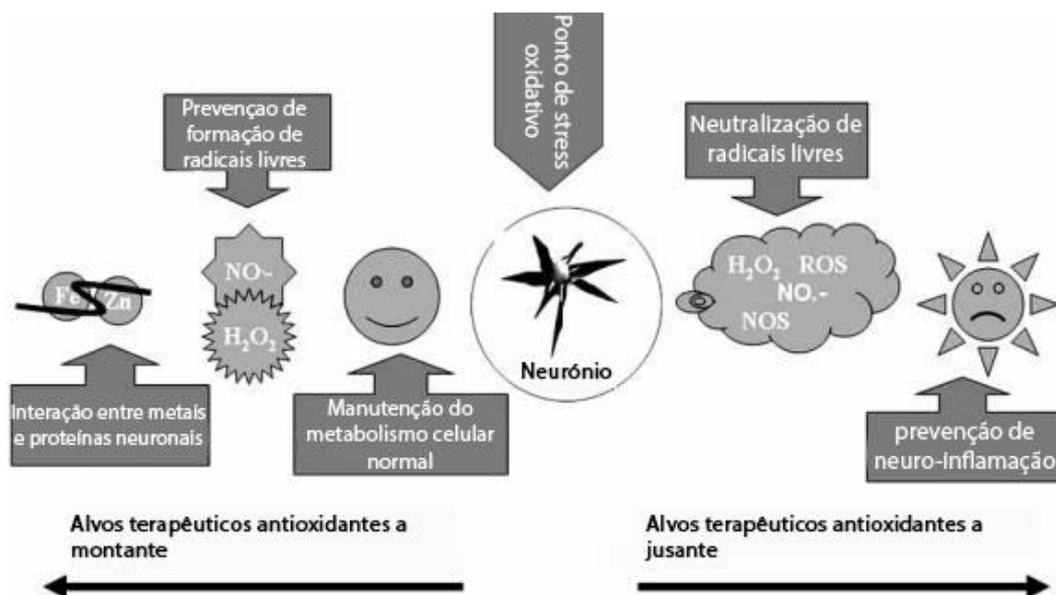


Figura 7. Alvos terapêuticos antes e depois do stress oxidativo. ¹²

5.1 Antioxidantes enzimáticos

Superóxido dismutase: esta enzima desempenha um papel fundamental na eliminação de $O_2^{\cdot -}$. Esta enzima elimina radicais anião superóxido derivados do metabolismo do oxigênio na mitocôndria e os que resultaram de radiações ionizantes ou da exposição a produtos oxidantes. Foram identificadas três formas distintas de SOD: cobre-zinco superóxido dismutase (Cu/ZnSOD), superóxido dismutase de manganês (MnSOD) e superóxido dismutase extracelular (ECSOD). Estas formas de SOD exibem funções similares, têm apenas diferenças na estrutura das proteínas, localização nos cromossomas, co-fatores metálicos, distribuição de genes e compartimentalização celular. ¹¹

Glutationa peroxidase: é o nome geral para uma família de isoenzimas que catalisam a redução de H_2O_2 ou hidroperóxidos orgânicos em água ou álcoois correspondentes usando glutatona reduzida (GSH) como um dador de eletrões ($H_2O_2 + 2GSH \rightarrow GS-SG + 2H_2O$). Nos mamíferos, existem quatro grandes tipos de glutatona peroxidase dependente de selênio (GPX). ¹¹

Catalase: é uma enzima ferri-heme que é responsável pela conversão de peróxido de hidrogénio (mas não outros peróxidos) em água. Está localizado nos peroxissomas e também pode ser encontrado no citoplasma e nas mitocôndrias. Tem um papel menor em baixos níveis de produção de peróxido de hidrogénio, mas torna-se importante em níveis mais altos de produção de peróxido de hidrogénio. ¹¹

5.2. Antioxidantes não enzimáticos

γ -Glutamilcisteinilglicina ou glutatona (GSH): é o principal antioxidante no SNC. Consiste num tripeptídeo de glutamato, cisteína e glicina, caracterizado por um grupo tiol reativo e uma ligação γ -glutamil. A GSH reduzida pode agir de forma não enzimática diretamente com radicais livres, nomeadamente radicais superóxido, radicais hidroxilo, óxido nítrico e radicais de carbono, para sua remoção. A GSH peroxidase e a GSH redutase podem atuar enzimaticamente para remover o H_2O_2 e manter o GSH no estado reduzido. ¹¹

Vitamina E: o papel da vitamina E no sistema nervoso central não é totalmente compreendido, embora seja uma molécula lipossolúvel com função antioxidante. Parece neutralizar o efeito do peróxido e prevenir a peroxidação lipídica nas membranas. ¹¹

6. Fármacos utilizados para o tratamento das doenças neurodegenerativas

6.1 Doença de Alzheimer ¹³

Tabela 1. Fármacos utilizados, atualmente, para a Doença de Alzheimer.

Fármacos	Grupo farmacológico e utilização	Mecanismo de ação
Donepezilo	Inibidor da colinesterase prescrito para tratar os sintomas da doença de Alzheimer leve, moderada e grave.	Previne a degradação da acetilcolina no cérebro.
Rivastigmina	Inibidor da colinesterase prescrito para tratar os sintomas de Alzheimer leve a moderado e grave.	Previne a degradação da acetilcolina e butirilcolina (um produto químico do cérebro semelhante à acetilcolina) no cérebro.
Memantina	Antagonista de N-metil-D-aspartato (NMDA) prescrito para tratar sintomas de Alzheimer moderado a grave.	Bloqueia os efeitos tóxicos associados ao excesso de glutamato e regula a ativação do glutamato.
Galantamina	Inibidor da colinesterase prescrito para tratar sintomas de Alzheimer leve a moderado.	Previne a degradação da acetilcolina e estimula os receptores nicotínicos a libertarem mais acetilcolina no cérebro.

