



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Sara Gabriela Costa Marques

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fumarato de Dimetilo, da Esclerose Múltipla às doenças Neurodegenerativas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Bárbara Santos, do Dr. Cid Mickaël e da Professora Doutora Maria Teresa da Teixeira Cruz Rosete, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Sara Gabriela Costa Marques

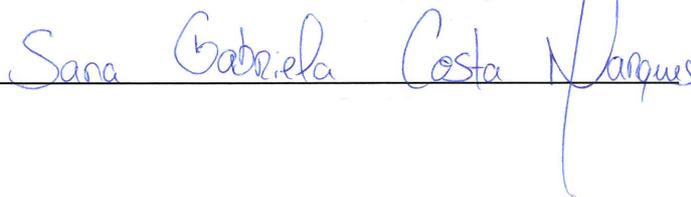
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fumarato de Dimetilo, da Esclerose Múltipla às doenças Neurodegenerativas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Bárbara Santos, do Dr. Cid Mickaël e da Professora Doutora Maria Teresa da Teixeira Cruz Rosete, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2020

Eu, Sara Gabriela Costa Marques estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2014214068, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Fumarato de Dimetilo, da Esclerose Múltipla às Doenças Neurodegenerativas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade 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, 17 de julho de 2020

A handwritten signature in blue ink, reading "Sara Gabriela Costa Marques", is written over a horizontal line. The signature is cursive and extends slightly above and below the line.

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Maria Teresa de Teixeira Cruz Rosete, por toda a disponibilidade e dedicação que demonstrou durante a realização desta monografia, e por ser uma inspiração para mim pelo trabalho que desenvolve. Sem dúvida que lhe estou profundamente agradecida.

Ao Dr. Cid Mickaël, o meu orientador em Farmácia Comunitária, pela paciência, pelos ensinamentos, por me ter ajudado a desenvolver mais as minhas capacidades enquanto futura Farmacêutica, o meu gosto pela profissão e pela excelente pessoa que é. A toda a equipa da Farmácia Mirafoz pelo carinho e pela ajuda.

À Dra. Bárbara Santos, na qualidade de minha orientadora pelo brilhante trabalho que fez na orientação do meu estágio em Farmácia Hospitalar.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos, por ter despertado em mim um amor enorme pela área, mas com um especial agradecimento à Dra. Patrocínia Rocha na qualidade de Diretora dos Serviços Farmacêuticos, por me ter acolhido, à Dra. Paulina Aguiar, à Dra. Cristina Soares e à Dra. Alexandra Quintas pelo enorme voto de confiança, que de diferentes formas, me deram no decorrer e no final do estágio, à Dra. Luísa Álvares e à Dra. Sara Madureira pelos ensinamentos, pela ajuda e pela forma que me marcaram enquanto pessoas, são incríveis.

Às “4 da manhã” por tudo, não só pela amizade que levo comigo *prá* vida, como pela partilha de conhecimentos!

À Mariana, a minha eterna companheira da “front-line”, pela amizade e por estar lá nos momentos bons e menos bons.

A toda a minha família de Praxe e à malta de LCB por me acompanharem e apoiarem as minhas “loucuras”, vocês sabem quem são.

A Coimbra, pelos melhores anos da minha vida e pelas amizades que me proporcionou.

A todo corpo docente e não docente da FFUC, com um especial agradecimento a duas pessoas que me marcaram bastante, à Professora Doutora Carla Varela, pela inspiração que é, e por todo o apoio que me deu ao longo de todo o meu percurso académica e à minha querida Dona Graça.

Ao Vítor pelo apoio incondicional, por ser o companheiro de todas as horas, por me “atormentar”, pela excelente pessoa que é, e por ser uma enorme fonte de inspiração. Tens o lugar mais especial no meu coração.

E, por fim, aos meus pais e à minha família por nunca me terem permitido baixar os braços, pela confiança que sempre tiveram em mim mesmo quando eu não a tive e por me terem deixado viver o meu sonho.

Índice

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

RESUMO.....	6
ABSTRACT.....	6
INTRODUÇÃO.....	7
ANÁLISE SWOT.....	7
PONTOS FORTES.....	8
Unidade de Ensaios Clínicos	8
Distribuição.....	9
Armazém de Produtos Farmacêuticos	9
Unidade de Farmácia de Ambulatório	10
Distribuição individual diária em dose unitária	11
Farmacotecnia	12
Unidade de Farmácia Oncológica	12
Produção de Formas Farmacêuticas Estéreis.....	14
Produção de Formas Farmacêuticas Não-Estéreis	15
PONTOS FRACOS	15
OPORTUNIDADES.....	16
AMEAÇAS	17
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	17
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18
ANEXOS	19

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

RESUMO.....	26
ABSTRACT.....	26
INTRODUÇÃO.....	27
PONTOS FORTES.....	28
Receituário	30
Gestão	31
Multiplicidade de tarefas.....	32
Única estagiária	33
PONTOS FRACOS.....	33

Manipulados	33
Dificuldade no aconselhamento em veterinária.....	33
Dificuldade no aconselhamento de produtos de ortopedia	33
Interpretação de receitas manuais.....	34
Dificuldade na associação do nome comercial à nomenclatura por DCI.....	34
OPORTUNIDADES.....	34
Formação Contínua.....	34
Autonomia na realização de tarefas	35
Consolidação e aplicação prática de conhecimentos	35
AMEAÇAS.....	36
Pandemia Covid-19	36
Venda de MNSRM fora das farmácias.....	37
Recusa na venda de MSRM.....	37
Descontos em medicamentos	38
CASO CLÍNICO Nº1.....	39
CASO CLÍNICO Nº2.....	40
CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
ANEXOS	43
FUMARATO DE DIMETILO, DA ESCLEROSE MÚLTIPLA ÀS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS	
ABREVIATURAS.....	46
RESUMO.....	48
ABSTRACT.....	49
INTRODUÇÃO.....	50
ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	51
Fisiopatologia da Esclerose Múltipla	53
Estado de arte na terapêutica farmacológica da Esclerose Múltipla.....	54
Mecanismos de ação	55
Fármacos de 1ª Linha.....	55
Fármacos de 2ª Linha	55
DOENÇA DE ALZHEIMER.....	56
Fisiopatologia da Doença de Alzheimer	58
Hipótese da Cascata Amiloide	58

Hipótese da Hiperfosforilação da TAU.....	58
Hipótese colinérgica	59
Hipótese do stresse oxidativo.....	59
Hipótese inflamatória	60
Hipótese apoE4.....	60
Estado de arte na terapêutica farmacológica da Doença de Alzheimer.....	61
Mecanismos de ação	61
DOENÇA DE PARKINSON	62
Fisiopatologia da Doença de Parkinson.....	62
Estado de arte na terapêutica farmacológica da Doença de Parkinson	63
Mecanismos de ação	64
A VIA DE TRANSCRIÇÃO DO NRF2.....	64
FUMARATO DE DIMETILO	65
DMF E O EFEITO NEUROPROTETOR DA VIA DO NRF2.....	67
UTILIZAÇÃO DO DMF NA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	68
UTILIZAÇÃO DO DMF NA DOENÇA DE PARKINSON	69
CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR



Abreviaturas

APF – Armazém de Produtos Farmacêuticos

AUC – *Area Under The Curve* (Área Sobre A Curva)

CAUL – Certificado de Autorização de Utilização de Lotes

CHUP – Centro Hospitalar Universitário do Porto

CMIN – Centro Materno Infantil do Norte

CRA – *Clinical Research Associate*

CRO – *Contract Research Organization*

CTX – Citotóxicos

DID – Distribuição individual diária em dose unitária

EPI – Equipamento De Proteção Individual

GCP – *Good Clinical Practice*

Ghaf – Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de saúde

ME – Medicamento Experimental

PAF – Polineuropatia Amiloidótica Familiar

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* – Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças

TSDT – Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica

UEC – Unidade de Ensaio Clínicos

UFA – Unidade de Farmácia de Ambulatório

UFO – Unidade de Farmácia Oncológica

VIH/SIDA – Vírus da imunodeficiência Humana/ Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Resumo

No âmbito da Unidade Estágio Curricular, foi-me dada a possibilidade de realizar um estágio em Farmácia Hospitalar. O presente relatório é referente a esse mesmo estágio, que decorreu entre 6 de janeiro de 2020 e 28 de fevereiro de 2020 no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP).

No fundo, este relatório acaba por ser redigido sob a forma de uma análise SWOT *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades), *Threats* (Ameaças) com as quais me debati no decorrer do meu estágio.

Palavras-chave: Centro Hospitalar Universitário do Porto, Estágio curricular, Farmacêutico Hospitalar, Farmácia Hospitalar.

Abstract

Within the scope of curricular Internship, I had the opportunity to do an Hospital Pharmacy internship. This report is about this internship, which took place between January 6, 2020 and February 28, 2020 in Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP).

This report is written in the form of SWOT analysis, revealing the Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats encountered during the internship.

Keywords: Centro Hospitalar Universitário do Porto, Curricular Internship, Hospital Pharmacist, Hospital Pharmacy.

Introdução

Sendo um hospital uma estrutura obrigatoriamente multidisciplinar, naturalmente que nesta cadeia, o Farmacêutico Hospitalar é uma figura que embora passe despercebida aos olhos de muitos, apresenta uma relevância extrema!

É o farmacêutico que assegura que o doente tem acesso ao medicamento adequado à sua condição, na dose e posologia corretas, que o mesmo é administrado corretamente e que informa também os restantes profissionais de saúde quanto ao uso correto dos medicamentos. É também o responsável pela sua seleção, armazenamento, manipulação e distribuição. O farmacêutico acaba por ser uma peça fulcral para evitar a ocorrência de erros relacionados com o uso do medicamento.

Dado que tive a oportunidade de realizar um estágio curricular nesta área, embarquei nesta bela aventura no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP), mais especificamente nos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Santo António, sob a orientação da Dra. Bárbara Santos e de toda uma equipa incansável, que esteve desde o primeiro dia, sempre pronta a ajudar, a esclarecer todas as minhas dúvidas e a aproximar-me do que é a realidade desta área.

Análise SWOT

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">• Planificação/organização do estágio;• Competência e <i>know how</i> de toda a equipa;• Setores bem organizados e segmentados.	<ul style="list-style-type: none">• Recursos humanos e financeiros escassos;• Curta duração do estágio.
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">• Formação contínua;• Observação da manipulação de medicamentos estéreis e não estéreis e citotóxicos;• Autonomia para realização de pequenas tarefas, sob a orientação e supervisão por parte da equipa dos SF.	<ul style="list-style-type: none">• Dificuldade no acesso à carreira de Farmacêutico Hospitalar.

Pontos Fortes

Como pontos fortes salientos, a planificação/organização do estágio, pois a ordem pela qual passei nos diferentes setores e o tempo que estive em cada um, foi na minha opinião, adequado, claro está dentro do possível para 8 semanas de estágio, e o mérito deste ponto forte, é atribuído à Dra. Bárbara Santos, pois foi quem planificou todo o estágio.

Refiro também o *know how* e a competência de toda a equipa, e tanto este ponto forte como o próximo estão intimamente relacionados com o anterior, pois apesar de haver uma excelente planificação do estágio, se não fosse a competência e o *know how* dos farmacêuticos que me acompanharam, e a organização existente, certamente que numa semana em cada setor, a minha experiência não teria sido tão enriquecedora como foi.

Posteriormente irei explicar cada setor por onde passei.

Unidade de Ensaio Clínicos

Presentemente, o CHUP é palco de cerca de 109 ensaios clínicos ativos, sendo que a maioria são na área da oncologia e hemato-oncologia, neurologia, nesta última área debruçam-se particularmente na Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), sendo este hospital um centro de referência para essa patologia.

Aquando da minha chegada a este setor, foi-me explicado todo o circuito do Medicamento Experimental (ME). Após a seleção do centro, há uma visita de qualificação na qual, através de uma *check-list* se confirma se o centro cumpre todos os requisitos necessários para a realização do ensaio, os Serviços Farmacêuticos emitem uma declaração na qual asseguram a responsabilidade pelo ME, no que respeita à sua segregação, circuito do ME, e cumprimento das *Good Clinical Practice* (GCP). Após essa declaração há uma visita de início, onde é explicado detalhadamente o protocolo do estudo pelo *Clinical Research Associate* (CRA)¹, e deste modo o centro considera-se ativo. Posteriormente existem visitas de monitorização em que o monitor vai conferir todo o circuito do ME, e a visita de encerramento quando o Ensaio Clínic termina. Quem trabalha especificamente nesta área necessita de ter um certificado em GCP. Tive a oportunidade de assistir a todos os tipos de visitas, uma de início, várias de monitorização e uma de encerramento.

¹ Os ensaios clínicos podem ser monitorizados diretamente pelo Promotor, contudo pode ser contratada uma empresa para esse efeito, e nesse caso, essa empresa designa-se por *Contract Research Organization* (CRO). Denominamos CRA a pessoa em específico que faz a monitorização, independentemente de esta trabalhar diretamente para o promotor ou para o CRO.

A informação sobre cada ensaio está descrita detalhadamente e arquivada num *dossier* específico para esse efeito, os *dossiers* dos ensaios em curso estão em armários fechados.

Assisti também à receção, armazenamento e dispensa do ME. A receção é feita no mesmo local que os outros medicamentos, contudo é reencaminhado para o setor onde o armazenamento é feito, isto é, numa sala com acesso restrito específica para o efeito. Os ME são armazenados no frigorífico ou à temperatura ambiente por ordem alfabética do nome do ensaio, e por ordem do número de *Kit* ou número de lote, consoante o ME (uma vez que alguns não apresentam número de *kit*). A dispensa é feita mediante apresentação de receitas específicas (Anexo I).

Distribuição

Existem vários tipos de distribuição a nível de Farmácia Hospitalar, existe a Farmácia de Ambulatório na qual são cedidos os medicamentos diretamente ao doente, a Distribuição Clássica na qual se enquadra o Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF) que é quem fornece medicação a cada serviço, a Distribuição em Unidose na qual se enquadra a Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DID), que cede medicação individualmente para todos os doentes internados e por fim, mas não menos importante a distribuição de medicamentos sujeitos a legislação restrita, como é o caso dos Hemoderivados e dos psicotrópicos e estupefacientes.

Irei seguidamente abordar cada um destes tipos de distribuição de forma mais detalhada, revelando as suas particularidades.

Armazém de Produtos Farmacêuticos

O APF acaba por ser uma das pedras basilares dos Serviços Farmacêuticos, pelo simples facto, de ser o responsável pela aquisição de medicamentos e produtos farmacêuticos, e assegurar que estes são fornecidos a cada serviço de forma eficiente e em tempo útil. É o setor responsável pela distribuição Clássica, ou seja, distribuição que não é feita em dose unitária, como é o caso da reposição do *stock* característico de cada serviço.

Quanto às especificidades, são dispensados hemoderivados para os blocos cirúrgicos, como é o caso da cola de fibrina e a espuma de fibrinogénio, epoetinas para os doentes hemodialisados, e é utilizado o *Pyxis*[®] para reabastecer os serviços que necessitam de uma reposição de *stock* mais rápida, como é o caso dos Cuidados Intensivos, Bloco Operatório e

Urgências. O *stock* do *Pyxis*[®] é repostado por Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT).

A reposição de *stocks* é feita através de um sistema de *kanban*, que é no fundo um cartão que identifica o medicamento/produto farmacêutico, contém o seu código do sistema informático, a quantidade a encomendar e o ponto de encomenda², os produtos a encomendar são introduzidos na lista comum, que é posteriormente analisada pelo serviço de aprovisionamento, e este é que despoleta a encomenda.

Unidade de Farmácia de Ambulatório

A Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA), à primeira vista, pode parecer semelhante à farmácia comunitária uma vez que há dispensa de medicamentos ao doente com o objetivo de este fazer o tratamento no seu domicílio, contudo, esses medicamentos são dispensados em contexto hospitalar, uma vez que são medicamentos de alto custo e/ou alto risco. A dispensa é feita de forma totalmente gratuita.

Para serem dispensados na farmácia de ambulatório, e serem cedidos de forma totalmente gratuita ao doente, os medicamentos devem estar contidos no Formulário Nacional de Medicamentos, em diplomas em Diário da República, existem ainda outros medicamentos que não estão presentes em nenhum destes documentos, todavia pelo seu elevado potencial terapêutico estão autorizados por parte do Conselho de Administração e pela Comissão de Farmácia e Terapêutica, sendo que os custos inerentes ao tratamento são suportados pelo CHUP. Alguns exemplos de patologias para as quais são cedidos medicamentos são, a Fibrose Cística, Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), Hepatite B, VIH/SIDA (Vírus da imunodeficiência Humana/ Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), Esclerose Múltipla, Esclerose Lateral Amiotrófica, Hipertensão Pulmonar, entre outras, e também são cedidos medicamentos a doentes que foram transplantados no CHUP.

Após o *picking* da receita, consegue-se aceder à prescrição no sistema informático Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF), primeiramente confirma-se se o nome presente na receita corresponde ao apresentado no sistema, se a receita tem despacho, e caso não tenha, verifica-se se o nome do doente consta na lista de doentes autorizados a fazer aquele medicamento e se tudo estiver conforme, a prescrição é validada pelo farmacêutico e

² O Ponto de Encomenda, indica o número de unidades que deve existir no momento em que é gerada a encomenda, por exemplo, quando existirem em *stock* 100 caixas de Tacrolímus 5mg, é suposto encomendar 400 caixas.

nesse mesmo programa será debitada a medicação ao doente. O doente por norma leva medicação para um máximo de 3 meses³, contudo é assegurada medicação até à consulta seguinte, esta medida facilita o controlo da adesão à terapêutica e também possibilita/facilita a notificação de reações adversas, uma vez que o farmacêutico acaba por estar mais próximo do doente. Durante o decorrer do estágio foi-me dada a oportunidade de fazer dispensa de medicamentos a alguns doentes, sempre com a supervisão de um farmacêutico.

Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

Neste setor faz-se a dispensa de medicação em dose unitária para um período de 24 horas para os doentes internados. Através do sistema informático GHAF, os farmacêuticos têm acesso às prescrições de cada doente internado, seguidamente procedem à validação das prescrições e se tudo estiver conforme, isto é, se não existirem contraindicações ou interações medicamentosas graves e se as posologias estiverem corretas, são processadas e enviadas diretamente para o Pharmapick[®], que é um dispositivo que realiza a dispensa e o armazenamento de medicamentos e liberta os medicamentos que estão inseridos na prescrição. No fundo, este sistema de validação ajuda à deteção precoce de erros e previne a sua ocorrência.

É também feita a dispensa de medicamentos sujeitos a legislação especial, nomeadamente os hemoderivados⁴ e os psicotrópicos e estupefacientes. Esses medicamentos têm impressos específicos feitos pela Casa da Moeda, sendo que as prescrições deste tipo de medicamentos são feitas à mão nestes impressos.

Nos impressos dos hemoderivados (Anexo II) deve estar contido o nome do hospital, do médico, do doente, o hemoderivado e a patologia em causa, o farmacêutico irá preencher o impresso com o nome do hemoderivado requerido, a quantidade que irá dispensar, o número de lote, o nome do laboratório que produziu, o número do Certificado de Autorização de Utilização de Lotes (CAUL) previamente emitido pelo INFARMED e por fim data e assina a requisição. Nos impressos dos psicotrópicos e estupefacientes (Anexo III) também deve estar presente o nome do hospital, do serviço, do doente, do psicotrópico/estupefaciente, com a dose necessária e com a forma farmacêutica devidamente descrita, o farmacêutico regista a quantidade que vai dispensar, assina e data o impresso.

³ Existem exceções, por exemplo, nos doentes com esclerose múltipla, está protocolado que estes têm que ir pelo menos 9 vezes por ano ao hospital.

⁴ Medicamentos derivados de plasma ou sangue humano, sujeitos a métodos de purificação e fracionamento, alguns exemplos de hemoderivados, são albuminas, imunoglobulinas, cola de fibrina e espuma de fibrinogénio.