6.2 Doença de Parkinson

Tabela 2. Fármacos utilizados, atualmente, para a Doença de Parkinson.

Fármacos	Grupo farmacológico e utilização	Mecanismo de ação
Levodopa + Carbidopa ¹⁹	Levodopa é um precursor metabólico da dopamina e Carbidopa é um inibidor da descarboxilase do aminoácido aromático.	A levodopa converte-se em dopamina e a carbidopa reduz os efeitos adversos causados pela levodopa.
Ropinirol¹⁹ Pramipexol¹⁹ Rotigotina¹⁹ Apomorfina¹⁹	Dopaminomiméticos (Agonistas da dopamina).	Estes fármacos interagem com os receptores da dopamina, mimetizando a sua ação.
Selegilina ¹⁴ Safinamida ¹⁶ Rasagilina¹⁵	Inibidores da monoamina oxidase-B	Estes fármacos inibem a enzima que degrada a dopamina, aumentando os níveis de dopamina no espaço extracelular.
Entacapona ¹⁷	Inibidor da catecol-O-metiltransferase (COMT).	Foi concebida para administração concomitante com preparações de levodopa. A entacapona diminui a perda metabólica de levodopa através da inibição da enzima COMT. Isto conduz a uma AUC de levodopa mais elevada.

Tabela 2. Fármacos utilizados, atualmente, para a Doença de Parkinson. (Continuação)

Fármacos	Grupo farmacológico e utilização	Mecanismo de ação
Benzatropina ¹⁹	Anticolinérgico.	É utilizado para controlar os tremores associados à doença de Parkinson.
Amantadina ¹⁸	Dopaminomiméticos	Tem um efeito libertador da dopamina nos terminais neuronais e inibição da captação neuronal da amina; inibe igualmente a captação neuronal da noradrenalina à periferia. Proporciona alívio a curto prazo dos sintomas da doença de Parkinson leve em estágio inicial.

7. Fármacos vegetais e metabolitos com potencial terapêutico nas doenças neurodegenerativas

7.1 Panax ginseng, radix

Estudos recentes demonstraram que o extrato de raiz de ginseng melhora os sintomas da DA e DP. Os ginsenósidos, heterósidos triterpênicos, mostraram vários efeitos neuroprotetores na DA, diminuindo a formação da proteína β -amilóide por inibição da atividade da β - e γ -secretase. Lee *et al.* (2011) demonstraram que os extratos brancos, vermelhos e pretos, de ginseng, inibem a atividade da acetilcolinesterase. ²⁰ A utilização da raiz do ginseng diminui a neurotoxicidade induzida pela β -amilóide e diminui a produção de ROS. A administração oral de ginsenósidos aumenta os níveis de enzimas envolvidas na síntese de acetilcolina e diminui o déficit colinérgico produzido por $A\beta$. ²¹

Javed *et al.* (2019) evidenciou, num modelo de DP, que o extrato de ginseng confere proteção contra o MPTP e contra o seu metabolito tóxico MPP⁺. O tratamento com ginseng reduziu a perda de células dopaminérgicas e a acumulação de agregados de α -sinucleína, bem como melhorou a atividade locomotora em ratos. ²²

A gintonina inibe a neurotoxicidade induzida pela A β e inibe a via amiloidogénica reduzindo a formação de A β e aumentando a acetilcolina e a colina acetiltransferase no cérebro. A administração oral de gintonina atenua os depósitos de A β no cérebro e aumenta os sistemas colinérgicos no hipocampo, facilitando a aprendizagem e a memória.²¹

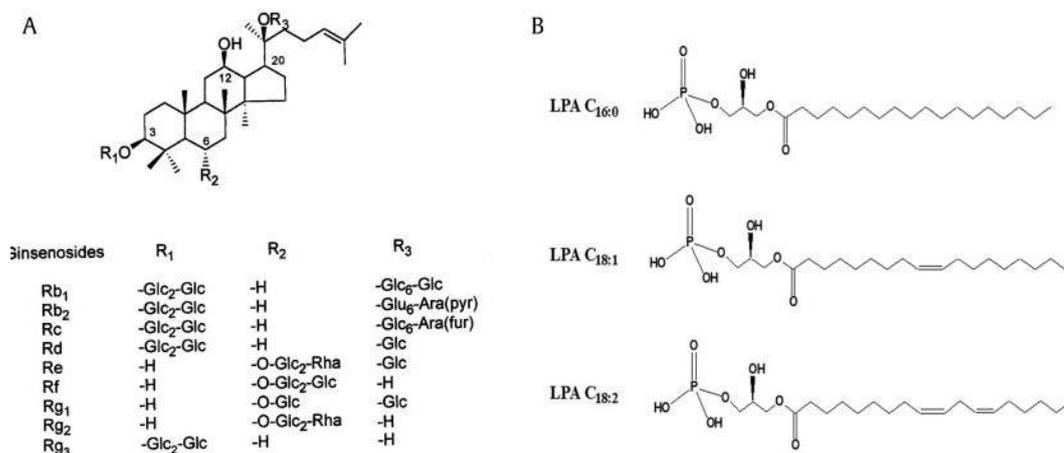


Figura 8. Principais ingredientes ativos do ginseng que produzem efeitos anti-Alzheimer. (A) Os ginsenosídeos (B) Estruturas químicas dos ácidos lisofosfatídicos (LPAs) isolados do complexo gintonina.²¹

7.1.1 Ginsenosídeos

Os ginsenosídeos são um tipo de glicosídeos triterpénicos (também chamados de saponinas do ginseng) isolados a partir da raiz do *Panax ginseng*. São conhecidos, aproximadamente, 30 ginsenosídeos classificados em dois grupos, o tipo protopanaxadiol e o tipo protopanaxatriol.²¹

7.1.1.1 Ação na Doença de Alzheimer

O peptídeo APP pode originar o peptídeo A β neurotóxico, quando clivado pelas β - e γ -secretases ou a produção de sAPP α quando clivado pela α -secretase. A α -secretase cliva o peptídeo A β depois da ação da γ -secretase com libertação de peptídeos solúveis sAPP α . Estes peptídeos demonstraram propriedades protetoras e proliferativas em diferentes tipos de células de ratos adultos. A α -secretase, precursora de sAPP α , tem por isso propriedades neuroprotetoras, através da regulação da homeostase do cálcio, impedindo o aumento da concentração deste ião no meio intracelular impedindo a neurotoxicidade.^{21, 23}

Portanto a supressão da via amiloidogénica, através da inibição das β - e γ -secretases, e a estimulação da via não amiloidogénica, através da ativação das α -secretases e produção de sAPP α são formas de reduzir a acumulação de A β no cérebro, logo, a progressão da DA.²¹

Ensaio enzimático *in vitro*, demonstraram que os ginsenosídeos Rb1, Rb2 e Rc inibiram a atividade das β -secretases. ²¹Também os ginsenosídeos CK, F1, Rh1 e Rh2 demonstraram poder atuar como potenciais inibidores da β -secretase. A nível celular, o ginsenosídeo Rd aumentou o nível de expressão de sAPP α pela ativação das vias proteína MAPK e PI3K e diminuiu a hiperfosforilação da proteína Tau. O ginsenosídeo Re diminuiu a transcrição e tradução da β -secretase através do aumento da expressão do recetor ativado por proliferadores de peroxissomas (PPAR γ). O ginsenosídeo Rg1 inibe também a γ -secretase através da via da proteína cinase A/ CREB (proteína de ligação ao elemento de resposta cAMP). Nos estudos *in vitro*, os ginsenosídeos Rg1 aumentaram a secreção extracelular de sAPP α através da ativação da α -secretase e diminuem a libertação de A β . O ginsenosídeo Rh2 aumentou os níveis de sAPP α , os níveis de APP na superfície da membrana e diminuiu o A β . Este composto afeta a hiperfosforilação da proteína Tau relacionada com A β . ²¹

Os ginsenosídeos, ao inibirem a produção de A β , inibem a disfunção mitocondrial e, consequentemente, a produção de ROS. A β induz a disfunção mitocondrial pela diminuição do potencial de membrana mitocondrial e os níveis de ATP e pela inibição da atividade do citocromo C. Como já foi descrito, os níveis de acetilcolina, na doença de Alzheimer, estão diminuídos devido ao facto de haver uma diminuição da enzima que sintetiza a acetilcolina, a colina acetiltransferase (ChAT) e pelo aumento da enzima que degrada a acetilcolina, a acetilcolinesterase (AChE). Os ginsenosídeos Rd e Re estão envolvidos no metabolismo da acetilcolina. Estes induzem o aumento da síntese de acetilcolina, através do aumento da expressão de ChAT. Os ginsenosídeos mostraram também afetar a diferenciação neuronal e o fator de crescimento do nervo. Os ginsenosídeos Rb1 e Rg1 têm um papel fundamental na regulação do stress oxidativo, captando as ROS produzidas por A β . Células neuronais foram expostas a A β , o que levou ao acúmulo de ROS e peroxidação lipídica, ao aumento de produtos da malondialdeído (MDA) e diminuição da atividade da superóxido dismutase (SOD) causando uma diminuição da sobrevivência celular. O tratamento destas células com Rb1 e Rg1 reverteu esta situação melhorando a sobrevivência celular. O ginsenosídeo Rd demonstrou também reduzir as ROS, e os níveis de MDA e aumentar os níveis de SOD e de glutatona peroxidase. ²¹

O A β além de indutor do stress oxidativo é também o precursor da neuroinflamação. A neuroinflamação está associada à neurofisiopatologia da DA. O ginsenosídeo Rb1 atenuou os marcadores da neuroinflamação, como é o caso da cicloxigenase-2 (COX2), que foram induzidos pelo A β . O ginsenosídeo Rg1 inibe a produção de interleucinas (IL-1 β , IL-8), e do fator de necrose tumoral α em monócitos (TNF α), prevenindo a apoptose das células neuronais. O

ginsenosídeo Rg3 aumenta a fagocitose microglial de A β e promove a captação, internalização e digestão de A β .²¹

Estes compostos podem alcançar os seus efeitos anti-AD através da atenuação da neuroinflamação, facilitando a fagocitose de A β , diminuindo o stress oxidativo, inibindo a produção de A β e estimulando o sistema colinérgico.²¹

7.1.1.2 Ação na Doença de Parkinson

Vários ginsenosídeos foram investigados quanto à sua ação na agregação da α -sinucleína, nomeadamente o Rg1, Rg3 e Rb1. Após o tratamento por via oral de Rg1, este demonstrou atenuar a neurodegeneração através da inibição de citocinas pró-inflamatórias; redução da mortalidade, defeitos comportamentais; perda de neurónios dopaminérgicos e correção de alterações estruturais no SNC. Rg1 também demonstrou reduzir a α -sinucleína oligomérica e fosforilada.²¹

Ardah *et al.* (2015) demonstrou que apenas Rb1 inibiu a fibrilação da α -sinucleína e que desagregou as fibrilhas pré-formadas e inibiu a polimerização de α -sinucleína. Rb1 liga-se ao oligómeros solúveis, não tóxicos, provocando a sua estabilização.²⁴ O ginsenosídeo Rg3 demonstrou reduzir a expressão de α -sinucleína em modelos de stress.²¹