Posteriormente debita através do GHAF o que vai dispensar (de forma a conseguir fazer uma gestão de *stocks* mais eficiente), e é emitida informaticamente uma requisição (Anexo IV) que será impressa em duplicado e que requer a assinatura do farmacêutico que dispensou, da pessoa que transportou e da pessoa que recebeu. Os psicotrópicos/estupefacientes são colocados por um farmacêutico em *boxes* devidamente seladas, que serão enviadas para os respetivos serviços. De salientar que ambos os impressos estão em duplicado e os originais ficam na posse do farmacêutico, no caso dos estupefacientes os impressos são guardados por um período de 3 anos e o duplicado fica na posse do serviço, por sua vez, o duplicado dos hemoderivados fica arquivado no processo do doente e os impressos são guardados por um período de 50 anos, também se inclui a cedência destes medicamentos nas tarefas que realizei durante o estágio, claro está sempre sob a supervisão e o *double-check* de um farmacêutico.

Farmacotecnia

Este setor surge com o principal objetivo de colmatar algumas falhas do mercado, falhas essas que podem dever-se à inexistência de doses em específico ou de algumas formas farmacêuticas. É importante referir que a Farmacotecnia se subdivide na produção de formas farmacêuticas estéreis e não-estéreis, e que embora a Unidade de Farmácia Oncológica (UFO) se encontre numa localização diferente, como envolve a manipulação de citotóxicos, também se inclui no setor de Farmacotecnia.

Quer os citotóxicos (CTX), quer os Estéreis requerem ambiente apropriado para a sua manipulação, ou seja, em câmara de fluxo laminar que quer em laboração quer em repouso o número de partículas não excede a classificação ISO 5⁵, é suposto recorrer a técnica asséptica. Por sua vez, a sala onde está contida a câmara não pode ultrapassar a classificação ISO 7 em laboração, e ISO 6 em repouso, não olvidando o facto de que o operador deve utilizar um Equipamento de Proteção Individual (EPI) apropriado a cada local, que na globalidade é igual na UFO e na Produção, excetuando as luvas e as máscaras.

Para além disto as salas são pressurizadas, sendo que na sala de preparação de estéreis a pressão é positiva e na sala de preparação de CTX é negativa.

Unidade de Farmácia Oncológica

Ao contrário de todos os outros setores, a UFO não se encontra no mesmo edifício dos Serviços Farmacêuticos, mas sim junto ao Hospital de Dia, tal localização não é em vão,

⁵ A classificação do número de partículas em cada sala está de acordo com a norma ISO 14644.

pois como se tratam de medicamentos citotóxicos, considerados, portanto medicamentos de alto risco, convém que a sua manipulação ocorra o mais próximo possível do local onde a medicação será administrada ao doente.

Quando o doente chega ao Hospital De Dia, faz-se o registo no sistema informático e é dada entrada em termos administrativos, é-lhe colhido sangue com o intuito de fazer um hemograma, se todos os parâmetros estiverem dentro do esperado e se o doente se encontrar estável, então é dado um alerta no sistema informático, pelo enfermeiro, que não é mais que uma “luz verde”, para que o farmacêutico saiba que o doente está apto a receber o tratamento e possa validar a prescrição, no caso do hemograma não estar dentro do esperado, então cabe ao médico decidir se é necessário algum ajuste de dose, ou no limite, se é necessário adiar o ciclo.

A validação consiste em confirmar se é a primeira vez ou não que o doente faz aquele protocolo (Anexo V), caso não seja, confirmar se o espaçamento temporal entre cada ciclo foi cumprido, e se a dose⁶ está adequada ao doente. Após a validação, o farmacêutico debita tudo no sistema, prepara a pré-medicação, quando é caso disso, imprime dois rótulos (Anexo VI), um interno, que contém a ordem de preparação para os TSDT, e um externo que contém o nome do doente e qual a medicação ali contida. Os rótulos juntamente com os medicamentos são colocados num *transfer* localizado entre a sala onde as prescrições são validadas e a câmara onde é feita a manipulação. Os TSDT procedem à preparação da medicação em ambiente apropriado, se a mesma requerer proteção da luz, a sua embalagem primária⁷ é envolta em material opaco, é colado o rótulo externo, e colocada dentro de uma manga estéril. Por fim é separada de acordo com a localização do doente, camas ou cadeirões.

Também na UFO, são dispensados hemoderivados, maioritariamente Imunoglobulinas, e são preparadas no dia anterior à administração. É importante referir que é feita a emissão do agendamento para o dia seguinte, de forma a ter uma melhor perceção do número de doentes, e dos medicamentos a utilizar, de forma a garantir que os mesmos existam em *stock*, e que naquilo que depender da farmácia, o doente fará o tratamento.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de fazer a emissão dos agendamentos e preparar as imunoglobulinas para o dia seguinte, assistir à validação das prescrições, e observar a manipulação dos citotóxicos pelos TSDT.

⁶ A dose pode ser expressa em mg/m^2 , mg/kg de peso corporal ou AUC.

⁷ Saco, seringa.

Produção de Formas Farmacêuticas Estéreis

Nas formas farmacêuticas estéreis produzidas no CHUP incluem-se, colírios fortificados, fracionamento de injetáveis para administração intravítrea, Bolsas De Nutrição Parentérica, preparação de Medicamentos Experimentais provenientes de ensaios clínicos e preparação de manipulados para outros setores, tais como a Farmácia de Ambulatório e a DID.

Os colírios fortificados e as Bolsas De Nutrição Parentérica são preparados com a finalidade de colmatar falhas no mercado. No caso dos colírios, a gentamicina é o único colírio que é verdadeiramente fortificado, pois por inexistência da dose em causa, “fortifica-se” o colírio pré-existente no mercado, são ainda preparados colírios de Vancomicina e Ceftazidima, pois não existem colírios no mercado com estes princípios ativos. No caso das bolsas, embora existam algumas bolsas *standard* no mercado, nem sempre se adequam às necessidades nutricionais dos doentes, posto isto, existem duas alternativas, e ambas são concebidas neste setor, a primeira é a aditivação das bolsas comercializadas, a segunda é a preparação de bolsas personalizadas para cada doente.

Quanto aos injetáveis para administração intravítrea, o seu fracionamento prende-se com o facto de estes serem medicamentos bastante dispendiosos e com a utilização de uma quantidade reduzida por doente, com isto, poupa-se dinheiro e evita-se o desperdício de medicamentos, pois em vez de se utilizar uma ampola de medicamento por doente, a mesma ampola é fracionada em várias seringas para administrar a vários doentes.

Alguns Medicamentos Experimentais requerem preparação antes de serem administrados, de acordo com o ensaio em questão, é cedido à produção um protocolo de preparação do medicamento em causa.

Neste setor da produção, as tarefas são desempenhadas e supervisionadas por dois farmacêuticos e há um TSDT a prestar auxílio. No decorrer do estágio, fui observando tanto a preparação como a aditivação de bolsas de Nutrição Parentérica, o fracionamento de injetáveis de administração intravítrea, a preparação de Medicamentos Experimentais, e de medicamentos para outros setores, nomeadamente seringas de hidroxocobalamina para a UFA e seringas de morfina para a DID.

De salientar que é feito diariamente controlo microbiológico as mãos dos operadores, ao material e às preparações com auxílio de zaragatoas. Embora o controlo microbiológico

seja realizado diariamente, o mesmo não é feito a todos os operadores diariamente, é escolhido de modo aleatório, quanto ao material/superfícies também a escolha é aleatória, estas zaragatoas são enviadas para um laboratório externo ao hospital. Por sua vez, as preparações às quais é feito controlo microbiológico não são aleatórias, é analisada a primeira bolsa de cada sessão e a última bolsa da última sessão do dia, neste caso, são retiradas pequenas alíquotas e são enviadas para o laboratório de microbiologia do Hospital.

Produção de Formas Farmacêuticas Não-Estéreis

À semelhança das formas farmacêuticas estéreis, também a produção de não-estéreis serve para colmatar falhas do mercado, mas neste caso mais relacionadas com inexistência de doses. Muitas das formas farmacêuticas preparadas destinam-se a uso pediátrico tais como as soluções e suspensões orais que são enviadas para o Centro Materno Infantil do Norte (CMIN), todavia algumas das formas farmacêuticas preparadas são para doentes em regime de ambulatório, e dispensadas na UFA, e outras servem para reposição de *stock* do APF. Algumas das formas farmacêuticas que eu tive oportunidade de assistir à sua preparação foram a loção de banho de alfazema, solução oral de citrato de cafeína (Anexo VIII), solução oral de morfina, solução oral de furosemida, solução de sacarose a 24%, suspensão oral de sildenafil, entre outras. Todas estas formas farmacêuticas são executadas mediante protocolo, adaptado a partir da Farmacopeia e outras fontes bibliográficas. Tal como ditam as boas práticas, todos os manipulados são devidamente rotulados.

Tanto as formas farmacêuticas estéreis como não-estéreis, ao serem preparadas, têm de ser introduzidas no sistema informático, denominam-se de composições, e nessas mesmas composições é suposto colocar a quantidade de matérias-primas/*starting materials* utilizadas e a quantidade de produto final obtida, e os respetivos números de lote.

Pontos Fracos

Embora tudo tenha corrido pelo melhor, e de ter aprendido imenso, se o período de estágio fosse alargado, seria ainda mais proveitoso.

Note-se que o contexto económico em que vivemos tem um peso enorme em tudo, inclusive em algo aparentemente tão simples quanto um estágio curricular, pois não só os recursos financeiros são escassos, que quase obrigam à escolha de determinado tratamento em detrimento de outro mais eficaz, mas mais dispendioso, como também os recursos

humanos, levando a condições precárias de trabalho, que inevitavelmente aumentam a probabilidade de ocorrência de erro e que fazem com que o farmacêutico não consiga prestar os devidos cuidados de forma condigna a todos os doentes, tal como seria expectável. Mas é importante referir que apesar do excesso de trabalho a que cada farmacêutico está sujeito, tal nunca inviabilizou que eu tivesse uma boa formação.

Oportunidades

Nas oportunidades, destaco a formação contínua, uma vez que durante o meu estágio frequentei diversas formações a que normalmente os farmacêuticos hospitalares têm acesso, pois como o próprio ambiente hospitalar assim o exige, há toda uma proximidade com inovação, e como tal, é imprescindível que o farmacêutico se mantenha na vanguarda da tecnologia do medicamento. Assisti a três formações, subordinadas aos seguintes temas, respetivamente, utilização do Daratumumab no Mieloma Múltiplo, utilização da toxina botulínica na espasticidade muscular e utilização de Ocrelizumab na Esclerose Múltipla.

Aquando da minha passagem pela Farmácia da Ambulatório, participei também em duas reuniões do grupo de trabalho das doenças autoimunes, a convite da Dra. Paulina Aguiar, coordenadora da UFA e membro deste grupo. Estas reuniões são frequentadas sobretudo por médicos, e têm como objetivo a discussão de casos mais complexos. Na minha opinião foi uma experiência extremamente enriquecedora, pois o farmacêutico como especialista do medicamento por excelência, tendencialmente acaba por se focar demasiado neste, enquanto que o médico acaba por se focar mais na patologia e no doente, em suma, um grupo de trabalho destes com uma equipa multidisciplinar acaba por fazer uma abordagem patologia-doente-medicamento interessantíssima, tornando o medicamento uma arma ainda mais eficiente, de forma a controlar a patologia da melhor forma possível e diminuir ao máximo possível o sofrimento do doente.

Apesar de não poder manipular citotóxicos, nem bolsas de nutrição parentérica ou os fármacos a fracionar para posteriormente administrar por via intravítrea, foi-me sempre concedida a oportunidade de observar a sua preparação na “linha da frente” e esclarecer qualquer dúvida que pudesse surgir. Embora nesse contexto o estágio seja meramente observacional, noutros setores tive autonomia para a realização de algumas tarefas, claro está sob a supervisão de um farmacêutico, como por exemplo a preparação dos psicotrópicos

estupefacientes, dos hemoderivados, débito dessa mesma medicação no GHAF e também ao débito de medicação ao doente, no contexto de farmácia de ambulatório.

Ameaças

A única ameaça que encontrei, foi a dificuldade no acesso à carreira de farmacêutico hospitalar e esta ameaça não é propriamente enquanto estagiária, mas sim como futura farmacêutica. Ainda que tenha sido criada a Residência Farmacêutica, e que esta tenha o propósito de facilitar o acesso à carreira, as burocracias inerentes à sua criação acabam por continuar a retardar o acesso. Tal, é um aspeto negativo, pois além de não haver renovação de profissionais na área, é dificultada logo à partida a entrada a uma nova geração sedenta por conhecimento.

Considerações Finais

Como fui referindo ao longo do relatório, este estágio, embora curto, consegui cumprir o seu objetivo primordial, dar-me a conhecer o dia-a-dia e o trabalho de um Farmacêutico Hospitalar.

Embora todos os pontos fracos e ameaças por mim encontrados, este estágio foi uma experiência enriquecedora, pois não só deu para consolidar algum do conhecimento obtido na faculdade, como também me ensinou bastante, sobretudo na área da farmácia oncológica, e nos medicamentos biológicos, pois embora esses dois temas sejam abordados no âmbito de algumas unidades curriculares, não o são exaustivamente, e o contacto direto com este tipo de moléculas e com pessoas que lidam com elas diariamente, torna-se uma mais valia para a minha formação académica.

Sem me querer alongar muito, ou repetir o que já foi dito, quero agradecer profundamente a todos os que partilharam comigo a sua sabedoria e a sua experiência profissional, e que me provaram nestes dois meses, que quando fazemos o que gostamos deixa de ser trabalho e que “Quem corre por gosto não cansa!”

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do CHUP, o meu muito obrigada é pequeno, para descrever a minha gratidão!

Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar** [Acedido a 15 de fevereiro de 2020]. 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 16 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_citotoxicos_16297557285941255f09f07.pdf
3. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro, Artigo 28º “Aviamento de receitas”
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. - Farmácia Hospitalar. [Acedido a 22 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>

Anexos

Anexo I - Prescrição de Medicamento Experimental



Impresso

IM.SFAR.GER.004/5

Prescrição de Medicamentos de Ensaio Clínico

Quadro A, B e C a preencher pelo Investigador

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

IDENTIFICAÇÃO DO DOENTE		B
Nome: _____ Código: _____	INICIAIS DO DOENTE:	
	Nº DO DOENTE:	
	BRAÇO DE TRATAMENTO (para ensaio clínico):	
ALTURA: _____ cm	DATA DE NASCIMENTO:	
PESO: _____ Kg	VISTA Nº:	
SUP. CORPORAL: _____ m ²	DATA DA PRÓXIMA CONSULTA:	

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
junho 2018

Anexo II - Requisição de Hemoderivados

Numero de série 2110700

 **MINISTÉRIO DA SAÚDE**

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos)

BLOCO OPERATÓRIO DE NEUROCIRURGIA

HOSPITAL Centro Hospitalar do Porto - H25004

SERVIÇO Bloco Operatório - AC

QUADRO A

Médico ANA NUNES
(Nome legível)

N.º Mec. ou Vinheta 9144

Assinatura 

Data 18/02/20

Identificação do doente
(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de ut)

Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

QUADRO B

Hemoderivado PLASMA
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)

Dose/Freqüência único Duração do tratamento _____

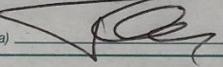
Diagnóstico/Justificação Clínica Plasma deenal

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º 881 / _____ (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos) **QUADRO C**

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
<u>Plasma de fibrin 2ul</u>	<u>1</u>	<u>TSU031</u>	<u>Baxter</u>	<u>48119-B</u>

Enviado 17/2/2020 Farmacêutico  N.º Mec. 7073

(*) Exceionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido 20/02/2020 Serviço requisitante (Assinatura)  N.º Mec. 6553

I. Instruções relativas à documentação:

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

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

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

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

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

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

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

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

Anexo III - Requisição de psicotrópicos/estupefacientes

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º 317 Anexo: Cica

Serviços Farmacêuticos do Cinza 2

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código
<u>fenta nil</u>	<u>ampola</u>	<u>0,25mg/5ml</u>	<u>125</u>

Nome do doente	Cama/processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
			<u>Paula</u>	<u>22/2/2020</u>	<u>1</u>	
			<u>Paula</u>	<u>22/2/2020</u>	<u>1</u>	
Total <u>2</u>			Total <u>2</u>			<u>dois</u>

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto <u>[assinatura]</u> Data <u>22/2/20</u> N.º Mec. <u>5581</u>	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto <u>[assinatura]</u> Data <u>24/02/2020</u> N.º Mec. <u>9012</u>	Entregue por (ass. legível) Data ___/___/___ N.º Mec. _____ Recebido por (ass. legível) Data ___/___/___ N.º Mec. _____
---	--	--

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

Anexo IV - Débito informático dos psicotrópicos/estupefacientes

CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DO PORTO, E. P. E.
Largo Professor Abel Salazar
4099-001 Porto

Documentos ccu
Data: em 24-02-2020 12:36:51-Euro-ut.18265
CCU: [1256040]-BLO Custos Gerais Cica

Geral:
Tel: 22-2077500 Fax
Aprovisionamento:
Tel: 22-2059857 Fax 22-2056676
Num. Cont: 508.331.471

Ref. Externa:

Inf.Doc: Requisição - 20 923 de 24/02/2020 Ut. : [18265-Teresa Cunha]
Arm. : [1001] - Produtos Farmacêuticos

Obs:

Requisição - 20 923 de 24/02/2020						
Cód.Artigo	Designação Artigo	Inf. Enc	Qtd Mov	Unidade	Iva	Mov PUnit Mov PTot
110001174	fentaNIL inj. 0.25mg/5ml im iv [a][a7-e]		-36,000	AMPOLA	6	0,632822 -22,78
Obs: 307/2020 a 317/2020						

Motivo:

O Responsável	Mercadoria:	-21,49
	Iva Mercadoria:	-1,29
	Total:	-22,78

Orçamento disponível : 0,00

Fornecido por:	Transportado por:	Recebido por:
O Farmacêutico:	O A.A.M.	O A.A.M.
Data: <u>24-02-2020</u>	Data:	Data:

Anexo V - Protocolo de Quimioterapia

FOLFOX 6*

SERVIÇO: Cadeirões CAMA: 3 Diagnóstico: Neoplasias Sólidas#Aparelho digestivo#Neoplasia do pâncreas exócrino, Neoplasias Sólidas#Aparelho digestivo#Neoplasia do pâncreas exócrino, Neo

Nome do doente: _____ Nº.Proc.: _____ Episódio: _____ Ciclo de 14/14 dias

Idade(Anos): 62; Altura (cm): 168; Peso(Kg): 49,000; Creatinina: 0,43; Área Corporal: 1,51; Ind.MasCorporal: 17,36; Cl.Cr. (ml/min): 109,4 Médico: Sílvia Lopes (03-02-2020 11:39)

Data Início Ciclo: 24-02-2020 Ciclo nº: 5º ciclo/12 ciclo(s) Estado Actual:

Dias do Ciclo	PRESCRIÇÃO	HORAS\	D1	D2	D3
			24-2-2020	25-2-2020	26-2-2020
D1	glucose 5% (50mg/ml), 500 mL Dose Unica, IV Perf. 30 Min Déb.= 1000Ml/h	---	X		
	palonossetrom, 0,25 mg Dose Unica, IV Em 0 mL De solução pronta Perf. 30 Min Obs: Critério de arredondamento de dose: 0	---	X		
	DEXAmetasona, 12 mg Dose Unica, IV Em 100 mL De cloreto de sódio a 0,9% (soro fisiológico) Perf. 15 Min Déb.= 400Ml/h Obs: Critério de arredondamento de dose: 0	---	X		
	glucose 5% (50mg/ml), 100 mL Dose Unica, IV Perf. 15 Min Déb.= 400Ml/h Obs: Antes da perfusão de oxaliplatina e Levofolinato de Calcio (para lavar sistema)	---	X		
	levofolinato de cálcio, 302 mg (200*M2) Dose Unica, IV Em 250 mL De glucose 5% (50mg/ml) Perf. 2 h 0 Min Déb.= 125Ml/h Obs: Perfusão com sistema em Y com Oxaliplatina Critério de arredondamento de dose: 0	100%	X		
	OXALiplatina, 102 mg (85*M2) Dose Unica, IV Em 250 mL De glucose 5% (50mg/ml) Perf. 2 h 0 Min Déb.= 135,2Ml/h Obs: Perfusão com sistema em Y com Levofolinato de Calcio Critério de arredondamento de dose: 0	79%	X		
	glucose 5% (50mg/ml), 100 mL Dose Unica, IV Perf. 15 Min Déb.= 400Ml/h Obs: Após perfusão de oxaliplatina e levofolinato de calcio (para lavar sistema)	---	X		
	fluorouracilo, 483 mg (400*M2) Dose Unica, IV Critério de arredondamento de dose: 0	80%	X		