7.1.2 Gintonina

A gintonina é um ligando do recetor do ácido lisofosfatídico derivado de proteína G (LPA). É um complexo glicolipoproteico, que reúne glúcidos, lípidos e proteínas num mesmo composto. A gintonina estimula a produção de sAPP α através da ativação da via de sinalização do recetor LPA e da ativação da α -secretase.²¹

Foi demonstrado que a ativação do recetor de LPA pela gintonina, aumenta a libertação de acetilcolina no hipocampo e de expressão de ChAT, diferenciando as células progenitoras neuronais em neurónios colinérgicos, e diminui a AChE, diminuindo a degradação da acetilcolina.^[25] A gintonina demonstrou inibir a inflamação induzida por A β , através da inibição da ativação microglial por diminuição da expressão do fator que ativa a microglia. Demonstrou também inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias tais como IL-6, IL-1 β e o TNF- α , e mediadores inflamatórios (Ig E, histamina, IL-4 e interferão- γ).²¹

Foi demonstrado que a gintonina está relacionada com a neurogénese. Vários estudos mostraram que vários fatores afetam a neurogénese do hipocampo, como a inibição da inflamação, exercício físico, redução do stress e o fornecimento de fatores neurotróficos. Além disso, várias plantas medicinais, incluindo o extrato de ginseng, promovem a neurogénese do hipocampo sem mecanismo de ação conhecido. A gintonina também estimula a proliferação

de células progenitoras neuronais do hipocampo através das vias de sinalização do recetor de LPA. Camundongos deficientes em recetores LPAI exibem reduzida proliferação de células do hipocampo. Curiosamente, o tratamento de células progenitoras neuronais do hipocampo com gintonina também induziu a diferenciação das células em neurónios e astrócitos. A gintonina também aumentou a expressão do recetor LPAI nas células progenitoras neuronais do hipocampo, indicando que a diferenciação e proliferação mediada pela gintonina destas células está intimamente relacionada com os recetores do LPA do hipocampo. ²¹

Além da ativação, mediada pela gintonina, da via não-amiloidogénica e restauração do sistema colinérgico do hipocampo, a neurogénese do hipocampo mediada pela gintonina pode ser outro alvo para a terapia anti-DA. ²¹

7.2 Ginkgo biloba

A *Ginkgo biloba* (*Ginkgoaceae*) é uma árvore, também descrita como um fóssil vivo, existindo na terra por mais de 200 milhões de anos. Ao longo da história extratos das folhas de *Ginkgo biloba* foram sendo utilizadas para fins medicinais. Só na década de 70 é que um farmacêutico alemão melhorou o método de extração e padronização e produziu extratos estáveis.

^{1, 23}

O extrato das folhas de *Ginkgo biloba* (EGb761) é um extrato padronizado que contém 24% de glucósidos de flavonóides (contendo quercetina, campferol, etc), 6% de terpenóides (em que 3,1% são ginkgólidos A, B, C e J e 2,9% é bilobalido) e 5 – 10% de ácidos orgânicos. Atualmente o EGb761 tem sido amplamente utilizado no tratamento e prevenção de doenças neurodegenerativas associadas ao envelhecimento, tendo mostrado um efeito positivo no tratamento da demência, doenças vasculares periféricas e problemas neurossensoriais. É um dos muitos extratos que é utilizado no mercado dos suplementos alimentares. ^{1, 26}

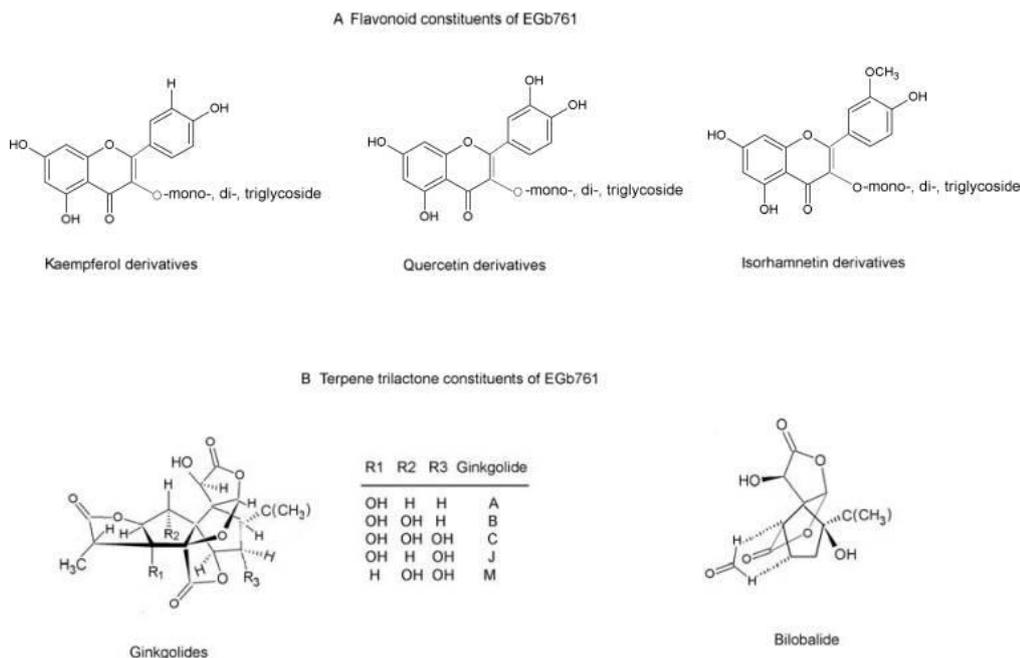


Figura 9. Estrutura química de alguns constituintes da EGb761. (A) O-glicósidos flavonóides e (B) trilactona terpénica.²⁶

O EGb761 tem sido considerado “multivalente” e demonstrou possuir diferentes mecanismos de ação de vários fármacos usados para a DA. O EGb761 tem, assim, o potencial para tratar ou prevenir a DA, através do aumento da concentração do neurotransmissor vasorrelaxante, o óxido nítrico, aumentando o fluxo sanguíneo no cérebro; através da inibição da desaminação enzimática de neurotransmissores monoaminérgicos; eliminação de radicais livres e neuroprotecção através da redução de A β .^{1, 26}

Este extrato demonstrou ter atividade antioxidante, através da ação sequestradora de radicais livres. Além de atenuar diretamente as ROS, o EGb761 também pode estabilizar o estado redox celular por regulação positiva do nível de proteína e atividade de enzimas antioxidantes. Foi demonstrado que EGb761 aumentou os níveis de SOD e catalase no hipocampo e íleo de rato. Duas enzimas críticas na redução e síntese de GSH também foram aumentadas por este extrato. Pensa-se que a fração flavonóide seja a principal responsável pelas propriedades antioxidantes, devido à sua estrutura polifenólica, quelando os iões metálicos pró-oxidantes e aumentando a SOD E GSH. A quercetina e a miricetina inibem, especialmente, a oxidação do terc-butil-hidroperóxido. A atividade de eliminação do superóxido pelo bilobalido e dos ginkgólidos B, C e J não está bem esclarecido. O ginkgólido A não tem capacidade de eliminar o superóxido.²⁶

Recentemente, foi demonstrado o efeito protetor do EGb761 nas mitocôndrias, defendendo a cadeia respiratório do ataque de ROS. Em culturas celulares demonstrou-se que o

extrato impede a disfunção mitocondrial induzida pelo A β e reduz a geração de ROS no meio intracelular. O efeito protetor nas mitocôndrias foi observado com o ginkgólido B. Noutro estudo demonstrou-se que o EGb761 e o bilobalido regularam positivamente a expressão génica da NADH desidrogenase mitocondrial. Estudos com modelos animais de envelhecimento, demonstraram que EGb761 impediu a diminuição do citocromo C oxidase (COX), do ATP mitocondrial e da GSH mitocondrial. ²⁶

Também foram demonstrados os efeitos anti-apoptóticos do EGb761 justificados por alguns dos mecanismos subjacentes à ação anti-apoptótica, nomeadamente, a manutenção da integridade da membrana mitocondrial, ou a prevenção da libertação do citocromo C da mitocôndria, bloqueando as várias vias de sinalização que levam à apoptose neuronal. ²⁶

A porção flavonóide do EGb761 previne a apoptose celular induzida por oxidantes, mas a sua ação pode ir para além da eliminação de radicais livres. Os efeitos dos flavonóides podem estar associados à modulação de proteínas específicas de cascatas de sinalização apoptótica intracelular, como é o caso da cascata da proteína cinase ativada por mitogénio (MAPK). O sesquiterpeno bilobalido, o ginkgólido B e o ginkgólido J demonstraram ser capazes de atenuar a apoptose em neurónios privados de soro ou expostos à estaurosporina. O ginkgólido A demonstrou não bloquear o dano apoptótico nos neurónios. O bilobalido e os ginkgólidos mostraram bloquear a apoptose nos eventos de sinalização precoce. A dosagem do tratamento pode ser um dos fatores vitais que determinam a ação específica do EGb761 e seus constituintes na apoptose. ²⁶

A inflamação tem sido indicada como causa na patologia da DA. O EGb761 demonstrou ter efeitos anti-inflamatórios. Estes efeitos podem ser associados às ações combinadas dos componentes ginkgólidos e flavonóides. ²⁶

A ação anti-inflamatória dos ginkgólidos está associada à atividade antagonista do fator ativador das plaquetas (PAF). O PAF atua como regulador de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente, o leucotrieno C4. Este fator pode ser sintetizado em neurónios após estimulação com neurotransmissores como o ácido N-metil-D-aspartato (NMDA) e o ácido glutâmico e desempenha várias funções neuronais e no desenvolvimento cerebral. Ginkgólidos, nomeadamente o ginkgólido B, demonstrou atenuar o aumento de leucotrieno induzido pelo PAF. Foi também observado que os ginkgólidos A atuam como antagonistas do PAF, inibindo as citocinas pró-inflamatórias, o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e a interleucina-1. Os flavonóides presentes no EGb761 inibem a lipoxigenase, que é a responsável pela produção de leucotrienos. Estudos mais recentes indicam que a quercetina também pode estar envolvida na atividade antagonista do PAF. ²⁶

Vários relatos indicam que o EGb761 protege contra a neurotoxicidade induzida pela acumulação de A β , tais como a acumulação de ROS, a captação de glicose, a disfunção mitocondrial, a ativação das vias AKT, JNK e ERK 1/2 e a apoptose. O EGb761 demonstrou prevenir a amiloidogénese, através da ativação da α -secretase, produzindo a forma solúvel da APP (sAPP α). O EGb761 pode inibir a formação dos agregados A β através da quelatação de iões de metais de transição, especialmente ferro, zinco e cobre, que interagem com a A β formando os agregados de A β . EGb761 também pode influenciar a formação de agregados A β aumentando a expressão génica da transtirretina, pois esta sequestra os monómeros de A β . O efeito inibitório do EGb761 na agregação de A β foi também observado com os compostos bilobalido, ginkgólido J e flavonóides.²⁶

Outros mecanismos que podem estar envolvidos nos efeitos neuroprotetores do EGb761 na DA são a homeostase de iões, a modulação da fosforilação da proteína Tau e a indução da síntese do fator de crescimento.²⁶

Estudos demonstraram que o EGb76, nomeadamente os compostos quercetina e ginkgólido B, poderiam proteger contra o influxo de Ca²⁺ no neurónio, desencadeado por A β via recetores NMDA.²⁶