FOLFOX 6*

SERVIÇO: Cadeirões CAMA: 3 Diagnóstico: Neoplasias Sólidas#Aparelho digestivo#Neoplasia do pâncreas exócrino, Neoplasias Sólidas#Aparelho digestivo#Neoplasia do pâncreas exócrino, Neo

Nome do doente: _____ Nº.Proc.: _____ Episódio: _____ Ciclo de 14/14 dias

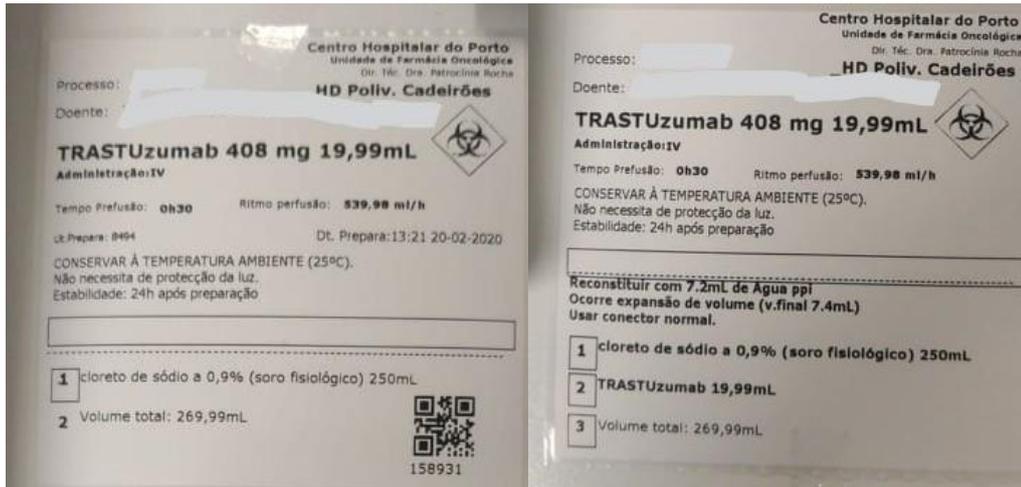
Idade(Anos): 62; Altura (cm): 168; Peso(Kg): 49,000; Creatinina: 0,43; Área Corporal: 1,51; Ind.MasCorporal: 17,36; Cl.Cr. (ml/min): 109,4 Médico: Sílvia Lopes (03-02-2020 11:39)

Data Início Ciclo: 24-02-2020 Ciclo nº: 5º ciclo/12 ciclo(s) Estado Actual:

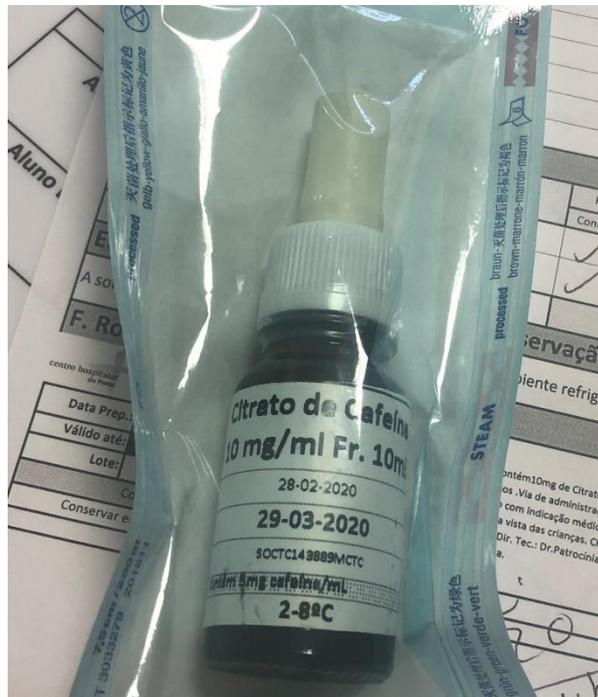
Dias do Ciclo	PRESCRIÇÃO	HORAS\	D1	D2	D3
			24-2-2020	25-2-2020	26-2-2020
D1-2	fluorouracilo, 2899 mg (2400*M2) Contínua, IV Em 0 mL De cloreto de sódio a 0,9% (soro fisiológico) -> Data inicio:24-02-2020 00:00:00 Data fim:26-02-2020 00:00:00 Obs: Perfusão contínua durante 46h por bomba perfusora Critério de arredondamento de dose: 0	80%	X		
D1-3	filgrastim, 300 µg 24/24h, SC	---	X	X	X
D2-4	DEXAmetasona, 8 mg 24/24h, PO -> Data inicio:25-02-2020 00:00:00 Data fim:28-02-2020 00:00:00 Obs: Critério de arredondamento de dose: 0	---		X	

NOTAS:

Anexo VI - Rótulos externo e interno, respetivamente



Anexo VII - Solução de Citrato de Cafeína



PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA
COMUNITÁRIA



Abreviaturas

ANF – Associação Nacional Das Farmácias

CCF – Centro De Conferência De Faturas

DCI – Denominação Comum Internacional

DT – Direção Técnica

FEFO – *First expired, First out*

FM – Farmácia Mirafoz

INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, Instituto Público

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MNSRM-EF – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de venda Exclusiva em Farmácia

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

OTC – *Over the counter*

SAFT – *Standard Audit File for Tax Purposes*

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* – Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças

UC – Unidade Curricular

Resumo

O término do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, implica a realização de um estágio em Farmácia Comunitária no âmbito da Unidade “Estágio Curricular”, o estágio nesta valência é de cariz obrigatório, ao contrário do estágio que realizei em Farmácia Hospitalar. O presente relatório é referente ao estágio em Farmácia Comunitária, que decorreu entre 2 de março de 2020 e 3 de julho de 2020, na Farmácia Mirafoz, sita na freguesia de Aldoar, Nevogilde e Foz do Douro, cidade do Porto.

Este relatório está redigido sob a forma de análise SWOT *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades), *Threats* (Ameaças) com as quais me debati no decorrer do meu estágio.

Palavras-chave: Farmácia Mirafoz, Estágio curricular, Farmacêutico Comunitário, Farmácia Comunitária.

Abstract

The conclusion of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences implies the completion of an internship in Community Pharmacy. This internship is mandatory unlike the internship I did in Hospital Pharmacy. This report talk about the training period in Community Pharmacy, which took place between March 2, 2020 and July 3, 2020 at *Farmácia Mirafoz*, located in the town of Aldoar Nevogilde and Foz do Douro, City of Oporto.

This report is written in the form of SWOT analysis, revealing the Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats encountered during the internship.

Keywords: Mirafoz Pharmacy, Curricular Internship, Community Pharmacist, Community Pharmacy.

Introdução

Farmácia Comunitária, é a saída profissional que mais farmacêuticos acolhe no mercado de trabalho, portanto, faz todo o sentido a existência de um estágio de cariz obrigatório nesta valência durante um período mínimo de 648 horas, não só por essa razão, como também para consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso. O estágio tenta desta forma abranger todas as tarefas que um Farmacêutico pode realizar no âmbito de Farmácia Comunitária.

Nas últimas décadas, o Farmacêutico Comunitário veio a demonstrar ser uma ponte de ligação importantíssima na relação médico-doente, importância essa que durante e após a Pandemia exponenciou, como irei discutir mais à frente no ponto Ameaças. O Farmacêutico já era um agente de saúde pública e do medicamento, por excelência, e a pandemia veio reforçar ainda mais a importância do papel deste na vida do doente, quer pelo facto de passar a ser ainda mais procurado antes de uma possível ida ao médico, quer pelo auxílio na renovação de medicação crónica.

Posto isto, realizei o meu estágio curricular na valência de Farmácia Comunitária na Farmácia Mirafoz (FM), na Foz do Douro, sob a orientação do Dr. Cid Mickaël, Farmacêutico Adjunto da FM, uma farmácia que trabalha 24h por dia, 365 dias por ano.

Inicialmente a farmácia estava localizada nas Torres do Bairro da Pasteleira e designava-se por Farmácia da Pasteleira, após sofrer um processo de transferência, foi “deslocada” para a Rua Diogo Botelho, mudando assim a designação para Farmácia Mirafoz, com esta transferência ganhou duas coisas, dimensão e visibilidade, e pode dizer-se que conseguiu “o melhor de dois mundos” primeiro porque como a sua localização continuou a ser acessível aos utentes habituais da farmácia, que maioritariamente procuravam a farmácia apenas para adquirir a sua medicação habitual, estes mantiveram-se fiéis à sua farmácia habitual, e a FM continuou a ter uma forte componente de receituário. Ao mudar a localização ganhou uma maior visibilidade, e com isto ganhou também um novo leque de utentes, que para além de procurarem o Farmacêutico para adquirirem os seus medicamentos, procuram-no também para ter um melhor aconselhamento sobre cosmética. A meu ver a junção destas duas realidades foi algo muito vantajoso para a farmácia, e proveitoso para a realização do meu estágio, como posteriormente irei desenvolver.

Análise SWOT

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">• Boa organização do plano de estágio;• Realização de dois Estágios Verão;• Vasta gama de Produtos Cosméticos;• Forte componente de Receituário;• Forte componente de Gestão Farmacêutica;• Multiplicidade de tarefas;• Única estagiária.	<ul style="list-style-type: none">• Não preparação de manipulados na farmácia;• Dificuldade no aconselhamento em veterinária;• Dificuldade no aconselhamento de produtos de ortopedia;• Dificuldade na leitura das receitas manuais;• Dificuldade na associação do nome comercial à nomenclatura por DCI.
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">• Formação contínua;• Autonomia na realização de tarefas;• Consolidação e aplicação prática de muitos conhecimentos adquiridos em diversas unidades curriculares.	<ul style="list-style-type: none">• Pandemia Covid-19;• Venda de MNSRM fora das farmácias;• Recusa na venda de MSRM;• Descontos em medicamentos.

Pontos Fortes

Como pontos fortes, saliento em primeiro a boa organização do plano de estágio, e o mérito deste ponto forte é da inteira responsabilidade do meu orientador, Dr. Cid. Nos primeiros dias, foi-me explicado de forma detalhada a organização da farmácia não só o *backoffice*, como os lineares de cosmética e os lineares de *Over the Counter* (OTC'S). Após estar familiarizada com a organização da farmácia, as minhas primeiras tarefas enquanto estagiária foram a receção de encomendas, conferência e arrumação das mesmas seguindo a política *FEFO* “*first-expired, first-out*”. As encomendas podem subdividir-se em três categorias diferentes, as instantâneas, que por norma realizam-se durante o atendimento, quando a farmácia não tem o medicamento, dispositivo médico ou cosmético que o utente necessita, e são feitas a um dos distribuidores com os quais a farmácia trabalha⁸, as encomendas diárias, realizadas diariamente, cujo objetivo é a reposição do *stock* de medicamentos da farmácia

⁸ A FM escolheu os grossistas com que trabalha de acordo com quem lhes ofereceu melhor condição económica. Os distribuidores grossistas com que trabalha são a Plural, como fornecedor principal, Empifarma e Alliance Healthcare. A estes fornecedores são feitas as encomendas instantâneas e as encomendas diárias.

tendo por base o *stock* máximo e mínimo⁹ de cada medicamento, e as encomendas diretas¹⁰, que como o próprio nome indica são feitas diretamente aos laboratórios.

Só comecei a fazer atendimento a partir do momento em que comecei a dominar esta tarefa, o que acho que foi indispensável para um melhor desempenho ao balcão. Como tinha uma boa noção do tipo de produtos que a farmácia tinha em *stock*, o processo de desenvolvimento do raciocínio durante o atendimento foi agilizado.

A juntar a esta boa organização, há ainda a acrescentar a realização de dois estágios de Verão em Farmácia Comunitária, um no final do ano letivo 2017/2018 e outro no final do ano letivo 2018/2019, o primeiro mais vocacionado para a componente de *backoffice*, e o segundo apesar de ter feito trabalho de *backoffice*, foi mais vocacionado para o atendimento, claro está sempre com a supervisão de um farmacêutico. Naturalmente que o primeiro choque e as inseguranças que todos nós sentimos quando fazemos atendimento pelas primeiras vezes foi sentido, no entanto, foi sentido no Estágio de Verão, isso acabou por ser benéfico, pois as inseguranças notadas nos primeiros atendimentos já não foram tão intensas no estágio curricular, quanto foram no estágio de Verão e os atendimentos acabaram por fluir melhor e de forma mais natural.

Cosmética

O facto de a farmácia ter uma vasta gama de Produtos Cosméticos, para mim foi um ponto forte do estágio. Como é uma farmácia com uma dimensão considerável consegue ter uma boa quantidade de marcas e de gamas dentro de cada marca, e tal como referi na introdução, a mudança de localização trouxe mais utentes à farmácia que procuram o aconselhamento do farmacêutico para adquirirem produtos cosméticos.

Sempre foi critério para a Direção Técnica (DT) a qualidade e eficácia dos cosméticos contidos na farmácia, contudo, o *stock* de produtos cosméticos da farmácia, consegue abarcar em si cosméticos com um preço acessível à grande maioria dos consumidores e cosméticos mais dispendiosos.

⁹ Está parametrizado informaticamente um *stock* máximo e mínimo para cada medicamento, sendo que quando se atinge o *stock* mínimo, o *software* sugere-o para encomenda, quando o *stock* máximo é atingido, o *software* não assume o medicamento como sugestão para a encomenda.

¹⁰ Por norma justifica-se uma encomenda direta quando o produto tem saída, isto é, se por exemplo um protetor solar em específico só sair uma vez ao ano é mais vantajoso para a farmácia comprar diretamente ao distribuidor, pois as encomendas diretas ao laboratório para serem rentáveis requerem um valor mínimo de encomenda ou um determinado número de unidades de cada produto em específico.

Durante os momentos com menor movimento, a equipa da farmácia, foi-me elucidando quanto às marcas existentes na farmácia e respetivas gamas, algo que a meu ver foi essencial, pois embora sejam lecionadas durante o curso as noções base sobre cosmética, que considero pedras basilares para um melhor entendimento da vastidão que é o mundo da cosmética, há um desconhecimento geral sobre as marcas em si. A dificuldade é no fundo estabelecer o paralelismo de gamas entre as marcas, por exemplo, saber quais as marcas existentes na farmácia que têm uma gama para pele oleosa com tendência a acneica e no momento do atendimento conseguir pensar exatamente que marcas existem, que opções podem ser mais vantajosas para aquele utente, quer a nível de resultados, de adesão, como as que mais lhe podem agradar economicamente. Julgo que ultrapassada esta dificuldade, o aconselhamento em cosmética tornou-se muito mais fácil.

Receituário

Tal como referi na introdução, a FM sofreu um processo de transferência, e antes desta ocorrer, a grande maioria dos utentes ia à farmácia comprar apenas os seus medicamentos, como tal havia um grande volume de receituário, não só o receituário dito normal, em que a comparticipação é feita pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS), como complementaridades, em que a comparticipação é feita por entidades específicas. O elevado volume de receituário manteve-se mesmo com a transferência, e como tal, durante o meu estágio tive contacto com o mesmo, desde as receitas manuais¹¹, às receitas eletrónicas com e sem papel, passando ainda pelas receitas em que há comparticipação por parte de entidades específicas, e dou algum ênfase a estas, pois a nível do sistema informático, as mesmas requerem alguns cuidados adicionais durante o atendimento. Não é que o facto de ter muito receituário não fosse algo expectável, já que se trata de uma farmácia, espera-se que a mesma tenha receituário, contudo, ter contacto com receituário tão diverso, é na minha opinião algo favorável para o meu futuro, caso venha a trabalhar como Farmacêutica Comunitária.

Para além de ter contacto com o receituário durante o atendimento, assisti e auxiliiei do início ao fim do estágio o Dr. Cid no “fecho de receituário”, tarefa que infelizmente nem todos os estagiários têm acesso durante os seus estágios curriculares e que me deu uma visão um bocado diferente daquela que tinha sobre o regime de comparticipações, isto é, há separação das receitas do SNS, das complementaridades, sendo que as receitas referentes ao

¹¹ As receitas manuais na FM são sempre submetidas a um *double-check* realizado por um farmacêutico, sendo que a segunda conferência nunca é realizada pelo farmacêutico que dispensou os medicamentos daquela receita.

SNS são enviadas para o Centro de Conferência de Faturas (CCF), e as recitas das complementaridades enviadas para a Associação Nacional das Farmácias (ANF).

Gestão

Assistir atentamente ao trabalho diário do farmacêutico que está responsável pela gestão da farmácia, é mais uma tarefa que nem todos têm o privilégio de assistir durante o estágio, há algum estigma de que o estagiário pode “aprender demasiado” e utilizar esses conhecimentos noutras farmácias, pois embora se parta do princípio que o Farmacêutico promove a saúde e o bem-estar dos seus utentes, uma Farmácia Comunitária não deixa de ser um negócio e infelizmente não podemos desligar a sua vertente economicista, pois convém que o mesmo seja rentável.

Durante o decorrer do estágio assisti não só à preparação de encomendas diárias ao grossista, que são feitas através do sistema informático e não há qualquer tipo de negociação¹², como encomendas diretas que são feitas ao laboratório utilizando como intermediário um delegado desse laboratório, estas encomendas quase que “exigem” uma negociação, de forma a conseguir a melhor condição para a farmácia. As encomendas não passam de uma gota de água no oceano que é a gestão farmacêutica, porém, são extremamente importantes e é tão mais vantajoso e rentável para a farmácia quanto melhor estas forem preparadas.

Infelizmente existe uma concorrência pouco saudável entre as farmácias próximas à FM e esta, há imensa dinamização das páginas nas redes sociais, muita publicidade, *websites* com o preço dos produtos quase sempre com desconto, promoções extremamente competitivas, venda de produtos quase a preço de custo, como por exemplo as fraldas, os leites e as papas, de forma a fidelizar as mães¹³. Em suma, ou as farmácias concorrentes incluindo a FM praticam descontos semelhantes, ou acabam por aos poucos, ir perdendo utentes. Este fenómeno é obviamente um ponto fraco para a farmácia, mas eu considero um ponto forte para o meu estágio porque assisti às técnicas utilizadas para tentar colmatar estas problemáticas.

A este propósito foi-me explicado e demonstrado que existe uma plataforma denominada de *IQVIA*[®], esta plataforma faz recolha de dados de várias farmácias e de acordo

¹² Não há negociação no momento em que se realiza a encomenda, porque essa negociação já foi feita à priori aquando da contratação do grossista, e é revista anualmente.

¹³ Estes produtos designam-se por produtos âncora, ou seja, produtos que servem para fidelizar o utente e não para dar lucro à farmácia, após a fidelização do utente, este acaba por comprar produtos mais caros e mais lucrativos para a farmácia e a vantagem desta medida parte deste princípio.

com a localização geográfica forma *bricks* que são no fundo grupos de farmácias, a partir daí constrói gráficos de acordo com os produtos que a farmácia vende sejam eles OTC'S, Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) ou cosmética, comparando o preço médio de custo, o preço médio de venda ao público, o tipo de produtos vendidos ao longo do ano, saber dentro da mesma patologia qual a molécula mais vendida, entre muitas outras coisas, note-se que as farmácias não sabem quais as farmácias contidas no seu *brick*, apenas sabem que são farmácias dentro da mesma localização geográfica.

Para além das encomendas, assisti à parametrização do software para diversas situações diferentes como por exemplo dar alertas ao balcão para qual o MSRM mais rentável dentro do mesmo grupo homogéneo, sugestões de *cross-sellings* possíveis em determinadas situações.

Outra tarefa que tive aquando da realização do meu estágio foi a modificação de alguns lineares de cosmética de forma a dar mais visibilidade a alguns produtos com desconto, e de forma a estimular também as chamadas compras por impulso, como também mudar os lineares de OTC'S de acordo com a sazonalidade dos meus, por exemplo, retirar dos lineares mais visíveis ao utente os antigripais e colocar anti-histamínicos, retirar parte das águas do mar e colocar por exemplo repelentes¹⁴. Achei extremamente interessante, toda esta vertente de gestão farmacêutica, não é que seja a componente que me fez apaixonar pelas Ciências Farmacêuticas, todavia, era uma área que não me era tão familiar.

Multiplicidade de tarefas

Algo que considerei um ponto forte, foi a multiplicidade de tarefas realizadas durante o estágio, alguns exemplos foram devoluções, inventário, reposição de *stocks*, conferência das validades, criação de fichas de produto aquando da receção de produtos novos na farmácia, criação de fichas de utente para novos utentes da farmácia, modificação de lineares com as promoções do mês, envio mensal ao INFARMED dos registos de saída e cópia das Receitas Manuais de psicotrópicos e estupefacientes¹⁵ (Anexo I), conferência dos termohigrómetros¹⁶

¹⁴ O tipo de MNSRM e OTC's que referi foram meramente utilizados a título de exemplo, sendo que foram modificadas mais coisas dentro desses lineares.

¹⁵ Para além do envio mensal, é ainda necessário enviar anualmente o balanço dos psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas ao INFARMED, o balanço não é mais que os registos de entrada e saída deste tipo de medicamentos. A diferença do balanço anual, para os registos enviados mensalmente, é que o balanço inclui as benzodiazepinas, os registos mensais não.

¹⁶ É obrigatório a farmácia ter termohigrómetros para controlo da temperatura e humidade, no caso da FM, tem um no frigorífico, um no *backoffice*, próximo dos medicamentos, um no laboratório, e outro na sala da farmácia, próximo dos Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), é necessária uma leitura semanal dos valores do termohigrómetro.

e envio mensal do *Standard Audit File for Tax Purposes (SAFT)*¹⁷. São tarefas que podem parecer menores, mas que no fundo são fundamentais para o bom funcionamento da farmácia e que o facto de as ter realizado poderá ser muito útil na minha vida futura.

Única estagiária

Como fui a única estagiária na Farmácia Mirafoz, consegui ter toda a atenção e disponibilidade por parte não só do meu orientador, como de toda a equipa, que em todas as situações tentaram não só esclarecer as minhas dúvidas, como ajudar-me durante os atendimentos em que eu me demonstrava notoriamente mais insegura.

Pontos Fracos

Manipulados

Considero um ponto fraco do meu estágio o facto farmácia não fazer a preparação de manipulados. A prescrição de manipulados tem vindo a decrescer ao longo dos anos, pelo menos na Foz do Douro, sendo que as poucas prescrições que apareceram na farmácia durante o meu estágio eram quase na sua totalidade provenientes de Dermatologistas.

Dada a escassez de receitas contendo manipulados, a DT determinou que era mais rentável para a FM delegar a preparação dos manipulados noutra farmácia, a Farmácia Guarani.

Dificuldade no aconselhamento em veterinária

A FM tem espaço de veterinária, sendo por vezes necessário o aconselhamento dos de produtos de veterinária, sinto que apesar da existência de uma unidade curricular de Preparações de Uso Veterinário, esta deveria ser um pouco mais dirigida para o tipo de casos que podem aparecer na farmácia e também o tipo de dúvidas que por vezes são apresentadas pelo utente aquando da aquisição de medicamentos para o seu animal de estimação.

Dificuldade no aconselhamento de produtos de ortopedia

Ao contrário daquilo que se passa com o setor de veterinária, os produtos de ortopedia, não são abordados em nenhuma unidade curricular no decorrer do plano de estudos do MICF, sendo que em alguns momentos em que foi necessário fazer

¹⁷ O SAFT é um documento gerado informaticamente e contém toda a informação fiscal e contabilística da farmácia durante um determinado período de tempo, normalmente um mês.

aconselhamento mais vocacionado para esta área tive algumas dificuldades e acabei por ter que pedir auxílio a alguém da equipa. Quando me refiro a produtos de ortopedia, refiro-me por exemplo a meias de compressão, colares cervicais, joelheiras elásticas, pés elásticos entre outros materiais da mesma categoria.

Interpretação de receitas manuais

Embora tenha achado uma experiência interessante e bastante profícua o volume de receituário da farmácia, achei que a interpretação das receitas manuais é uma tarefa árdua e bastante suscetível de erro, devido às caligrafias de difícil interpretação de alguns prescritores. Sempre que fazia algum atendimento com receita manual, tentava que alguém da equipa confirmasse comigo se a medicação prescrita era ou não exatamente aquilo que eu achava ser, de forma a evitar a ocorrência de erros, erros esses que por vezes podem colocar a vida do utente em risco (Anexo II).

Dificuldade na associação do nome comercial à nomenclatura por DCI

Durante todo o mestrado integrado, nas diferentes unidades curriculares as moléculas sempre nos foram apresentadas de acordo com a Designação Comum Internacional, e concordo plenamente que assim seja, no entanto, maior parte dos utentes da farmácia tem por hábito pedir o medicamento pelo nome comercial, e ou eu não entendia qual era o nome, ou o utente o pronunciava de forma incorreta, ou simplesmente não conhecia o nome e não conseguia sequer perceber se se tratava de um Medicamento não Sujeito a Receita Médica (MNSRM) ou de um MSRM. Como tal, tentava utilizar o sistema informático, para tentar pesquisar o nome, e quando não era bem-sucedida deste modo, questionava alguém da equipa de forma a que me auxiliassem.

Oportunidades

Formação contínua

Nas oportunidades, destaco a formação contínua, uma vez que durante o meu estágio frequentei diversas formações. As formações não ocorreram da forma habitual, isto é, presencialmente, por causa da pandemia, contudo foram realizadas *on-line* e serviram para consolidar alguns dos conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF, e outras mesmo para aprender coisas que não me eram tão familiares,

as formações que assisti foram dinamizadas pela Perrigo[®], e eram subordinadas aos seguintes OTC's, Arterin Colesterol[®], Dafalgan[®] e Efferalgan[®], Paranix[®], Niquitin[®] e Viterra[®].

Tive ainda oportunidade de assistir a quatro formações de dermocosmética, da Skinceuticals[®], da Lierac[®], Esthederm[®] e Bioderma[®] sendo que estas já foram presenciais.

Autonomia na realização de tarefas

Tal como no estágio em farmácia hospitalar, também no estágio em farmácia comunitária, foi-me dada bastante autonomia para a realização de tarefas, não só as tarefas que referi no ponto “Multiplicidade de tarefas” como nos atendimentos, aí é claro que inicialmente tinha acompanhamento, mas naturalmente que ao longo do tempo foi-me dada autonomia.

Consolidação e aplicação prática de conhecimentos

Consegui também durante o estágio consolidar os conhecimentos adquiridos nas mais diversas unidades curriculares, desde as Farmacologias, Farmácia Clínica, Indicação Farmacêutica, até Organização e Gestão Farmacêutica e Comunicação e Marketing Farmacêutico.

As três primeiras consolidei durante os atendimentos, sendo que na minha opinião o programa destas Unidades Curriculares (UC) está muito bem formulado, e todas conseguem interligar-se muito bem, desta feita, na chegada ao estágio achei que foi muito mais fácil pôr em prática os conceitos que fui adquirindo nestas UC e para além de os colocar em prática, consegui consolidá-los.

Quanto às duas últimas UC, consolidei os conhecimentos adquiridos em Organização e Gestão Farmacêutica mais na componente de *backoffice* e de gestão, quanto à UC Comunicação e Marketing Farmacêutico, consolidei e coloquei em prática os conhecimentos também durante os atendimentos ao realizar *cross-selling* e *up-selling*, que acabam por ser mais vantajosos economicamente para a farmácia e acabam por enriquecer o aconselhamento.

Ameaças

Pandemia Covid-19

Torna-se quase impossível não fazer referência à Covid-19 num relatório de estágio, muito menos sendo ele na área da saúde, considero que foi uma ameaça a vários níveis, não só enquanto estagiária, como futura farmacêutica.

Após os primeiros casos em Portugal, a FM ao ver o panorama dos outros países, e com receio de que os laboratórios fossem atingidos pela pandemia ficando impedidos de abastecer o mercado nacional, acabou por fazer um reforço de *stock* para aproximadamente 3 meses, para colmatar uma eventual rutura. Enquanto estagiária auxiliei na receção e arrumação da encomenda, diga-se de passagem, que foi uma tarefa árdua não só para mim, mas para toda a equipa.

Acho que apesar de perceber em parte este reforço de *stock*, o mesmo é censurável, e arriscar-me-ia até a dizer imoral, pois as circulares do INFARMED diziam exatamente para os farmacêuticos não contribuírem para o “açambarcamento” de medicamentos por parte dos doentes, contudo, os próprios farmacêuticos fizeram isso para as suas farmácias, a procura de medicamentos foi tal que a distribuição simplesmente colapsou, e viu-se obrigada a reduzir o número de rotas diárias para conseguir responder a todas as farmácias. Houve efetivamente uma compra desmesurada de medicamentos, utentes que levaram receitas completas, e esta atitude é tão reprovável para quem comprou, como para quem vendeu.

A procura de máscaras, álcool gel e luvas só teve um sinónimo que a descrevesse, foi astronómica, e nem a indústria, nem os distribuidores, nem as farmácias conseguiram responder a tal procura. Isto foi a primeira fase, a segunda fase, e muito por culpa dos meios de comunicação social, foi a corrida ao Plaquinol[®] (hidroxicloroquina) e ao Zithromax[®] (azitromicina).

Existiram ainda mais duas questões que considero uma ameaça à profissão, uma a renovação automática do receituário dos doentes por um sistema informático, porque aconteceram coisas tão graves como renovação de prescrições com medicamentos que o doente já não tomava, ou com os mesmos medicamentos, mas com dosagens erradas, acho lamentável não terem permitido diretamente ao farmacêutico fazer esta tarefa, porque em bom abono da verdade, o farmacêutico comunitário conhece melhor os seus doentes, do que um sistema que funciona com base num código binário. A segunda questão foram as entregas

ao domicílio, esta considero-a uma situação mais delicada, pois embora compreenda o seu fundamento, e ache que faz sentido em determinados casos, por outro lado, há perda de algo que considero ser um dos bens mais preciosos da nossa profissão, o aconselhamento farmacêutico.

A FM é uma farmácia de 24h e por essa razão já estava equipada com postigo, ainda antes do estado de emergência, o atendimento começou a ser feito pelo postigo, e mesmo após o fim do estado de emergência continuou durante algum tempo, apesar de ser uma segurança para os farmacêuticos e para o utente, acho que é uma barreira física gigante num atendimento, porque há uma maior dificuldade em entender o utente e ele entender o farmacêutico, algo que eu própria experienciei. Mesmo após a reabertura, esta barreira não desapareceu completamente, pois embora haja uma maior proximidade, continuam a existir barreiras físicas, os painéis acrílicos. Houve sem dúvida uma mudança de paradigma, que exige ainda um longo processo de adaptação.

Venda de MNSRM fora das Farmácias

Não é que a automedicação seja algo totalmente abominável, mas tal como muitas outras coisas, é algo que deve ser feito com conta, peso e medida, e nesse aspeto, a liberalização da venda dos MNSRM abriu um precedente bastante grande, quem por norma está nesses “postos de venda” são pessoas que ou têm pouca formação na área do medicamento, ou não a têm de todo, quer-se dizer, eu não espero que um funcionário de supermercado me saiba explicar qual o mecanismo de ação de um Imodium Rapid® (loperamida) e porque razão é preciso utilizá-lo com cautela, contudo é um medicamento vendido nesse local.

É no mínimo assustador que alguém que não é farmacêutico ou no mínimo técnico de farmácia venda medicamentos, o medicamento é tecnologia de ponta, mas tal como toda a tecnologia tem coisas boas e coisas más, e se for bem utilizado é inacreditavelmente bom, se for mal utilizado pode causar danos incalculáveis. Isto preocupa-me enquanto estagiária, porque acho que o Decreto-Lei nº134/2005, de 16 de agosto ridiculariza completamente a nossa profissão e todo o esforço ao longo do nosso percurso académico.

Recusa na venda de MSRM

O ponto discutido anteriormente, abre o precedente da não valorização do medicamento, o que torna ainda mais comum o facto de aparecerem utentes na farmácia a

pedir os mais diversos medicamentos sem receita, quando se tratam de doentes crónicos, até consigo perceber que por vezes tenham dificuldade em conseguir arranjar as receitas, contudo há uma boa parte da população que ainda tenta adquirir antibióticos sem receita, utentes do sexo feminino que pretendem começar a utilizar um contraceptivo oral e vão à farmácia sem sequer consultar o médico primeiro, entre muitas outras situações. Sendo que quando é dito que não, ou quando há possibilidade de dispensa de um MNSRM, alguns utentes interpretam o não, ou a opção como se de um insulto se tratasse, deixando o farmacêutico, ou o estagiário, visto que esta situação me aconteceu diversas vezes, numa posição um pouco desconfortável.

Descontos em medicamentos

No ponto forte “Gestão” já tinha feito referência à concorrência pouco saudável que infelizmente existe entre farmácias, e os descontos em medicamentos surgem a esse propósito, algo que considero lamentável e uma ameaça à profissão, há uns meses surgiu um *slogan* por parte da ANF que penso que descreve bem esta problemática, ou pelo menos deveria descrever porque: “nós competimos pelo melhor aconselhamento, e não pelo maior desconto”, ou pelo menos assim deveria ser...

Caso Clínico nº I

Uma mãe dirigiu-se à FM e solicitou que lhe vendesse Advantan[®] (aceponato de metilprednisolona), pois o pediatra tinha-lhe prescrito por *e-mail* Advantan[®] para o seu filho.

Ao questionar a utente qual a apresentação prescrita pelo médico, creme, pomada solução ou emulsão cutânea, ela não me mostrou a receita nem soube responder, disse que era para um bebé de 4 meses, algo que me deixou hesitante, uma vez que se trata de um corticosteroide. Note-se que apesar de se utilizarem corticosteroides tópicos nas exacerbações da dermatite atópica, o bebé não tinha qualquer diagnóstico de atopia até à data.

Pelo facto de eu achar estranho que o médico tivesse prescrito um corticosteroide, especialmente para um bebé, e não referir qual a apresentação mostrei as minhas reticências em ceder o medicamento. A partir desse momento a utente começou a mostrar fotografias da pele do bebé e percebi que apresentava alguma inflamação nas dobras do cotovelo e do joelho em ambos os braços e pernas, e a mãe referiu que o bebé já tinha alguma tendência a ficar com vermelhidão nesses locais e que por essa razão e por conselho de uma amiga trocou os produtos de higiene e que a partir desse momento a situação piorou substancialmente.

Aconselhei-a a trocar novamente os produtos de higiene, mas para uma linha de pele atópica, ter atenção redobrada à temperatura da água do banho e ao método como secava o bebé, para evitar a fricção entre a pele e a toalha, secando apenas com leves toques, e para além disso, evitar banhos em excesso.

Nesse momento a mãe referiu que tinha um termómetro de banho e que o utilizava, mas que a temperatura que o mesmo lhe apresentava como ideal, lhe parecia um pouco quente, e que para além disso era um pouco desagradável trocar novamente todos os produtos de higiene, pois já era a terceira vez que o fazia e tinha medo de investir e acabar por não os conseguir utilizar no bebé. Por essa razão, reforcei novamente as medidas que referi anteriormente e aconselhei-a a levar primeiramente o creme Nutratopic[®] PRO-AMP da Lsdin[®] e aplicar nas zonas afetadas, e ver qual a evolução, e que caso melhorasse, experimentar mudar os produtos de higiene para essa marca, caso não melhorasse com estas medidas, aí sim, tentar contactar novamente o médico e questionar qual a apresentação de Advantan[®] mais adequada. A mãe assentiu ao meu conselho.

Caso Clínico nº2

Utente do sexo masculino dirige-se à FM e pede Aerius® 5mg (desloratadina), questionei se era medicação habitual e se tinha receita, ao que o utente me respondeu que não era medicação habitual, mas que sentia dores de cabeça, e um sabor estranho na boca e que um familiar lhe tinha aconselhado a tomar Aerius® 5mg.

Questionei melhor o utente quanto aos sintomas que tinha, se por acaso apresentava congestão nasal e se sentia pressão nos seios perinasais, indicando-lhe onde estes se localizavam, ao que ele respondeu positivamente, perguntei ainda se, sofria de rinite alérgica, e a resposta foi não.

A partir desse momento expliquei-lhe que os sintomas que apresentava eram típicos de uma sinusite, e que o Aerius® 5mg está indicado para a rinite alérgica. O utente não pareceu ficar muito convicto inicialmente, então coloquei a situação de outro modo, questionei se ele tinha comichão no nariz ou na garganta, se sentia os olhos a lacrimejar, ou se estava a espirrar muito frequentemente, e o utente respondeu sempre negativamente, aí expliquei-lhe que o Aerius® 5mg servia para aliviar esse tipo de sintomas e que existiam outros medicamentos melhores para aliviar os sintomas que o estavam a incomodar, a partir daí o utente ficou mais recetivo.

Antes de partir para o aconselhamento questionei-o quanto à existência de outras patologias, nomeadamente hipertensão, alguma patologia do foro cardiovascular, diabetes, ou hiperplasia benigna da próstata, e o utente respondeu-me que até à data era um indivíduo saudável e que não fazia qualquer tipo de medicação crónica, então aconselhei um MNSRM-EF, o Sinutab II®, uma associação medicamentosa de paracetamol (500mg) com pseudoefedrina (30mg), 2 comprimidos de 8h em 8h, num máximo de 3 vezes ao dia, durante 3 dias, e caso não melhorasse após 3 dias, consultar um médico.

Considerações Finais

Durante o decorrer do estágio pude vivenciar o dia-a-dia de um Farmacêutico Comunitário, desde as tarefas mais simples até àquelas que considerei mais complexas, e refiro-me especificamente aos atendimentos, pois é uma tarefa que requer muita concentração e bastantes conhecimentos base sobre os mais variados conceitos e patologias, no entanto estes dois requisitos não são tudo, uma vez que o atendimento é uma tarefa que requer algum à vontade de forma a criar empatia com o utente, note-se que o atendimento é tão mais fluído para nós e mais proveitoso para o utente, quanto mais à vontade estivermos com a situação.

Após a conclusão do estágio curricular e fazendo o balanço entre os pontos fortes e fracos do meu estágio, creio que os pontos fortes conseguem sobrepor-se aos pontos fracos, e que as falhas apresentadas como pontos fracos, conseguiram ser colmatadas dentro do possível ao longo do estágio.

Quanto às ameaças apresentadas, não é que tenham sido ameaças diretas e específicas ao meu estágio, contudo, acho que são ameaças à profissão e embora o Farmacêutico, tal como referi na introdução, já fosse o especialista do medicamento, e um agente de saúde pública por excelência, e com a pandemia, a sua importância ainda tenha sido mais evidenciada, também alguns pontos negativos foram evidenciados pela pandemia, nomeadamente a concorrência pouco saudável e a ganância. Acho que esta falta de espírito de entreajuda só afunda mais a profissão e a forma como ela é vista pelos demais, não devemos lutar uns contra os outros, mas sim todos juntos para enaltecer a nossa classe.

Não obstante, considero lamentável que seja dada mais importância à vertente economicista da profissão do que à vertente que deveria estar sempre em primeiro lugar, a saúde e o bem-estar do utente, reforço novamente que na minha opinião ambas as vertentes são importantes e necessárias, mas a ter que se sobrepor uma à outra, que a saúde do utente seja o mais importante. Está nas minhas mãos e nas mãos de muitos dos meus colegas que tal como eu não se conformam com esta realidade, mudar o paradigma.

Volto novamente a agradecer a toda a equipa da FM por tudo, mas agradeço especialmente ao meu orientador, pois foi quem mais tempo despendeu comigo, por toda a dedicação, pela ajuda nas mais diversas situações, pelo leque de ensinamentos tão ricos que me ofereceu e por ter conseguido fomentar em mim um maior gosto por Farmácia Comunitária, termino o estágio feliz e agradecida, a todos, o meu Muito Obrigada!

Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmácia Comunitária** <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Manual de Boas Práticas de Farmácia Comunitária** [Acedido a 1 de junho de 2020]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf
3. Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto. Diário da República: Série I-A, n.º 156, 2005. [Acedido a 20 de junho de 2020]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/243692>
4. INFARMED - **Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde**. [Acedido a 3 de junho de 2020]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispena/4c1aea02-a266-4176b3ee-a2983bdf790
5. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro, Artigo 28.º “Aviamento de receitas”
6. LEO Pharma A/S LEO **Aceponato de metilprednisolona- Resumo das características do medicamento** [Acedido a 13 de junho de 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>;
7. Merck Sharp & Dohme B.V. – **Desloratadina - Resumo das características do medicamento**. [Acedido a 20 de junho de 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aerius-epar-product-information_pt.pdf;
8. Johnson & Johnson, Lda – **Paracetamol + Pseudoefedrina Resumo das características do medicamento** [Acedido a 20 de junho de 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
9. INFARMED – **Protocolo de dispensa Exclusiva em Farmácia - Sinutab II®** [Acedido a 20 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Paracetamol%2b%2b%2bCloridrato%2bde%2bPseudoefedrina.pdf/2d8c9a39-5db1-49c0-a333-06e2db9c6da3>

Anexos

Anexo I - Circular n.º 2219 – 2015 Registos de psicotrópicos e estupefacientes

anf
Associação Nacional das Farmácias

Circular n.º 2219-2015
Lisboa, 12 de Outubro de 2015

Assunto: Registos de psicotrópicos e estupefacientes

Exmo. Associado,

Recentemente, o Infarmed emitiu a Circular Informativa n.º 166/CD, relativa ao registo de medicamentos contendo substâncias estupefacientes ou psicotrópicas.

Nesse sentido, chamamos a atenção para os seguintes procedimentos:

ESTUPEFACIENTES E PSICOTRÓPICOS - REQUISITOS DE ENVIO OBRIGATORIO AO INFARMED				
	CÓPIA DE RECEITAS MANUAIS	REGISTO DE SAÍDAS	MAPA DE BALANÇO	REGISTO DE ENTRADAS*
TABELAS I, II-B, II-C	Mensalmente Até ao dia 8 do mês seguinte	Mensalmente Até ao dia 8 do mês seguinte	Anualmente Até 31 de Janeiro do ano seguinte	Não se aplica (fica s/ efeito)
TABELAS III E IV (incluem as benzodiazepinas)	Não se aplica	Não se aplica	Anualmente Até 31 de Janeiro do ano seguinte	Não se aplica (fica s/ efeito)

MANTER ARQUIVO DE TODOS OS DOCUMENTOS DURANTE 3 ANOS

* Realçamos que os procedimentos a adoptar no que respeita à validação do receituário, dispensa e controlo destes medicamentos foram alterados ao nível do registo de entradas, que deixa de ter de ser efectuado.

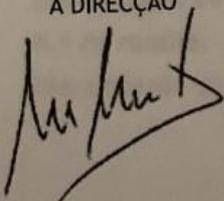
As cópias das receitas manuais e os relatórios (registos de saídas e mapas de balanço) devem ser enviados para o Infarmed.

Esta informação pode ser remetida para o e-mail mapas_subcontroladas@infarmed.pt, devendo a farmácia mencionar no assunto o nome e código. Exemplos:

- Farmácia "nome" (código): receitas manuais (mês/ano)
- Farmácia "nome" (código): registo de saídas (mês/ano)
- Farmácia "nome" (código): mapa de balanço (ano)

O Sifarma será actualizado em conformidade com as novas alterações efectuadas nos mapas de envio.

Com os melhores cumprimentos,

A DIRECÇÃO


Rua Marechal Saldanha, 1 · 1249-069 Lisb
Tel: 21 340 06 00 · Fax: 21 347 29
email: anf@anf.pt | www.anf.pt

 **Farmácias Portuguesas**

Anexo II - Receita Manual

Receta manual n.º



GOVERNO DE PORTUGAL
Ministério da Saúde



8010000000261237802

Utilizador: _____ N.º de Utilizador: _____ Telefone: _____ Entidade Responsável: APSE N.º de Beneficiário: _____	R.C.: _____ Especificidade: <i>[Handwritten Signature]</i> Telefone: 913231334
---	---

RECEITA MANUAL
Exceção legal:

a) Falência informática

b) Inadaptação do prescriptor

c) Prescrição no domicílio

d) Até 40 receitas/mês

M30001
Dr SALVADOR MASSADA

M300000x

R _x DCI/Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem 1 <i>Jalutan colirio</i> Posologia: <i>2 gotas 4x/dia</i>	N.º 2 Extenso <i>[Handwritten Signature]</i>
2 Posologia	
3 Posologia	
4 Posologia	

FARMACIA FMEOL, LDA
 Rua do Espírito Santo, 1134
 1100-000 Lisboa
 Telefone: 218 181 011 / 218 181 000

Validade: 30 dias Data: 29.04.2022 (dd/mm/aa)	Assinatura do Prescriptor <i>[Handwritten Signature]</i>	Pretendo exercer o direito de opção <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Assinatura do Utilizador
--	---	---

Parte III

Fumarato de Dimetilo, da Esclerose Múltipla às Doenças Neurodegenerativas

Abreviaturas

AD – *Alzheimer's Disease* - Doença de Alzheimer

apoE – Apolipoproteína E

apoE4 – alelo $\epsilon 4$ da apoE

APP – *Amyloid Precursor Protein* - Proteína precursora amiloide

A β – *Amyloid- β protein* - Proteína β -amilóide

BACE1 – β -secretase

BHE – Barreira Hematoencefálica

DIAD – Doença de Alzheimer hereditária autossómica dominante

DMF – *Dimethyl-fumarate* - Fumarato de Dimetilo

EAE – Encefalomielite Auto-Imune Experimental

EM – Esclerose Múltipla

EMPP – Esclerose Múltipla Primária Progressiva

EMSP – Esclerose Múltipla Secundária Progressiva

EMSP – Esclerose Múltipla Surto Progressivo

EMSR – Esclerose Múltipla Surto-Remissão

ICAM-1 – Molécula De Adesão Intercelular I

IFN- β – Interferão β

LMP – Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

MAO-B – Monoamina oxidase B

MMF – *Monomethyl-Fumarate* - Fumarato de Monometilo

MPTP – Neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina

NFT – *Neurofibrillary tangles* - tranças neurofibrilares

NMDA – N-metyl-D-Aspartate - N-Metil-D-Aspartato

NQO1 – NAD(P)H:quinona desidrogenase-1

NRF2 – *Nuclear factor (erythroid-derived 2)- like 2* - Fator Nuclear Eritroide Tipo 2

PD – *Parkinson's Disease* - Doença de Parkinson

PSEN – Presenilina

ROS – *Reactive Oxygen Species* - Espécies Reativas De Oxigênio

SAD – *Sporadic Alzheimer's Disease* - Doença de Alzheimer esporádica

SNC – Sistema Nervoso Central

SNCA – Gene Codificador da α -Sinucleína

SNP – Sistema Nervoso Periférico

SNpc – Substância *Nigra Pars Compacta*

VCAM-I – Molécula De Adesão Vascular I

α -sin – α -sinucleína

Resumo

O Fumarato de Dimetilo (DMF) é um medicamento sujeito a receita médica restrita e está autorizado para o tratamento da Esclerose Múltipla (EM) do tipo Surto-Remissão em adultos.

A Doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa na qual há uma perda progressiva não só de memória como de outras funções cognitivas. A terapêutica existente é ineficaz, pois como os mecanismos fisiopatológicos da AD não estão totalmente bem estabelecidos e baseiam-se em diversas teorias, os fármacos atualmente comercializados modulam alguns *hallmarks* da AD, mas não modificam o decurso da doença.

A Doença de Parkinson é também uma doença neurodegenerativa, na qual há uma perda progressiva das sinapses dopaminérgicas; as terapêuticas existentes visam aumentar os níveis de dopamina a nível cerebral, como por exemplo a levodopa, os agonistas da dopamina e inibidores da Monoamina Oxidase B(MAO-B).

Esta monografia foca-se na utilização do DMF em doenças neurodegenerativas, nomeadamente na Doença de Alzheimer (AD) e na Doença de Parkinson (PD), que partilham algumas características fisiopatológicas presentes na EM.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, Esclerose Múltipla, Fumarato de Dimetilo

Abstract

Dimethyl-fumarate is a drug that needs a restricted prescription and it's approved to the treatment of Relapsing-Remitting form of Multiple Sclerosis in adults.

Alzheimer's Disease is a neurodegenerative disorder characterized by a progressive loss not only of memory but of other cognitive functions. The available therapies are ineffective because as the pathophysiological mechanism of Alzheimer's Disease is not totally well established and is based on several theories, the drugs currently commercialized modulate some hallmarks of AD but do not modify the course of the disease.

Parkinson's Disease is also a neurodegenerative disorder in which there is a progressive loss of dopaminergic synapses. The available therapies try to recover Dopamine levels, such as Levodopa, Dopamine agonist and Monoamine Oxidase (MAO-B) inhibitors.

This monograph is focused on the use of Dimethyl-Fumarate in neurodegenerative diseases, specifically in Alzheimer's disease and Parkinson's disease, which share some pathophysiological characteristics present in Multiple Sclerosis.

KEYWORDS: Alzheimer's Disease, Dimethyl-fumarate, Parkinson's Disease, Multiple Sclerosis.

Introdução

A Esclerose Múltipla, a Doença de Alzheimer e a Doença de Parkinson são doenças neurodegenerativas que não têm cura, apenas existem terapêuticas para retardar a progressão inevitável das mesmas e para atenuar a sua sintomatologia.

O Fumarato de Dimetilo (DMF) foi autorizado em 2014 pelo CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) da EMA (Agência Europeia Do Medicamento) para o tratamento da Esclerose Múltipla do tipo Surto-Remissão.

Neste momento o DMF é o único medicamento no mercado que tem como alvo terapêutico a via do fator de transcrição do Fator Nuclear Eritroide Tipo 2 (Nrf2). Está aprovado para o tratamento da Esclerose Múltipla do tipo Surto-Remissão (EMSR), mas tal como será dissecado nesta revisão, a via do fator de transcrição Nrf2 está envolvida numa panóplia de processos celulares e noutras cascatas de sinalização.

Sabendo que este medicamento tem como alvo terapêutico uma via que pode estar envolvida em diversos eventos fisiológicos, naturalmente que será de esperar que o mesmo possa ser eventualmente utilizado noutras patologias neurodegenerativas para além da Esclerose Múltipla, como por exemplo na Doença de Alzheimer e de Parkinson. Como tal, nesta monografia será abordada, de uma forma resumida, a fisiopatologia da Esclerose Múltipla (EM) de forma a entender a utilização do DMF na EM, o estado de arte da terapêutica farmacológica da EM, o mecanismo de ação do DMF, a especificidade da via do fator de transcrição do Nrf2, a fisiopatologia de duas doenças neurodegenerativas, a Doença de Alzheimer (AD) e a Doença de Parkinson (PD), as terapêuticas disponíveis para cada uma delas e o potencial efeito terapêutico do DMF nestas duas patologias.

Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune, neurodegenerativa e inflamatória que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC), provocando desmielinização progressiva, em diferentes regiões dos hemisférios cerebrais, contudo apresenta uma tendência especial para afetar a substância branca periventricular, tronco cerebral, cerebelo e medula. [1]

A EM tem 4 formas possíveis, a Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP), Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP), Esclerose Múltipla do tipo Surto-Remissão (EMSR) e Esclerose Múltipla Surto Progressivo (EMSP). [1,2]

Na Esclerose Múltipla Primária Progressiva há uma progressão contínua e linear, isto é, pode evoluir linearmente como demonstrado¹⁸ na Figura 1 ou evoluir de forma linear, mas com *plateaus* esporádicos como demonstrado na Figura 2. [1,2]

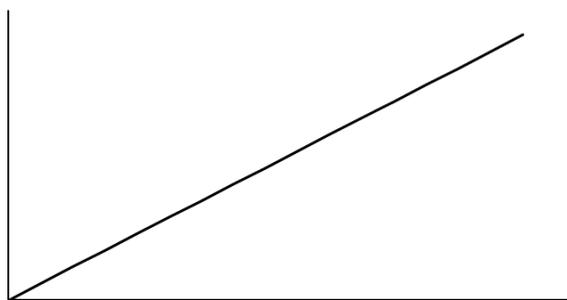


Figura 1 - Evolução linear Esclerose Múltipla Primária Progressiva

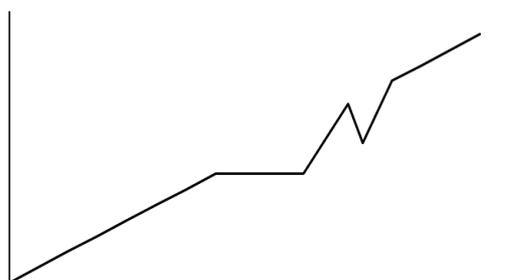


Figura 2 - Evolução com *plateaus* na Esclerose Múltipla Primária Progressiva

A Esclerose Múltipla Secundária Progressiva começa como a EM do tipo Surto-Remissão, pois o doente vai tendo surtos, dos quais melhora total ou parcialmente, ficando, ou não, com sequelas, até que após alguns anos, a doença acaba por deixar de ter uma progressão do tipo surto remissão e passa a ter uma progressão linear, com ou sem exacerbações (Figura 3). Segundo Lublin, F. *et al.* (2013) não há um critério clínico que permita ter uma percepção exata de quando é que a EM passa do tipo Surto-Remissão a EM Secundária Progressiva, isto é, apenas com a evolução natural da doença, é que os especialistas conseguem perceber em que forma da doença o doente se encontra, ou seja, EMSR ou EMSP. [1,2]

¹⁸ Nas Figuras 1, 2, 3, 4 e 5 o eixo das ordenadas reflete o agravamento do estado de saúde do doente, e o eixo das abcissas o tempo decorrido após o diagnóstico com EM.

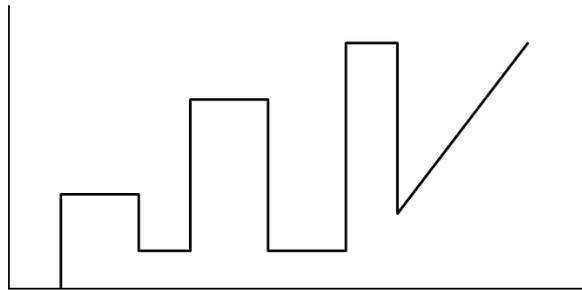


Figura 3 - Evolução Esclerose Múltipla Secundária Progressiva

A Esclerose Múltipla do tipo Surto-Remissão é a forma mais comum da doença, e como o próprio nome indica, caracteriza-se pela existência de surtos que duram no mínimo 24 horas e podem estender-se por um período de 4 semanas. A recuperação pode ser total ou parcial, os surtos podem envolver uma nova sintomatologia ou podem ser uma exacerbação dos sintomas pré-existentes. Esta forma da doença pode evoluir para EMSP, tal como referido anteriormente, e apesar da EM poder ter um decurso progressivo desde o seu diagnóstico, o mais comum é ser do tipo surto-remissão, ou como alguns autores a denominam, “Recorrente-Remitente”. [1] (Figura 4)

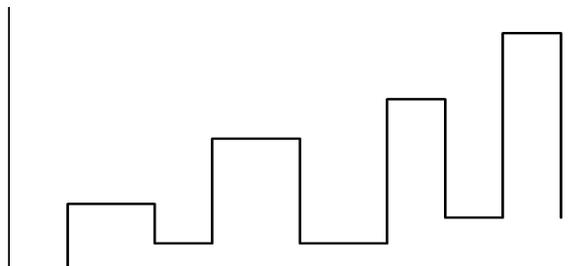


Figura 4 - Evolução Esclerose Múltipla do tipo Surto-Remissão

Embora mais rara, a Esclerose Múltipla do tipo Surto Progressivo, como o próprio nome indica tem uma evolução progressiva, mas destaca-se das outras formas da doença pela ocorrência de surtos muito bem identificados. [1] (Figura 5)

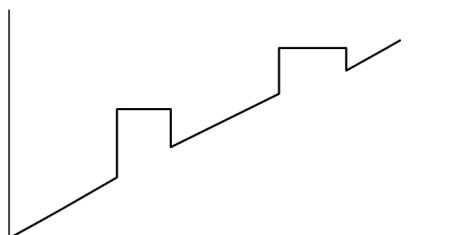


Figura 5 - Evolução Esclerose Múltipla do tipo Surto Progressiva

Fisiopatologia da Esclerose Múltipla

Além de uma doença neurodegenerativa a Esclerose Múltipla é também uma patologia inflamatória, e existem algumas hipóteses para explicar o envolvimento de processos inflamatórios na sua fisiopatologia. Segundo Frischer, J. *et al.* (2009), [3] desencadeiam-se danos a nível cerebral devido a processos inflamatórios que aí ocorrem e que são semelhantes aos existentes na EM do tipo surto-remissão, sendo que durante o desenvolvimento da doença é criado um microambiente no SNC, no qual há retenção de moléculas inflamatórias. Conforme descrito por Meuth, S. *et al.* (2008), [4] a EM começa como uma doença inflamatória e após alguns anos de evolução da doença, ocorre um processo de neurodegeneração, independente do processo inflamatório, e essa neurodegeneração é que é responsável pela progressão da doença. Existem ainda alguns autores (Barnett and Prineas, (2004) e Kassmann, C. *et al.* (2007) [5,6] que defendem que a EM é uma doença neurodegenerativa e a inflamação é uma resposta secundária que acelera a progressão da doença. No fundo, não há uma única hipótese totalmente correta, pois as diversas hipóteses complementam-se.

Nos doentes com EM os linfócitos TCD4 são auto-reativos, e por mimetismo molecular ou reatividade cruzada sofrem um processo de ativação nos órgãos linfoides secundários. Após ativação diferenciam-se em linfócitos Th1 e conseguem estabelecer ligação com recetores da membrana endotelial, nomeadamente com a E-selectina, com a molécula de adesão vascular I (VCAM-1) e com a molécula de adesão intercelular I (ICAM-1), permitindo-lhes atravessarem a Barreira Hematoencefálica (BHE), e entrarem no SNC. Os linfócitos Th1 vão ser novamente ativados no SNC e vão produzir mediadores inflamatórios, nomeadamente IFN- γ e TNF- β , sendo que estes mediadores vão atrair outras células capazes de amplificar a resposta inflamatória, como por exemplo células B, linfócitos TCD8 e macrófagos que conduzem à desmielinização. [7,8] Há ainda envolvimento do complexo classe II HLA e segundo Mcfarland, H. *et al.* os genes HLA classe II conferem uma maior propensão genética para EM em caucasianos da Europa Ocidental.

Os estudos científicos indicam que o processo inflamatório criado nesta patologia é mediado por danos na mitocôndria, e por libertação descontrolada de Espécies Reativas de Oxigénio (ROS). [9]

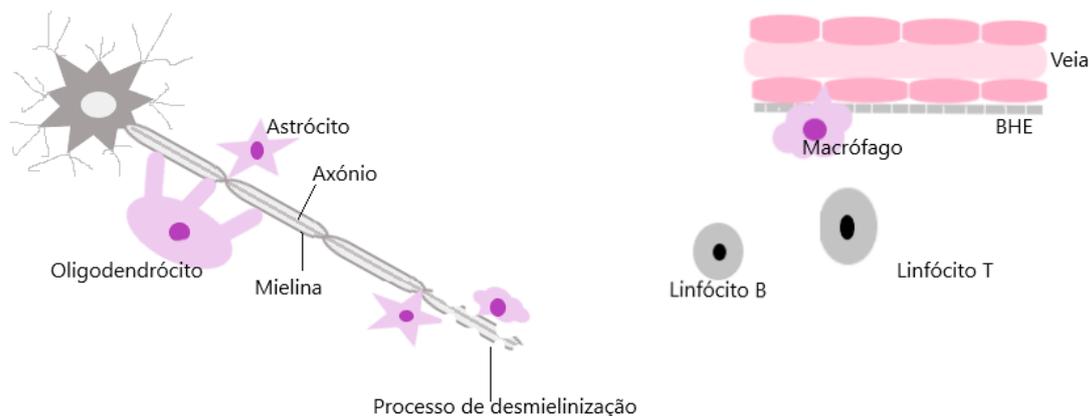


Figura 6 - Processo fisiopatológico da Esclerose Múltipla

Estado de arte na terapêutica farmacológica da Esclerose Múltipla

Como a Esclerose Múltipla do tipo Surto-Remissão é a mais prevalente (85% dos casos) e porque o DMF, alvo de estudo nesta monografia, é utilizado na EMSR, apresenta-se de seguida a terapêutica utilizada nesta forma da doença.