Como já foi acima descrito, a proteína Tau hiperfosforilada é agregada em emaranhados neurofibrilares de filamentos helicoidais emparelhados. Em estudos com microrrays de mRNA, foi demonstrado que o EGb761 regula positivamente a expressão génica da proteína Tau associada a microtubulina, bem como a expressão da proteína fosfatase tipo I, responsável pela desfosforilação da proteína Tau hiperfosforilada.²⁶

Foi também demonstrado que o EGb761 é capaz de expressar o mRNA do NGF (fator de crescimento nervoso), também associado à etiologia da DA. Por sua vez, o bilobalido mostrou regular positivamente a expressão do mRNA, a proteína do fator neurotrófico e do fator de crescimento endotelial vascular.²⁶

Outros estudos pré-clínicos, *in vivo* e *in vitro*, suportam que o extrato padronizado de *Ginkgo biloba* (EGb761) pode ser eficaz no tratamento e prevenção da DA e de outros distúrbios neurodegenerativos relacionados à idade. Como possíveis mecanismos de ação foram invocadas as ações anti-oxidante; anti-apoptótica; anti-inflamatória; proteção contra disfunção mitocondrial, contra a amiloidogénese e contra agregação A β ; modulação da fosforilação da proteína Tau e indução de fatores de crescimento. No entanto, a eficácia clínica do EGb761 ainda não foi comprovada já que vários fatores dificultam essa avaliação, nomeadamente a sensibilidade populacional, o estado da doença e o modelo das avaliações de eficácia, as doses, etc.²⁶

7.3 *Curcuma longa*

A curcuma, uma especiaria de cor amarela, também valorizada como fármaco com propriedades reconhecidas, corresponde ao rizoma da planta *Curcuma longa* (*Zingiberaceae*), amplamente cultivada na Índia e no Sudeste Asiático. Vulgarmente designada por açafrão-da-Índia, é muito utilizada na medicina tradicional chinesa e indiana, que lhe associam grandes potencialidades e várias aplicações na terapêutica. A extratos de curcuma foram associados efeitos de regulação sobre numerosos fatores de transcrição, citocinas, proteínas cinases, moléculas de adesão, estados redox, enzimas associadas a processos inflamatórios e propriedades neuroprotetoras anti-amiloidogénicas.¹⁰

O complexo curcuminóide, assim designado um conjunto de compostos do rizoma de açafrão-da-índia (2,5% a 6%), inclui a curcumina (curcumina I), a demetoxicurcumina (curcumina II), bis-demetoxicurcumina (curcumina III). As quantidades relativas de cada um destes compostos no complexo, são: curcumina I (77%), a curcumina II (17%) e a curcumina III (3%).

28

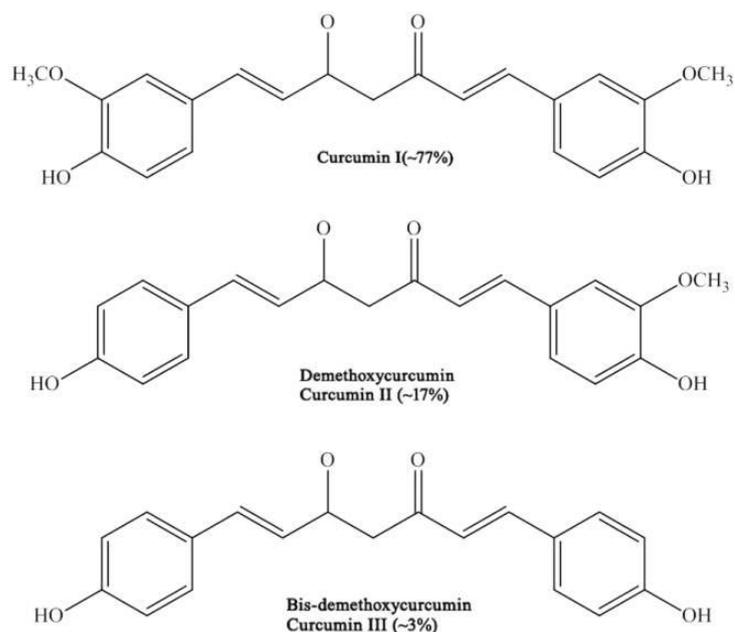


Figura 10. Estrutura química da curcumina, desmetoxicurcumina e bis-demetoxicurcumina.²⁸

As principais atividades que lhe são atribuídas, nomeadamente a atividade antioxidante, anti-inflamatória, anti-cancerígena e anti-microbiana, devem-se ao composto presente em maior quantidade, a curcumina. Dada à sua utilização terapêutica em diversos distúrbios, foi pensada a possibilidade de usar a curcumina no tratamento e prevenção de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer e o Parkinson. A curcumina, também conhecida por

diferuloilmetano, é um composto polifenólico de baixa massa molecular. As suas características estruturais, baixo massa molecular e lipofília, facilitam a permeação da BHE e a ligação a A β .^{28, 33}

Na DA, a curcumina demonstrou ter capacidade para se ligar a A β e agregados de proteína Tau, impedindo a sua agregação e destabilizando as fibrilas pré-formadas. Huang *et al.* (2011) demonstraram que a administração de doses baixas deste composto, em neurónios corticais de ratos, diminui o stress oxidativo induzido pelo cobre.^{28, 29}

Xiau *et al.* (2010) demonstraram, em células de neuroblastoma humano SK-N-SH, que a curcumina também é capaz de aumentar a regulação de MAP2 (proteína associada a microtúbulos 2), que é essencial para manter a estrutura do citoesqueleto, reorganizando-o durante a degeneração neuronal.^{30, 33}