Neste momento em Portugal existem 3 abordagens terapêuticas para a EMSR utilizadas em situações distintas, os corticosteroides, utilizados nos surtos, a terapêutica sintomática utilizada para atenuar as manifestações normais do decurso da doença e os imunomoduladores ou imunossuppressores para tentar retardar a progressão da doença. [10]

Os corticosteroides, normalmente metilprednisolona [1], são administrados por via endovenosa, são utilizados durante os surtos de forma a controlar estados inflamatórios agudos. A terapêutica sintomática é utilizada para atenuar as manifestações normais do decurso da doença como por exemplo a fampridina, usada em doentes com algumas complicações na marcha, para melhorá-la. São ainda usados fármacos imunomoduladores e, nalguns casos específicos, imunossuppressores, que visam prevenir/reduzir ao máximo a quantidade de surtos e por consequência retardar a progressão da doença. [10]

Tabela 1 ! Terapêuticas imunomoduladoras e/ou imunossupressoras de 1ª e 2ª linha, respetivamente, da Esclerose Múltipla.

Terapêutica de 1ª Linha	Terapêutica de 2ª Linha
Teriflunomida	Cladribina
Interferão β -1a	Natalizumab
Acetato de Glatirâmero	Fingolimod
Fumarato de Dimetilo	Alemtuzumab

A terapêutica com qualquer um dos fármacos referidos como 2ª linha na Tabela I, está indicada na EMSR quando a doença está ativa e pelo menos um dos fármacos da 1ª linha se demonstrou manifestamente insuficiente. [10]

Mecanismos de ação

Fármacos de 1ª Linha

Teriflunomida – é um imunomodulador com atividade anti-inflamatória. A teriflunomida inibe seletivamente e reversivelmente a enzima dihidroorotato desidrogenase DHO-DH. Esta enzima está presente na mitocôndria e está envolvida na síntese de pirimidinas, como tal, sempre que há proliferação celular em que há necessidade de sintetizar pirimidina a proliferação celular é inibida. Pensa-se que o seu efeito na EM se deve à diminuição do número de linfócitos. [11]

Interferão β -1a – O interferão β é uma citocina, é produzida pelos macrófagos e pelos fibroblastos e pensa-se que tem atividade anti-proliferativa, imunomoduladora e antivírica. Para além destas propriedades promove a conversão de linfócitos Th1 em Th2. O interferão β -1a tem, portanto, os mesmos efeitos que o produzido a nível endógeno, sendo eficaz na redução da frequência e severidade dos surtos. [12]

Acetato de Glatirâmero – este fármaco consiste num polímero sintético composto pela repetição randomizada dos aminoácidos, ácido glutâmico, L-lisina, L-Alanina e L-tirosina. Apesar da repetição o ser, a escolha dos aminoácidos não é aleatória, pois são aminoácidos presentes na mielina. Tal como acontece com o IFN- β , também se desconhece o mecanismo de ação do Acetato de Glatirâmero na EM, porém pensa-se que o mesmo atua em células T reguladoras que irão inibir a resposta dos linfócitos Th1. [13]

Fumarato de Dimetilo – Será referido posteriormente o mecanismo de ação do DMF.

Fármacos de 2ª Linha

Cladribina – a cladribina é um antineoplásico sintético, análogo das purinas, que exerce o seu efeito principalmente em populações de linfócitos e monócitos. Isto é, nos linfócitos e monócitos onde há maior predominância de desoxicitidina cinase comparativamente à desoxinucleotidase, a Cladribina é fosforilada em 2- cloro2'-desoxib-D-adenosina monofosfato (2-CdAMP); este composto acumula-se a nível intracelular e é convertido na sua forma

trifosfatada (2-CdATP). A acumulação destes compostos a nível intracelular, vai impedir tanto a síntese como a reparação do DNA em células em divisão. [14]

Natalizumab – o Natalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, que estabelece ligação com a integrina $\alpha 4\beta 1$, impedindo a ligação dos linfócitos Th1 com a VCAM-1 presente na membrana endotelial e conseqüentemente, a penetração da barreira Hematoencefálica fica dificultada. Apesar de muito eficaz, este fármaco é utilizado sobretudo nos doentes com surtos muito regulares e não em todos os doentes indiscriminadamente, pois apresenta um risco acrescido de o doente vir a desenvolver Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMF) uma patologia muito semelhante quanto à sintomatologia a um surto de EM. A LMF é provocada pelo Vírus *John Cunningham* e é considerada uma infeção oportunista. [15]

Fingolimod – o fosfato de fingolimod, que é um metabolito ativo do fingolimod, apresenta atividade terapêutica na EM. Este fármaco é um antagonista funcional dos recetores esfingosina 1-fosfato dos linfócitos, relevante para ocorrer a migração dos linfócitos; a ligação do fármaco ao recetor leva à retenção das células nos nódulos linfáticos, reduzindo a quantidade de linfócitos que penetram no SNC. [16]

Alemtuzumab – é um anticorpo monoclonal humanizado cujo alvo é a glicoproteína CD52, expressa em grande quantidade na superfície dos linfócitos B e T, e em quantidades mais modestas nas células NK, monócitos e macrófagos. O alemtuzumab vai atuar através da lise celular dependente de anticorpos e lise celular mediada pelo complemento ao estabelecer ligação com a glicoproteína CD52, ou seja, leva a redução na quantidade de linfócitos T e B circulantes. Posteriormente, existem alterações nas proporções e propriedades de algumas subpopulações de linfócitos, pois há aumento da proporção de células T reguladoras (Treg) e aumento da quantidade de linfócitos T e B de memória. Como as quantidades e proporções de Linfócitos T e B são moduladas, há redução da probabilidade de ocorrência de surto, atrasando assim a progressão da doença. [17]

Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é uma patologia do foro neurológico, é neurodegenerativa e uma das principais causas de demência na população, ocorrendo perda progressiva das funções cognitivas. Foi descrita pela primeira vez pelo neuropsiquiatra alemão Alois Alzheimer, razão pela qual se designa por doença de Alzheimer. [18]

Existem três eventos histopatológicos que tão bem caracterizam esta doença, a precipitação de proteína β -amiloide e consequente deposição levando à formação das placas senis, a acumulação de tranças neurofibrilares e a perda progressiva de sinapses. [18]

Podemos ainda classificar a AD de duas formas possíveis, Doença de Alzheimer Hereditária Autossômica Dominante (DIAD) e Doença de Alzheimer Esporádica (SAD). [19]

A DIAD é menos comum, sendo que só afeta 5% dos doentes com AD, havendo história familiar e o início da doença é muito precoce, antes dos 60 anos. Na DIAD há mutação em pelo menos um destes 3 genes, proteína precursora da β -amiloide (APP) presente no cromossoma 21, Presenilina 1 (PSEN1) presente no cromossoma 14, Presenilina 2 (PSEN2) presente no cromossoma 1. [18]

Por sua vez a SAD é a forma mais comum da doença, o seu início é mais retardado comparativamente à DIAD, e apesar da componente genética poder estar envolvida, isto é, existir alguma mutação num dos 3 genes anteriormente referidos (apenas 1% dos indivíduos com SAD apresenta mutação nestes genes), há uma maior suscetibilidade aos fatores ambientais. [19] Apesar do início da SAD apresentar algumas disparidades relativamente à DIAD, não há diferença na progressão, sintomatologia e biomarcadores da patologia. [19]

Existem ainda diversos fatores de risco, modificáveis ou não, que podem influenciar o desenvolvimento da AD, nomeadamente a Diabetes *Mellitus*, o tabagismo, hipertensão, obesidade, sedentarismo, depressão, nível de escolaridade mais reduzido e o alelo $\epsilon 4$ Apolipoproteína E (apoE4), a Síndrome de Down, a idade e o historial familiar, respetivamente. [19]

Podemos ainda subdividir a doença em 3 estadios diferentes, no 1º estadio designado como pré-clínico, em que o doente começa a sentir algumas falhas de memória, principalmente das memórias formadas mais recentemente, esquece-se de fazer algumas tarefas da sua rotina diária, mas nada de muito evidente para terceiros, esquecimentos que muitas vezes são atribuídos à idade avançada e pouco valorizados inicialmente, no 2º estadio designado por défice cognitivo ligeiro, as falhas de memória tornam-se mais evidentes, há alterações na personalidade e no modo de comportamento em sociedade, dificuldades na fala, na escrita, desorientação temporal e espacial, e um 3º estadio designado já por demência, em que o doente se torna dependente de um cuidador.

Fisiopatologia da Doença de Alzheimer

Existem diversas teorias para explicar a fisiopatologia da AD, nomeadamente a teoria da β -amiloide, da hiperfosforilação da TAU, colinérgica, glutamatérgica/excitotoxicidade, stress oxidativo e inflamação e a hipótese da apoE4, sendo que as duas primeiras são as que reúnem mais robustez científica. Embora à primeira vista pareçam eventos totalmente disjuntos sem qualquer ligação, estas hipóteses correlacionam-se entre si, tal como será explanado nas secções seguintes.

Hipótese da Cascata Amiloide

A APP é clivada por 3 enzimas diferentes, as α , β e γ secretases. [20] A β -secretase (BACE-1) é uma proteína de membrana tipo I, da família das pepsinas, das aspartil-proteases, responsável pela clivagem da APP na porção beta. Quanto à α -secretase foram identificadas pelo menos 3 enzimas da família das desintegrinas e metaloproteases ADAM 9, ADAM10, e ADAM17 que parecem estar envolvidas na clivagem da APP pela via não amiloidogénica. A γ -secretase é composta pelas enzimas PSEN1 e PSEN2, pela nicastrina, *anterior pharynx defective* e *presenilin enhancer 2*, e está envolvida quer na clivagem amiloidogénica quer na não-amiloidogénica.

Existem duas vias distintas de clivagem, uma amiloidogénica e outra não-amiloidogénica, sendo que na primeira há uma maior probabilidade de se formar o péptido $A\beta$, uma vez que primeiro atua a β -secretase na posição C-99 e seguidamente ocorre clivagem pela γ -secretase entre a posição 38 e 43, com formação do péptido $A\beta_{42}$. Este apresenta uma maior hidrofobicidade relativamente ao péptido fisiológico (que é composto por 40 aminoácidos e é solúvel), sendo insolúvel, pelo que precipita. Na via não amiloidogénica, a APP é clivada pela α -secretase, dando origem ao fragmento C-83 que fica retido na membrana, sendo posteriormente clivado pela γ -secretase com formação do fragmento p3, diminuindo assim a probabilidade de se formar um peptídeo anómalo ($A\beta_{42}$). [21]

Hipótese da Hiperfosforilação da TAU

As tranças neurofibrilares (NFT'S) não são mais do que um emaranhado de neurónios mortos. Histologicamente, este evento advém da instabilidade estrutural dos microtúbulos. Os microtúbulos são estruturas de extrema importância, uma vez que é através destas estruturas que os nutrientes são conduzidos para as células e que a propagação do estímulo é conduzida.

Esta instabilidade estrutural é provocada pela hiperfosforilação da proteína TAU, sendo que a TAU é a proteína estabilizadora da estrutura dos microtúbulos. Quando se apresenta num estado hiperfosforilado, as ligações dos microtúbulos ficam comprometidas, promovendo o colapso dos mesmos e interrompendo a condução dos estímulos e o transporte de nutrientes, conduzindo a morte celular. [20]

Hipótese colinérgica

Em estados mais avançados da doença, há uma depleção de mais de 75% dos neurónios colinérgicos em determinadas zonas do cérebro. Uma vez que a acetilcolina é um dos neurotransmissores preponderantes para a formação da memória, a depleção de neurónios colinérgicos está diretamente relacionada com a perda da capacidade cognitiva. [20]

Hipótese glutamatérgica/excitotoxicidade

Nos doentes com AD o glutamato acumula-se na fenda sináptica (ou por diminuição dos locais de recaptação ou por anormalidades no seu transportador) e está constantemente a ativar os recetores pós sinápticos N-Metil-D-Aspartato (NMDA). Esta ativação contínua leva a um influxo crónico de cálcio induzindo um estado de hiperpolarização e consequentemente de excitotoxicidade e morte neuronal por apoptose.

Há também um aumento da produção de APP, o que promove o aumento da produção e acumulação de placas senis, e também a hiperfosforilação da proteína TAU, dando origem aos NFT's e provocando neurotoxicidade. [20]

Hipótese do stress oxidativo

Na AD há aumento da peroxidação lipídica, e formação de espécies reativas, quer de oxigénio quer de nitrogénio. Estas espécies são quimicamente instáveis, pelo que facilmente se ligam a outras moléculas de forma a adquirir uma conformação química mais estável. Durante o estabelecimento desta ligação, é libertado um radical livre que irá induzir stresse oxidativo nos neurónios. Uma vez que o cérebro apresenta uma maior suscetibilidade para o stresse oxidativo, pois é um dos órgãos com maior consumo de oxigénio e com maior carência de antioxidantes, fenómenos de stresse oxidativo induzem ainda a produção de mediadores inflamatórios, nomeadamente citocinas pró-inflamatórias associadas a neurotoxicidade. [20]

Hipótese inflamatória

A formação e consequente deposição de placas senis e de NFT's induz a ativação da microglia com consequente produção de mediadores inflamatórios, nomeadamente citocinas pró-inflamatórias, ROS, entre outras, com consequente apoptose celular e danos na bainha de mielina por comprometimento dos oligodendrócitos. Há um aumento das prostaglandinas a nível cerebral, que perpetuam e amplificam a inflamação em locais específicos, e não em toda a extensão cerebral. [20]

Hipótese apoE4

A apolipoproteína E (apoE) é uma proteína transportadora de colesterol e triglicéridos e regula a distribuição do colesterol dentro das células, sendo que a apoE no SNC e SNP tem um papel fundamental na remielinização dos axónios e no *turnover* sináptico. Apresenta 3 isoformas, a $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$, sendo a $\epsilon 3$ a mais comum, contudo existem indivíduos que expressam mais isoforma $\epsilon 4$ do que o normal. [22]

Segundo Goldberg *et al.* (2011), na SAD, a apoE4 está associada a um *odds ratio*¹⁹ de 3,5-4,0 para a AD em heterozigóticos e 12-15 em homozigóticos. [23]

Diversos estudos comprovam que a $\epsilon 3$ consegue estabelecer ligação com a TAU e impedir a fosforilação desta, contrariamente à apoE4, pelo que haverá uma maior deposição de NFT's caso haja um aumento da expressão desta. [22] Adicionalmente, segundo Fryers *et al.* (2005), a apoE4 promove a deposição de beta-amiloide em maior extensão, do que a apoE3. [24]

Em situações de excitotoxicidade ou stresse oxidativo, os neurónios produzem ApoE. [25] Devido à interação do domínio $\epsilon 4$, e como a apoE é sintetizada sob condições de stresse oxidativo, há clivagem proteolítica em maior extensão em $\epsilon 4$ do que em $\epsilon 3$, pelo que resultam fragmentos C-terminais truncados que ao entrarem no citosol, bem como na mitocôndria, tornam-se neurotóxicos. [22]

¹⁹ O *odds ratio* é uma medida de risco expressa sob a forma de uma razão, que compara a probabilidade de 2 *outcomes*. Quanto mais afastado de 1 o valor está, maior é o risco associado. Neste caso em específico, valores de *odds ratio* compreendidos entre 3,5-4, em indivíduos heterozigóticos significa que a presença da apoE4 é um fator de risco para o desenvolvimento da AD, por sua vez, um *odds ratio* 12-15 para indivíduos homozigóticos significa que comparativamente aos heterozigóticos, a presença de apoE4 é ainda mais preponderante para o desenvolvimento da AD.

Em suma, a apoE4 está envolvida na fisiopatologia da AD das mais diversas formas, não só pelo facto de interferir com a formação de placas senis, como de NFT's e ainda por estar relacionada com stresse oxidativo e inflamação.

Estado de arte na terapêutica farmacológica da Doença de Alzheimer

Existem dois grupos de fármacos para o tratamento da AD, os inibidores da acetilcolinesterase e os antagonistas dos recetores NMDA. De acordo com a hipótese colinérgica, se ocorrer aumento da quantidade de acetilcolina no cérebro, a função cognitiva do doente será melhorada. Os fármacos os inibidores da acetilcolinesterase são normalmente usados em casos leves a moderados, enquanto o antagonista dos recetores NMDA, a memantina, é utilizado em casos mais severos. [26]

Tabela 2 - Terapêutica utilizada na Doença de Alzheimer

Inibidores da Acetil-colinesterase	Antagonistas dos Recetores NMDA
Donepezilo	
Galantamina	Memantina
Rivastigmina	

Mecanismos de ação

Donepezilo – o donepezilo apresenta-se sob a forma de cloridrato de donepezilo, e é um inibidor específico e reversível da acetilcolinesterase. [27]

Galantamina – é um alcaloide terciário, e inibe seletivamente, reversivelmente e de forma competitiva a acetilcolinesterase; adicionalmente potencia a ação da acetilcolina nos recetores nicotínicos, promovendo um incremento na atividade do sistema colinérgico. [28]

Rivastigmina – é um inibidor da acetil-e butirilcolinesterase do tipo carbamato, que provoca um atraso na degradação da acetilcolina, com conseqüente aumento da sua quantidade a nível cerebral e facilitando a neurotransmissão colinérgica. [29]

Memantina – é um antagonista não competitivo dos recetores NMDA, com uma afinidade moderada para estes e com a capacidade de modular os efeitos dos níveis mais elevados de glutamato. [30]

Doença de Parkinson

À semelhança da doença de Alzheimer, também a doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa, caracterizada pela destruição de neurónios dopaminérgicos no sistema extrapiramidal, a nível dos núcleos da base no cérebro, principalmente substância *nigra pars compacta* e corpo estriado [31]. Afeta cerca de 1 a 2% da população com idade superior a 60 anos. [32] Existem outros fenómenos que são característicos desta doença e que a identificam, nomeadamente a acumulação da proteína α -sinucleína (α -sin), sob a forma de corpos de Lewi, que são inclusões citoplasmáticas hialinas em neurónios. [18]

Os sintomas mais comuns desta patologia incluem instabilidade postural, bradicinesia (diminuição da amplitude do movimento e da velocidade com que o mesmo é feito), tremor principalmente na parte superior do organismo e quando o doente se encontra em repouso e rigidez muscular, em que há aumento do tónus e que por vezes é assimétrica, o que facilita o diagnóstico da PD. [33]

Tal como na AD, a Doença de Parkinson pode designar-se por esporádica ou familiar, sendo que apresenta o mesmo padrão em termos de idade, isto é a esporádica atinge indivíduos numa fase mais tardia da vida enquanto a familiar está dependente da existência de um defeito genético e tem um início mais precoce. Só 5 a 10% dos doentes com PD apresentam mutações no gene SNCA, ou seja, apresentam PD familiar. [34]

Fisiopatologia da Doença de Parkinson

A doença de Parkinson caracteriza-se pela destruição de neurónios dopaminérgicos no mesencéfalo mais especificamente na substância *nigra pars compacta* (SNpc). [35] Esta está envolvida na manutenção do tónus muscular e na coordenação dos movimentos, o que justifica a sintomatologia destes doentes

A α -sin é uma proteína formada por 140 aminoácidos e é composta por 3 porções distintas, uma região N-terminal carregada positivamente, uma porção central muito hidrofóbica e com uma grande tendência para formar agregados e o domínio terminal carregado negativamente. Esta proteína existe na forma monomérica no citoplasma, sendo que é solúvel; [36] contudo, pode também existir na forma oligomérica, sendo esta forma associada a maior neurotoxicidade. [37] Apesar de ser vista como patológica, a α -sin também apresenta funções fisiológicas e está localizada maioritariamente nos terminais pré-sinápticos, apresentando alguma relevância na plasticidade sináptica. [36]