Esta diminui também a expressão de APP e de β -secretase. Foi capaz de suprimir o estado de inflamação crónica e aguda através da eliminação do NO, tendo como alvos moleculares a COX-2, TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, NF κ B e MAPK. A curcumina protege a disfunção mitocondrial, diminuindo a carga de ROS e aumenta a síntese de glutatona. Previne a formação de emaranhados neurofibrilares e faz quelação de metais.^{28, 33}

Ahmed e Gilani (2009) realizaram estudos *in vivo* e *ex vivo* e demonstraram que a demetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina mostraram ter atividade anti-acetilcolinesterase.^{31, 33}

Na DP a curcumina tem influência na agregação da α -sinucleína e tem capacidade de dispersar os agregados desta. Foi demonstrado que a curcumina reduziu a citotoxicidade induzida pela α -sinucleína, reduzindo a sob expressão desta proteína e a geração de ROS. As neurotoxinas 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA), 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) e a rotenona mimetizam o parkinsonismo, criando modelos de DP. A curcumina atenua a perda de neurónios nestes modelos. A ação neuroprotetora da curcumina contra a toxicidade mediada por 6-OHDA está associada à sua capacidade antioxidante. A curcumina demonstrou atenuar a depleção de dopamina e diminuir a atividade na MAO. A ativação da via JNK induzida pela neurotoxicidade mediada por MPTP e 6-OHDA está envolvida na degeneração da dopamina. Para além das atividades antioxidantes e anti-inflamatórias, a curcumina está também envolvida na regulação da apoptose. Esta diminui a taxa de apoptose e aumenta os níveis de glutatona e de superóxido dismutase, efeitos dependentes da concentração. Concentrações elevadas podem, contudo, ter efeitos pró-oxidantes.²⁸

7.4 Resveratrol

O resveratrol é um fitoestrogênio natural, derivado do estilbeno, encontrado nas uvas, framboesas, amoras e amendoins, e é reconhecido pelas suas propriedades neuroprotetoras, atenuando o *stress* oxidativo, o comprometimento mitocondrial, induzindo a morte celular apoptótica e promovendo a autofagia. Tem demonstrado ter atividades anti-inflamatórias, analgésicas, antioxidantes e anti-isquêmicas.¹⁰

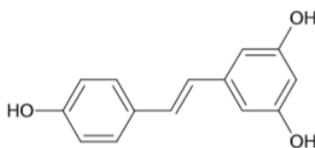


Figura 11. Estrutura do resveratrol.³³

O resveratrol demonstrou melhorar a degradação da α -sinucleína ativando a autofagia e mediando a indução do mecanismo da desacetilase sirtuina-I dependente de NAD (SIRT 1) ativados por AMPK. SIRT-I desempenha um papel importante na proteção de neurónios devastados pelos efeitos de ROS, peróxidos, óxido nítrico, peptídeos β -amilóides. Isto leva a redução dos níveis de proteína associada ao microtúbulo 1 de cadeia leve 3 (LC3-II) que leva à preservação das células neuronais. A AMPK é uma cinase que atua como sensor de energia metabólica para manter o equilíbrio energético. Após ativação, induz a apoptose dos neurónios e diminui a SIRT1 levando à ativação da via ubiquitina-proteossoma, aumentando a ubiquitinação e reduzindo a progressão da doença. A ativação da via SIRT1-AMPK leva à indução da atividade do proliferador de peroxissomas gama coativador-I alfa (PGC-1 α). Este leva à transcrição aumentada do fator respiratório nuclear (NRF) 1 e 2, levando à expressão aumentada do fator de transcrição mitocondrial (mtTFA), aumentando a biogénese mitocondrial.³²

33

O metabolismo da dopamina induzido pela MAO produz sinalização de cálcio nos astrócitos através de ROS. Isto cria um *stress* metabólico, pois há a entrada contínua de cálcio para o interior da célula que necessita de ser contrabalançada pelas bombas de ATP para restaurar a homeostase do cálcio. O resveratrol impede a elevação do cálcio, limitando a progressão da doença.^{22, 32}

8. Conclusão

Nos últimos anos tem-se verificado, através de múltiplos estudos, que fatores genéticos, mas essencialmente, a disfunção mitocondrial e conseqüentemente a presença de ROS têm estado na etiologia de diversas doenças neurodegenerativas. Diversas plantas têm sido estudadas como potenciais fármacos para doenças como o Alzheimer e o Parkinson, de modo a atuar em alvos terapêuticos, que até à data, não se conseguiu atingir com os fármacos existentes. De facto, existem muitos estudos que comprovam que os metabolitos das plantas conseguem atuar em vários alvos, nomeadamente no controlo do stress oxidativo, no controlo da neuroinflamação, na degradação dos agregados proteicos, no controlo da apoptose e autofagia, na estimulação da neurogénese e na estimulação da síntese e diminuição da degradação de neurotransmissores, nomeadamente da acetilcolina (DA) e da dopamina (DP).

No entanto é necessária uma maior investigação, nomeadamente em seres humanos, pois grande parte dos estudos demonstram eficácia terapêutica *in vitro* ou *in vivo* utilizando animais. Várias características no ser humano podem pôr em causa a eficácia das plantas até então estudadas, nomeadamente, variabilidade genética, as características da BHE, o estado da doença, entre outros fatores. Portanto o desenvolvimento de mais estudos em seres humanos torna-se essencial para comprovação da eficácia e segurança destes compostos naturais no tratamento das doenças neurodegenerativas. Após a avaliação da eficácia e segurança da utilização dos compostos de origem natural no organismo humano é essencial pensar em formulações adequadas, de modo a que a estabilidade destes fármacos naturais seja assegurada em todo o tempo de conservação e a forma farmacêutica seja a mais adequada para que se obtenha a máxima eficácia.