A α -sin pode sofrer algumas modificações pós-tradução tais como fosforilação ou nitração; da fosforilação pode resultar a Serina-129 (Ser-129) que estimula a produção de oligómeros *in vitro*. Adicionalmente, foram encontradas tanto as formas fosforiladas como as formas nitrosadas em cérebros de doentes com PD, sugerindo que estas espécies contribuem para o desenvolvimento de PD. [36]

Segundo Devi *et al.* (2008) [38] a α -sin tem na sua porção N-terminal uma sequência que direciona as proteínas para a mitocôndria, reconhecida pelas translocases do recetor da membrana externa da mitocôndria (TOM). De acordo com Di Maio *et al.* (2016) [39] o facto da α -sinucleína interagir com o TOM20 pode interferir negativamente com a função mitocondrial e conduzir à produção excessiva de ROS. Alguns autores defendem um papel ativo da mitocôndria na fisiopatologia da PD, por ocorrer disrupção da sua atividade e inibição do complexo I da cadeia de transporte de eletrões, aumento das ROS e ainda o facto de alguns genes envolvidos na fisiopatologia da PD desempenharem um papel importante na homeostase da mitocôndria, como por exemplo o DJ-1 (PARK7) presente na mitocôndria, que, quando mutado, está envolvido na fisiopatologia da PD familiar. [40]

Estado de arte na terapêutica farmacológica da Doença de Parkinson

Presentemente são utilizados a L-DOPA+Carbidopa, agonistas da dopamina e inibidores da MAO-B. A Levodopa+Carbidopa é sobretudo utilizada em fases mais precoces da doença e é a mais eficaz no tratamento da sintomatologia motora. [41] Os agonistas da dopamina são utilizados nas formas mais precoces da doença de forma a diminuir o risco de discinesia induzida pela levodopa. [42] Dois exemplos de agonistas da dopamina são o pramipexol e o ropinirol. A MAO-B está envolvida no catabolismo da dopamina, pelo que inibidores da MAO-B potenciam a ação deste neurotransmissor a nível central, nomeadamente a rasagilina. [33]

Tabela 3 - Terapêutica utilizada na Doença de Parkinson

L-DOPA	Agonistas Dopamina	Inibidores MAO-B
Levodopa+Carbidopa	Pramipexol	Rasagilina
	Ropinirol	

Mecanismos de ação

Levodopa+Carbidopa – Ao contrário da dopamina, a levodopa passa, através de um transportador, a BHE e, uma vez atingido o estriado, é descarboxilada em dopamina no axoplasma dos neurónios. A carbidopa inibe a descarboxilase da levodopa à periferia (intestinos, fígado, rim), evitando a sua degradação precoce e consequente ação da dopamina à periferia. [43]

Pramipexol – funciona como agonista da dopamina ligando-se seletiva e especificamente à subfamília de recetores da dopamina, D2 e D3 presentes no corpo estriado. Neste sentido, o pramipexol atenua os défices motores e aumenta os níveis cerebrais de Dopamina. Estudos em modelos animais demonstraram que o pramipexol inibe a síntese, libertação e *turnover* da Dopamina. [44]

Ropinirol – à semelhança do pramipexol, o ropinirol funciona como agonista da dopamina ligando-se seletiva e especificamente à subfamília de recetores da dopamina, D2 e D3 presentes no corpo estriado. [45]

Rasagilina – a rasagilina inibe seletivamente e de forma irreversível a MAO-B, pelo que consegue aumentar os níveis de dopamina no corpo estriado. [46]

A via de transcrição do Nrf2

O Fator Nuclear Eritroide Tipo 2 (Nrf2), é uma proteína composta por 605 aminoácidos que regula a expressão de cerca de 250 genes [47] envolvidos nos mais diversos processos, como por exemplo na proteostase, homeostase do estado redox celular, inflamação, metabolismo de xenobióticos, ferro e hidratos de carbono, β -oxidação dos lípidos, lipogénese, lipólise, síntese de colesterol, regeneração de tecidos, autofagia, reparação do DNA, entre outras funções.

Tem um papel preponderante na resposta ao stresse oxidativo e na resposta adaptativa ao stresse ambiental, [48] pois segundo Tebay, L. *et al.* regula genes que codificam componentes fundamentais de algumas vias antioxidantes endógenas, como é o caso das aldo-ceto-redutases, glutationa S-transferases e NAD(P)H:quinona desidrogenase-I (NQO1) e desempenha um papel fundamental na resposta celular às espécies reativas de oxigénio, pois regula positivamente a produção de NADPH. [47] Apesar de estar envolvido em muitos processos benéficos para o bom funcionamento celular, tem a capacidade de interferir

negativamente no organismo, uma vez que pode induzir carcinogénese, pois os genes que induz podem aumentar a expressão das bombas de efluxo, conferindo resistência a alguns fármacos utilizados em quimioterapia, e pode ainda promover reações redox cíclicas em metabolitos dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos²⁰. [47]

De acordo com Tebay, L. *et al.* [47] a ausência deste fator exacerba os processos inflamatórios. Estudos realizados em murganhos deficientes neste fator de transcrição, demonstram que a exposição dos animais a stresse oxidativo, com níveis elevados de ROS, despoleta uma resposta inflamatória com produção de citocinas pró-inflamatórias. Os murganhos com ferimentos apresentavam várias citocinas pró-inflamatórias no local do ferimento, que embora estivessem em menor quantidade comparativamente às citocinas pró-inflamatórias presentes no ferimento de um murganho *wild-type*, mantinham-se no ferimento durante um período de tempo substancialmente mais longo, dificultando a cicatrização nos murganhos deficientes em Nrf2.

Para além de ter um papel importante na resposta inflamatória, o Nrf2 também está envolvido nas doenças neurodegenerativas. Com o envelhecimento, ocorre uma redução da expressão do Nrf2 [49] e, conseqüentemente, um aumento do stresse oxidativo [50] e diminuição da função das células estaminais neuronais. [49] De acordo com a doença neurodegenerativa em causa, com o estágio da doença ou com o tipo de célula afetada pode haver ativação ou supressão do Nrf2.

Fumarato de Dimetilo

O Fumarato de Dimetilo foi introduzido no mercado a 30 de janeiro de 2014 pela Biogen, sob o nome Tecfidera, sendo comercializadas duas dosagens distintas, uma de indução, e outra de manutenção, 120mg e 240 mg respetivamente. A dosagem de indução de 120mg é normalmente feita durante um período de 7 dias e a dosagem de manutenção é administrada posteriormente. É um medicamento sujeito a receita médica restrita e está autorizado para o tratamento da Esclerose Múltipla do tipo Surto-Remissão em adultos.

Quimicamente, o Fumarato de Dimetilo é um éster metílico do ácido fumárico e após a administração oral sofre hidrólise muito rapidamente por ação das esterases existentes na

²⁰ Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos são compostos à base de carbono com estruturas cíclicas que apresentam uma boa estabilidade, ou destabilizar de alguma forma esta estrutura, por exemplo com várias reações redox em cadeia podem formar-se compostos carcinogénicos.

porção inicial do intestino, originando o fumarato de monometilo (MMF), sendo este o seu metabolito ativo principal e responsável pelos efeitos da molécula DMF.

O DMF é administrado sob a forma de cápsulas duras gastrorresistentes, cujo interior contém “microcomprimidos”, também eles revestidos fazendo com que a absorção apenas se inicie quando estes chegarem ao intestino. O tempo necessário para se conseguir atingir a concentração máxima de DMF no organismo, está compreendido entre as 2 horas e as 2h:30min, a Concentração máxima é 1,72mg/dl e a área sob a curva é de 8,02h.mg/L em doentes com EM. O Volume aparente de distribuição está compreendido entre os 60 e os 90 L e liga-se em pequena extensão às proteínas plasmáticas (27-40%). É metabolizado pela via do ácido tricarbóxico e a principal via de eliminação é através da expiração de CO₂.

À semelhança de outros fármacos utilizados no tratamento da EMSR, também o DMF, quando utilizado em situação de linfocitopenia moderada a grave, poderá despoletar LMF.

Inicialmente, o seu mecanismo de ação não estava totalmente esclarecido, mas pensava-se estar relacionado com a ativação do fator de transcrição do Nrf2 e com a regulação positiva dos genes antioxidantes em indivíduos doentes. [51] Mais recentemente veio a confirmar-se que efetivamente esta via está envolvida no mecanismo de ação do DMF.

O DMF atua de duas formas na EM, atua no sistema imunológico como imunossupressor, uma vez que reduz a contagem absoluta de linfócitos e reduz o estado inflamatório, como também tem efeitos diretamente no SNC. [52] Ao reduzir a contagem de linfócitos consequentemente irá reduzir o número de linfócitos TCD4 que são ativados e que penetram no SNC, funcionando como imunossupressor. Demonstrou também inibir a transcrição mediada pelo NF-kB e ativar a via do Nrf2 e ainda modular a produção de citocinas em determinadas células imunes, nomeadamente IL-1β, TNF-α e IL-6. [52] O DMF, ao funcionar como agonista do recetor do ácido hidroxicarboxílico, e ao ligar-se à niacina, reduz a neuroinflamação, provavelmente por inibição do NF-kB, o que justifica a redução da inflamação em doentes com Esclerose Múltipla. [53]

A maior depleção do número de linfócitos induzida pelo DMF ocorre com as células TCD8, embora também haja depleção de linfócitos TCD4 e, consequentemente, de linfócitos Th1 e Th17. Vários estudos científicos demonstram que os linfócitos TCD8 são mais suscetíveis à apoptose induzida pelo DMF *in vitro* que os linfócitos TCD4. Ocorre ainda um aumento de células anti-inflamatórias, nomeadamente linfócitos Th2 e linfócitos T reguladores. [52]

Um número elevado de células T de memória associado a um número reduzido de células naïve pode potenciar o desenvolvimento de EMSR e o DMF consegue inverter esta tendência ao aumentar as células naïve e diminuir as células T de memória. Adicionalmente, o DMF em contacto com células apresentadoras de antígeno, através da inibição da via do NF- κ B, inibe a diferenciação das células T naïve em linfócitos Th1 e promove um aumento discreto na quantidade células Th2, células essas que têm propriedades anti-inflamatórias. [52]

Quanto aos efeitos no SNC, consegue regular negativamente as moléculas que facilitam a entrada dos linfócitos Th1 no SNC, nomeadamente a E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1. [52]

DMF e o efeito neuroprotetor da via do Nrf2

Como referido anteriormente, o DMF é um ativador do fator de transcrição Nrf2, pelo que o seu efeito terapêutico se deve ao aumento da expressão de proteínas antioxidantes e/ou anti-inflamatórias. O mecanismo de ativação do Nrf2 pelo DMF está relacionado com a inativação da molécula Keap1, inibidora do Nrf2. Esta inativação deve-se ao estabelecimento de uma ligação covalente entre resíduos cisteína da Keap1 e o DMF, que apresenta propriedades eletrofílicas. Consequentemente, o Nrf2 é ativado, migra para o núcleo e induz a expressão de proteínas antioxidantes [56]. Em doenças neurodegenerativas, como a EM, AD e PD, a expressão do Nrf2 encontra-se diminuída pelo que um ativador do Nrf2 apresenta efeitos benéficos. Exemplos de moléculas com propriedades antioxidantes e/ou anti-inflamatórias reguladas pelo Nrf2 incluem:

- Heme-oxigenase 1 (HMOX1) que é antioxidante e que apresenta a capacidade de diminuir a expressão da citocina pró-inflamatória IL-12 e estimular as células T reguladoras (Treg) [55], benéficas na EM.

- Redução *in vitro* da expressão da sintase do óxido nítrico e das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , TNF- α e IL-6 na micróglia e da produção de citocinas pró-inflamatórias mediada por NF- κ B [55].

Todas as doenças neurodegenerativas previamente referidas apresentam como *hallmarks* neuroinflamação e stresse oxidativo, pelo que o DMF apresenta efeitos terapêuticos na AD, PD e EM.

Utilização do DMF na Doença de Alzheimer

Diversos autores defendem que na AD há diminuição da quantidade cerebral de NQO1²¹, e de HMOX1²², enquanto outros defendem que o Nrf2 está “bloqueado” no citosol e, por essa razão, há uma diminuição da expressão destes genes. [50] Segundo Dumont, M. et al. (2009) [57] a bardoxolona metilamida, um composto triterpenóide sintético, diminuiu a formação e deposição de aglomerados de β -amiloide e melhorou a memória em modelos animais de AD. Este composto, tal como o DMF, é um ativador do Nrf2, reforçando o potencial terapêutico de ativadores do Nrf2 na AD.

Segundo Buendia, I., et al. (2016) a sobreexpressão de Nrf2 *in vitro* confere proteção contra a neurotoxicidade induzida pela A β , justificada pelo facto de haver uma sobreexpressão dos genes-alvo Nrf2 e, conseqüentemente, uma diminuição do stress oxidativo. [58]

Noutro estudo realizado com ratos, induziu-se neurodegeneração, inflamação e stress oxidativo de forma a mimetizar a AD; posteriormente foi administrado DMF tendo havido melhoria no desempenho nos testes de memória espacial e diminuição da ativação da microglia, avaliada pela expressão de CD68²³ e pela produção reduzida de citocinas pró-inflamatórias, óxido nítrico e ROS. [59]

Adicionalmente, de acordo com Parodi et al. (2015), o DMF exerce efeito neuroprotetor direto nos terminais pré-sinápticos, regulando a libertação de glutamato e conseqüentemente a excitotoxicidade, e indiretamente a nível pós-sináptico, ao regular os astrócitos e a função microglial. O mesmo autor demonstrou, num estudo realizado em murganhos com EAE²⁴, que o efeito neuroprotetor do DMF é também exercido nos terminais pré-sinápticos, regulando a libertação de glutamato. O glutamato interage com os recetores presentes nos astrócitos e vai ativar uma sequência de eventos que conduzem à fosforilação e conseqüente ativação do Nrf2, que por sua vez vai promover a expressão de genes antioxidantes. [60]

²¹ NQO1 é o gene que codifica a proteína NAD(P)H:quinona desidrogenase-1, que reduz a quinona a hidroquinona e previne a redução de um eletrão nas quinonas, e conseqüentemente irá evitar a formação de radicais livres. [18] A expressão deste gene é controlada pela via do fator de transcrição Nrf2.

²² HMOX1 é o gene que codifica a proteína Heme-oxigenase 1, e a sua função é clivar o heme para produzir biliverdina durante o catabolismo do heme. [18] A expressão deste gene é controlada pela via do fator de transcrição Nrf2.

²³ O CD68 está presente nos macrófagos e microglia e quando apresenta níveis de expressão elevados é um indicador de que a microglia está ativa, aumentando o stress oxidativo e inflamação, que posteriormente conduzirá à neurodegeneração e distúrbios cognitivos. [59]

²⁴ A EAE é encefalomielite auto-imune experimental, que é um modelo experimental de esclerose múltipla.

Num estudo *in vitro*, células estimuladas com A β 42 foram incubadas com diferentes concentrações de DMF, tendo-se verificado que nas células tratadas com DMF ocorreu uma redução da morte celular induzida pelo A β 42, sendo que os melhores resultados foram obtidos com concentrações iguais ou inferiores a 30 μ M. Nas mesmas condições experimentais, a quantidade de TAU fosforilada foi substancialmente reduzida, relativamente a células não tratadas com DMF. Ao estimular as células com A β 42 a expressão do Nrf2 diminuiu, contudo, ao tratar as células com MMF (30 μ M) os níveis de Nrf2 aumentaram ligeiramente e com DMF (30 μ M) aumentaram substancialmente. Células estimuladas com A β 42 e tratadas com DMF (30 μ M) apresentaram valores menores de ROS comparativamente às não tratadas e quando tratadas com MMF (30 μ M) os níveis de ROS também diminuíram significativamente. Também o DMF e o MMF (ambos em concentrações de 30 μ M) reduziram a expressão de NF-kB nas células acima referidas, sendo o MMF, o mais eficaz na redução desta via de sinalização pro-inflamatória. Em culturas de células do hipocampo tratadas com A β 42, o DMF reduziu a percentagem de morte celular. [61]

De forma a corroborar que o DMF é um ativador da via do fator de transcrição do Nrf2, e está dependente deste para exercer o seu efeito terapêutico, realizou-se um estudo com células *knockout* para este fator, previamente induzidas com A β 42 e tratadas com DMF. Contudo, estas ficaram mais suscetíveis a processos inflamatórios, e sofreram um incremento na quantidade de ROS produzidas, bem como de TAU na forma fosforilada, sugerindo assim que na ausência do Nrf2 o DMF perde as suas propriedades anti-inflamatórias. [61]

Utilização do DMF na Doença de Parkinson

Pensa-se que o metabolismo da dopamina liberta ROS, o que provoca um aumento do stresse oxidativo nos neurónios dopaminérgicos, [58] pelo que na PD a principal localização do Nrf2 é na substância nigra. [49]

CAMPOLO, M. *et al.* (2017) [62] realizou um estudo com um modelo animal da PD, (foi administrada a murganhos a neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (MTTP) que induz perda neuronal na substância nigra *pars compacta*), de forma a avaliar o efeito terapêutico do DMF, nos diferentes mecanismos fisiopatológicos que estão envolvidos no desenvolvimento da PD. Demonstraram que:

- Após administração de 10mg/Kg e 30mg/kg de DMF ocorre uma redução das lesões provocadas pelo MPPT em 40% e 60% respetivamente.

- Para avaliar a bradicinesia e o impacto do DMF na redução da mesma, os murganhos foram submetidos ao *pole-test*, (Figura 7) e os investigadores envolvidos neste estudo cronometraram o tempo que os animais demoravam a completá-lo e quanto tempo demoravam a virar. Comparativamente ao grupo controlo, os murganhos aos quais foi administrado MPPT demoraram mais tempo a fazer o teste (73% de tempo a mais para completar, 65%, de tempo a mais para virar); após administração do DMF houve redução do tempo (reduziu em cerca de 45% para completar e 61% para virar), demonstrando assim uma redução da bradicinesia.

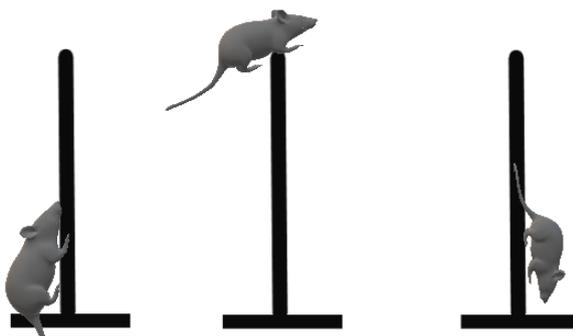


Figura 7 - *Pole test*, um dos testes utilizados para ver o impacto do DMF na bradicinesia, em estudos *in vivo* da doença de Parkinson.

- A PD pode estar associada a quantidades deficientes de tirosina hidroxilase²⁵, como tal, avaliou-se, com recurso a análise densitométrica, a quantidade de células com tirosina hidroxilase. Os resultados obtidos indicaram que na ausência do DMF haviam menos células com esta enzima, e que na sua presença a quantidade de células com tirosina hidroxilase aumentava, sendo este efeito dependente da dose.

- A α -sin pode induzir a formação de agregados neurotóxicos, que poderão existir sob a forma de monómeros ou de oligómeros, sendo estes a forma mais neurotóxica. Após a análise do mesencéfalo de murganhos, aos quais se induziu experimentalmente a PD, concluiu-se que a administração de DMF (30mg/kg) foi minimamente eficaz na redução dos monómeros, contudo ineficaz na diminuição dos oligómeros.

- Quanto ao stress oxidativo associado à PD, houve redução da expressão dos genes HMOX1 e Mn-superoxido dismutase. Contudo, houve um aumento de 30% na expressão do Mn-superoxido dismutase (Mn-SOD) nos animais sujeitos à administração de DMF (30mg/kg),

²⁵ Esta enzima catalisa a formação do precursor da dopamina.

relativamente ao grupo controlo, todavia, a expressão de HMOX1 só aumentou com a dose de 10mg/kg de DMF.