9. Bibliografia

1. POHL, F., KONG THOO LIN, P. (2018) - **The Potential Use of Plant Natural Products and Plant Extracts with Antioxidant Properties for the Prevention/Treatment of Neurodegenerative Diseases: In Vitro, In Vivo and Clinical Trials.** *Molecules*, 23(12), 3283.
2. SOTO, C., ESTRADA, L. D. (2008) - **Protein Misfolding and Neurodegeneration.** *Archives of Neurology*, 65(2).
3. VANPUTTE, C., REGAN, J., RUSSO, A. – **Anatomy & Physiology.** 9ªEd. New York: McGrawHill, 2011. ISBN 978-0-07-809732-4.
4. **DEMENTIA.** - [Acedido a 1 de maio de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
5. KARCH, C. M., GOATE, A. M. (2015) - **Alzheimer’s Disease Risk Genes and Mechanisms of Disease Pathogenesis.** *Biological Psychiatry*, 77(1), 43–51.
6. SINGH, A. *et al.* (2019) - **Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases.** *Molecules*, 24, 1583.
7. ROCHA, M. D. *et al.* - **The Role of Natural Products in the Discovery of New Drug Candidates for the Treatment of Neurodegenerative Disorders II: Alzheimers Disease.** *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 2011, 10, 251-270.
8. TÖNNIES, E., TRUSHINA, E. (2017) - **Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer’s Disease.** *Journal of Alzheimer’s Disease*, 57(4), 1105-1121.
9. AMRO, M. S. *et al.* - **The potential role of herbal products in the treatment of Parkinson’s disease.** *Clin Ter.* 2018 Jan-Feb;169(1): e23-e33.
10. CAMPOS, HC. *et al.* - **The Role of Natural Products in the Discovery of New Drug Candidates for the Treatment of Neurodegenerative Disorders I: Parkinson’s Disease.** *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 2011, 10, 239-250
11. GANDHI, S., ABRAMOV, A. Y. (2012) - **Mechanism of Oxidative Stress in Neurodegeneration.** *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012, 1-11.

12. UTTARA, B. *et al.* - **Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options.** *Current Neuropharmacology*, 2009, 7, 65-74.

13. **TREATMENT OF ALZHEIMER’S DISEASE** - [Acedido a 5 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.nia.nih.gov/health/how-alzheimers-disease-treated>

14. **RCM Selegelina** - [Acedido a 5 de junho de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10225&tipo_doc=rcm

15. **RCM Rasagilina** - [Acedido a 5 de junho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/azilect-epar-product-information_pt.pdf

16. **RCM Saffinamida** - [Acedido a 5 de junho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xadago-epar-product-information_pt.pdf

17. **RCM Entacapona** - [Acedido a 5 de junho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comtan-epar-product-information_pt.pdf

18. **RCM Amantadina** - [Acedido a 5 de junho de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6672&tipo_doc=rcm

19. **Parkinson’s Disease** - [Acedido a 5 de junho de 2019] Disponível na Internet: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/parkinsons-disease/diagnosis-treatment/drc-20376062>

20. LEE M.R., *et al.* - **Comparative study of korean white, red, and black ginseng extract on cholinesterase inhibitory activity and cholinergic function.** *J Ginseng Res.* 2011; 35:421-428.

21. KIM, H. J., *et al.* (2018) - **Panax ginseng as an adjuvant treatment for Alzheimer’s disease.** *J Ginseng Res.* 2018 Oct; 42(4): 401-411.

22. JAVED, H., *et al.* - **Plant Extracts and Phytochemicals Targeting α -Synuclein Aggregation in Parkinson's Disease Models.** *Front Pharmacol.* 2018; 9: 1555.

23. HABIB, A., *et al.* - **Restoring sAPP α functions as a potential treatment for Alzheimer's disease.** J Neurosci Res. 2017 Apr; 95(4): 973-991.
24. ARDAH, M. T., *et al.* (2015) - **Ginsenoside Rb1 inhibits fibrillation and toxicity of alpha-synuclein and disaggregates preformed fibrils.** Neurobiol. Dis. 74, 89–101. 10.1016/j.nbd.2014.11.007.
25. KIM, H. J., *et al.* - **Oral administration of gintonin attenuates cholinergic impairments by scopolamine, amyloid- β protein, and mouse model of Alzheimer's disease.** Mol Cells. 2015; 38:796-805.
26. SHI, C., *et al.* (2010) - **Ginkgo biloba Extract in Alzheimer's Disease: From Action Mechanisms to Medical Practice.** International Journal of Molecular Sciences, 11(1), 107-123.
27. WIGHTMAN, E. L. (2017) - **Potential benefits of phytochemicals against Alzheimer's disease.** Proceedings of the Nutrition Society, 76(02), 106-112.
28. LEE, W. L., *et al.* - **Curcumin and its Derivatives: Their Application in Neuropharmacology and Neuroscience in the 21st Century.** Curr Neuropharmacol. 2013 Jul; 11(4): 338-378.
29. HUANG, H. C., *et al.* - **Dual effects of curcumin on neuronal oxidative stress in the presence of Cu (II).** Food Chem Toxicol, 49 (2011), pp. 1578-1583.
30. XIAU, Z., *et al.* - **Potential therapeutic effects of curcumin: relationship to microtubule associated proteins 2 in Ab 1-2 insults.** Brain Res, 1361 (2010), pp. 115-123.
31. AHMED, T., GILANI, A. H. - **Inhibitory effect of curcuminoids on acetylcholinesterase activity and attenuation of scopolamine-induced amnesia may explain medicinal use of turmeric in Alzheimer's disease.** Pharmacol Biochem Behav, 91 (2009), pp. 554-559.
32. TELLONE, E., *et al.* (2015). - **Resveratrol: A Focus on Several Neurodegenerative Diseases.** Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2015, 1-14.
33. VILLAFLORES, O. B., *et al.* (2012). - **Curcuminoids and resveratrol as anti-Alzheimer agents.** Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 51(4), 515-525.