- Foi analisada a quantidade de nitrotirosina²⁶, e o stress oxidativo provocado por espécies nitrosadas. Com a administração do DMF ocorreu uma redução de nitrosamina, sendo esta redução dose-dependente.

- Também na redução da morte celular induzida por stress oxidativo, o DMF mostrou ser eficaz, pois ao aumentar a expressão de Nrf2 no mesencéfalo detetou-se redução da morte celular.

- Para avaliar a neuroinflamação, analisou-se a expressão do NF- κ B, I κ B- α , Il-1 β e ciclooxigenase-2 (COX-2). O DMF, na concentração de 30mg/kg, reduziu a ligação do NF- κ B ao DNA, manteve a atividade do I κ B- α no citosol, diminuiu significativamente a expressão de Il-1 β (cerca de 60%), bloqueou a expressão da COX-2 (cerca de 71%) e a ativação da microglia foi reduzida (a expressão de CD11 β e Iba-1 diminuiu 77% e 84% respetivamente). [62]

Os mesmos autores realizaram estudos *in vitro* com células previamente tratadas com MPPT e DMF (30 μ M) e os resultados foram os seguintes:

- Avaliaram a expressão de NO sintase e de Mn-SOD, verificando-se que quando as células foram expostas ao MPPT, a expressão de NO sintase quadruplicou e após tratamento com DMF diminuiu cerca de 84%. Por sua vez, a expressão da Mn-SOD, que tinha sido reduzida em 85% quando as células foram expostas ao MPPT, foi recuperada.

- Ao adicionarem às culturas celulares um antagonista do Nrf2, o DMF perdeu o efeito neuroprotetor relativamente à diminuição do stress oxidativo, dado que a expressão da NO sintase triplicou e a expressão da Mn-SOD diminuiu. [62]

²⁶ A nitrotirosina está relacionada com a produção de óxido nítrico (NO), processos inflamatórios e danos celulares.

Considerações Finais

Neste momento o Fumarato de Dimetilo é a única molécula aprovada para EM, capaz de ativar a via do fator de transcrição Nrf2, tal como demonstrado ao longo desta revisão. Dada a grande quantidade de genes que regula, desde genes envolvidos no metabolismo do colesterol, na proteostase, homeostase redox, metabolismo de xenobióticos, do ferro e dos hidratos de carbono, na β -oxidação dos lípidos, lipogénese, lipólise, síntese de colesterol, regeneração de tecidos, autofagia e reparação do DNA, a modulação desta via sinalizadora apresenta um potencial enorme na área da Biomedicina.

A utilização do DMF foi apenas aprovada para o tratamento da EMSR, mas tal como referido anteriormente, a EM, a AD e a PD apresentam *hallmarks* comuns, como a neuroinflamação e o stresse oxidativo. Dada a relevância do fator de transcrição Nrf2 nestas 3 patologias, alguns autores testaram, quer *in vitro*, quer *in vivo*, a eficácia do DMF na AD e PD, e o impacto deste nos diferentes mecanismos fisiopatológicos, nomeadamente na fosforilação da TAU, na formação de aglomerados neurotóxicos de α -sin, e ainda em mecanismos fisiopatológicos mais gerais e envolvidos em ambas as patologias, como o stresse oxidativo, morte celular e neuroinflamação. Os resultados obtidos nestes estudos pre-clínicos são promissores e suportam o potencial benefício terapêutico do DMF em AD e PD, sendo necessários ensaios clínicos para confirmar o *repurposing* deste fármaco noutras doenças neurodegenerativas.

Referências Bibliográficas

- [1.] SÁ, J. – Doenças Desmielinizantes do Sistema Nervoso Central, In Ferro, J.; Pimentel, J. Neurologia Fundamental – Princípios, diagnóstico e tratamento, 2ª Edição Lisboa: Lidel: Edições Técnica, Lda., 2013, ISBN: 978-972-757-858-0 p 191-195
- [2.] LUBLIN, F. REINGOLD, S., COHEN, J., CUTTER, G., SØRENSEN, P., THOMPSON, A., WOLINSKY, J., BALCER, L., BANWELL, B., BARKHOF, F. BEBO, B., CALABRESI, P., CLANET, M., COMI, G., FOX, R., FREEDMAN, M., GOODMAN, A., INGLESE, M., KAPPOS, L., KIESEIER, B., LINCOLN, J., LUBETZKI, C., MILLER, A., MONTALBAN, X., O'CONNOR, P., PETKAU, J., POZZILLI, C., RUDICK, R., SORMANI, M., STÜVE, O., WAUBANT, E., POLMAN, C. - VIEWS & REVIEWS Defining the clinical course of multiple sclerosis, The 2013 revisions - Neurology 83 (2014) 278-286
- [3.] FRISCHER J., BRAMOW, S., DAL-BIANCO, A., LUCCHINETTI, C., RAUSCHKA, H., SCHMIDBAUER, M., LAURSEN H., SORENSEN, P., LASSMANN, H. - The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains - journal of neurology brain (2009) 132; 1175-1189
- [4.] MEUTH, S., HERRMANN, A., SIMON, O., SIFFRIN, V., MELZER N., BITTNER, S., MEUTH, P., LANGER, H., HALLERMANN, S., BOLDAKOWA, N., HERZ, J., MUNSCH, T., LANDGRAF, P., AKTAS, O., HECKMANN, M., LESSMANN, V., BUDDE, T., KIESEIER, B., ZIPP, F., WIENDL, H. - Cytotoxic CD8 T Cell–Neuron Interactions: Perforin-Dependent Electrical Silencing Precedes But Is Not Causally Linked to Neuronal Cell Death - The Journal of Neuroscience, (2009) 29(49): 15397-15409
- [5.] BARNETT, M., PRINEAS, J. - Relapsing and remitting multiple sclerosis: Pathology of the newly forming lesion - Ann Neurol (2004) 55: 458-468
- [6.] KASSMANN, C., LAPPE-SIEFKE, C., BAES, M., BRÜGGER, B., MILDNER, A., WERNER, H., NATT, O., MICHAELIS, T., PRINZ, M., FRAHM J., NAVE, K. - Axonal loss and neuroinflammation caused by peroxisome-deficient oligodendrocytes - Nature Genetics Volume 39 n°8 (2007) 969-976
- [7.] DIAZ, G. HUPPERTS, R., FRAUSSEN, J., SOMERS, V., - Dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis: Recent advances in clinical and immunological studies - Autoimmunity Reviews (2018) - doi:10.1016/j.autrev.2018.07.001
- [8.] MCFARLAND, H. F., MARTIN, R. -Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity - Nature Immunology Volume 8 N° 9 (2007) 913 – 919
- [9.] WITTE, M., BØ, L., RODENBURG, R., BELIEN, J., MUSTERS, R., HAZES, T., WINTJES, L., SMEITINK, J., GEURTS, J., VRIES, H., VAN DER VALK P., HORSSSEN, J. – Enhanced number

- and activity of mitochondria in multiple sclerosis lesions - Journal of Pathology (2009) 219: 193-204
- [10.] COMISSÃO NACIONAL DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA - nº 4.1 Utilização de fármacos para o tratamento da esclerose múltipla disponível [Acedido a 26 de Junho de 2020]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/alertas-de-seguranca/-/journal_content/56_INSTANCE_0000/15786/1209567?p_p_state=pop_up&_56_INSTANCE_0000_page=1&_56_INSTANCE_0000_viewMode=print
- [11.] SANOFI-AVENTIS GROUPE – Teriflunomida - Resumo das características do medicamento [Acedido a 25 de junho de 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_pt.pdf
- [12.] BIOGEN NETHERLANDS B.V. – Interferão- β 1-a - Resumo das características do medicamento [Acedido a 26 de junho de 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_pt.pdf
- [13.] TEVA PHARMACEUTICALS LTD., - Acetato de Glatirâmero - Resumo das características do medicamento [Acedido a 26 de junho de 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [14.] JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.- Cladribina - Resumo das características do medicamento [Acedido a 25 de junho de 2020]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [15.] BIOGEN NETHERLANDS B.V. – Natalizumab - Resumo das características do medicamento [Acedido a 25 de junho de 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_pt.pdf
- [16.] NOVARTIS EUROPHARM LIMITED – Fingolimod - Resumo das características do medicamento: [Acedido a 25 de junho de 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_pt.pdf
- [17.] BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG – Alemtuzumab - Resumo das características do medicamento [Acedido a 25 de junho de 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-eparproduct-information_pt.pdf
- [18.] MENDONÇA, A., VERDELHO, A. – Declínio Cognitivo e Demência- In Ferro, J.; Pimentel, J. Neurologia Fundamental – Princípios, diagnóstico e tratamento, 2ª Edição Lisboa: Lidel: Edições Técnica, Lda., (2013), ISBN: 978-972-757-858-0 p 207-213

- [19.] MASTERS, C., BATEMAN, R., BLENNOW, K., SPERLING, RA., CUMMINGS, J. – Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 15056 (2015) 1-18
- [20.] MORRISON, A. S., LYKETSOS, C. - The Pathophysiology of Alzheimer's Disease And Directions In Treatment - *Advanced studies in nursing vol.3 n°8* (2009) 256-270
- [21.] LAFERLA, F., GREEN, K., ODDO, S. – Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 8 (2007) 499-509
- [22.] RIEDEL, B., C., THOMPSON P., M., BRINTON R., D.,- Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's Disease – B.C. Riedel et al. / *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 160 (2016) 134-147
- [23.] XU, Q., BERNARDO, A., WALKER, D., KANEGAWA T., MAHLEY, R., W., HUANG, Y. - Profile and regulation of apolipoprotein E (ApoE) expression in the CNS in mice with targeting of green fluorescent protein gene to the ApoE locus, *J. Neurosci*. 26 (2006) 4985-4994
- [24.] FRYER, J., SIMMONS, K., PARSADANIAN, M., BALES, K, PAUL, S., SULLIVAN, P., HOLTZMAN, D. - Human apolipoprotein E4 alters the amyloid 40:42 ratio and promotes the formation of cerebral amyloid angiopathy in an amyloid precursor protein transgenic model. (2005) *J Neurosci* 25:2803-2810
- [25.] GOLDBERG, C., HYDE, T., CHEN, S., DRESES-WERRINGLOER U., HERMAN, M., KLEINMAN, J., DAVIES, P., GOLDBERG, T. - Molecular signatures in post-mortem brain tissue of younger individuals at high risk for Alzheimer's disease as based on APOE genotype - *Mol Psychiatry*. (2011), 16(8): 836-847
- [26.] HANE, F., ROBINSON, M., LEE, B., BAI, O., LEONENKO, Z., ALBERT, M., - Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment - *Journal of Alzheimer's Disease* 57 (2017) 645-665
- [27.] LABORATÓRIOS PFIZER, LDA – Donepezilo - Resumo das características do medicamento [Acedido a 3 de julho de 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [28.] JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA – Galantamina - Resumo das características do medicamento [Acedido a 3 de julho de 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [29.] NOVARTIS EUROPHARM LIMITED – Rivastigmina - Resumo das características do medicamento [Acedido a 3 de julho de 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exelon-epar-product-information_pt.pdf

- [30.] H. LUNDBECK A/S – Memantina - Resumo das características do medicamento [Acedido a 3 de julho de 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebixa-epar-product-information_pt.pdf
- [31.] CAPRIOTTI, T., TERZAKIS, K., - Parkinson Disease- Home Healthcare Now: (2016) - Volume 34 - Issue 6 - p 300-307
- [32.] OLANOW, C., STERN, M., SETHI, K. - The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009) *Neurology*, 72(21 Suppl. 4), S1-S136
- [33.] FERREIRA, J., ROSA, M., COELHO, M., - Doenças do movimento - In Ferro, J.; Pimentel, J. *Neurologia Fundamental – Princípios, diagnóstico e tratamento*, 2ª Edição Lisboa: Lidel: Edições Técnica, Lda., 2013, ISBN: 978-972-757-858-0 p 162-172
- [34.] KALIA, L., LANG, A., - Evolving basic, pathological and clinical concepts in PD -*Nature Reviews Neurology* 12, p 65-66 (2016)
- [35.] O'HARA, D. M., KALIA, S. K. & KALIA, L. V. Emerging disease-modifying strategies targeting α -synuclein for the treatment of Parkinson's disease. *British Journal of Pharmacology* 175, (2018) 3080-3089
- [36.] ROCHA, E., MIRANDA, B., SANDERS, L., - Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease *Neurobiology of Disease* 109 (2018) 249-257
- [37.] BRUNDIN, P., DAVE, K. D. & KORDOWER, J. H. Therapeutic approaches to target alpha synuclein pathology. *Experimental Neurology* 298, (2017) 225-235
- [38.] DEVI, L., RAGHAVENDRAN, V., PRABHU, B., AVADHANI N., ANANDATHEERTHAVARADA, H., - Mitochondrial Import and Accumulation of α -Synuclein Impair Complex I in Human Dopaminergic Neuronal Cultures and Parkinson Disease *Brain* - (2008) *J. Biol. Chem.* 283, 9089-9100
- [39.] DI MAIO, R., BARRETT, P., HOFFMAN, E., BARRETT, C., ZHARIKOV, A., BORAH, A., HU, X., MCCOY, J., CHU, T., BURTON, E., HASTINGS, T., GREENAMYRE, J. - α -Synuclein binds TOM20 and inhibits mitochondrial protein import in Parkinson's disease- *Sci Transl Med.* (2016) doi: 10.1126/scitranslmed.aaf3634
- [40.] RYAN, B., HOEK, S., EDWARD, F., MARTINS, R. – Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: from familial to sporadic disease - *Trends in Biochemical Sciences* (2015), Vol.40, °.4
- [41.] GRIMES, D., FITZPATRICK, M., GORDON J., MIYASAKI, J., EDWARD, F., SCHLOSSMACHER, M., SUCHOWERSKY, O., RAJPUT, A., LAFONTAINE, A., MESTRE T., APPEL-CRESSWELL, S., KALIA, S., SCHOFFER, K., ZUROWSKI, M.,

- POSTUMA, R., UDOW, S., FOX S., BARBEAU, P., HUTTON, B. - Canadian guideline for Parkinson disease - CMAJ (2019) 989-1004
- [42.] TARAKAD, A., JANKOVIC, J. - Diagnosis and Management of Parkinson's Disease- Seminars in Neurology Vol. 37 No. 2/ (2017) 118-126
- [43.] MERCK SHARP & DOHME, LDA. – Levodopa + Carbidopa - Resumo das características do medicamento [Acedido a 6 de julho de 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [44.] KRKA, d.d. – Pramipexol - Resumo das características do medicamento [Acedido a 6 de julho de 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oprymea-epar-product-information_pt.pdf
- [45.] BEECHAM PORTUGUESA, PRODUTOS FARMACÊUTICOS E QUÍMICOS, LDA- Ropinirol - Resumo das características do medicamento [Acedido a 6 de julho de 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [46.] TEVA B.V. – Rasagilina - Resumo das características do medicamento [Acedido a 6 de julho de 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/azilect-epar-product-information_pt.pdf
- [47.] TEBAY, L., ROBERTSON, H, DURANT, S., VITALE, S., PENNING, T., DINKOVA-KOSTOVA A., HAYES, J. - Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease. Free Radic. Biol. Med. (2015) 88:108-46
- [48.] ZHANG, H., DAVIES, K. J., FORMAN, H. J. – Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging. FreeRadic. Biol. Med (2015)
- [49.] DODSON, M., ROJO DE LA VEGA, M., CHOLANIANS A., SCHMIDLIN C., CHAPMAN, E., ZHANG, D. - Modulating NRF2 in Disease: Timing Is Everything - Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. (2019) h6 59:555–75.
- [50.] JOHNSON DA, JOHNSON JA. - Nrf2—a therapeutic target for the treatment of neurodegenerative diseases. Free Radic. Biol. Med. (2015) 88:253–67
- [51.] BIOGEN NETHERLANDS B.V. - Fumarato de Dimetilo - Resumo das características do medicamento [Acedido a 27 de junho de 2020]. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_pt.pdf
- [52.] MILLS, E., OGRODNIK, M., PLAVE, A., MAO-DRAAYER, Y. - Emerging Understanding of the Mechanism of Action for Dimethyl Fumarate in the Treatment of Multiple Sclerosis. (2018) Front. Neurol. 9:5. doi: 10.3389/fneur.2018.00005.

- [53.] MCGUIRE, V., DIEZ T., EMMERICH, C., STRICKSON, S., RITORTO, M., SUTAVANI, R., WEIB, A., HOUSLAY K., KNEBEL A., MEAKIN P., PHAIR, I., ASHFORD, M., TROST, M., ARTHUR, J. - Dimethyl fumarate blocks proinflammatory cytokine production via inhibition of TLR induced M1 and K63 ubiquitin chain formation - *Scientific Reports* | (2016) 6:31159 | DOI: 10.1038/srep31159
- [54.] SUN, L., SHI, T., QIAO, H., JIANG X., JIANG H., KRISANSSEN G., SUN X. - Hepatic Overexpression of Heme oxygenase-I Improves Liver Allograft Survival by Expanding T Regulatory Cells – (2011) DOI: 10.1016/j.jss.2010.11.917
- [55.] WILMS H, SIEVERS J, RICKERT U, ROSTAMI-YAZDI M, MROWIETZ U, LUCIUS R. - Dimethylfumarate inhibits microglial and astrocytic inflammation by suppressing the synthesis of nitric oxide, IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 in an in-vitro model of brain inflammation. *J Neuroinflammation* (2010) 7:30. doi:10.1186/1742-2094-7-30
- [56.] WILSON, A., KERNS, J., CALLAHAN, J., MOODY, C., - Keap Calm, and Carry on Covalently - *J. Med. Chem* (2013) dx.doi.org/10.1021/jm400224q.
- [57.] DUMONT M, WILLE E, CALINGASAN NY, TAMPELLINI D, WILLIAMS C, ET AL. - Triterpenoid CDDOmethylamide improves memory and decreases amyloid plaques in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 109:502-12 2009
- [58.] BUENDIA, I., MICHALSKA, P., NAVARRO, E., GAMEIRO, I., EGEEA, J., LEÓN R. – Nrf2-ARE pathway: An emerging target against oxidative stress and neuroinflammation in neurodegenerative diseases- *Pharmacology & Therapeutics* 157 (2016) 84-104
- [59.] MAJKUTEWICZ, I., KUROWSKA, E., PODLACHA, M., MYS'LIN' SKA, D., GREMBECKA, B., RUCIN' SKI, J., PIERZYNOWSKA, K., WRONA, D. - Age-dependent effects of dimethyl fumarate on cognitive and neuropathological features in the streptozotocin-induced rat model of Alzheimer's disease - *Brain Research* 1686 (2018) 19-33
- [60.] PARODI, B., ROSSI, S., MORANDO, S., CORDANE, C., BRAGONI, A., MOTTA, C., USAI, C., WIPKE, B. T., SCANNEVIN, R.H., MANCARDI, G., CENTONZE, D., DE ROSBO, N.C., UCCELLI, A. - Fumarates modulate microglia activation through a novel HCAR2 signaling pathway and rescue synaptic dysregulation in inflamed CNS - *Acta Neuropathol* (2015) 130, 279-295
- [61.] CAMPOLO, M., CASILI G., LANZA, M., FILIPPONE, A., PATERNITI, I., CUZZOCREA, S., ESPOSITO, E. - Multiple mechanisms of dimethyl fumarate in amyloid b-induced

neurotoxicity in human neuronal cells - J. Cell. Mol. Med. Vol 22, N° 2, (2018) p. 1081-1094

[62.] CAMPOLO, M., CASILI G. BIUNDO, F., CUPRI, R., CORDARO, M., CUZZOCREA, S., ESPOSITO, E. - The Neuroprotective Effect of Dimethyl Fumarate in an MPTP-Mouse Model of Parkinson's Disease: Involvement of Reactive Oxygen Species/Nuclear Factor- κ B/Nuclear Transcription Factor Related to NF-E2 - Antioxidants & Redox Signaling Volume 27, Number 8, (2017) DOI: 10.1089/ars.2016.6800