



1 2 9 0

UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Jéssica Fátima Freitas Fernandes

Relatórios de estágio e Monografia intitulada “Terapia antioxidante na Lesão Cerebral Traumática” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Capitolina Maria de Figueiredo Fernandes Pinho, da Dra. Alda Maria Santana da Rocha e da Professora Doutora Teresa Carmo Pimenta Dinis Silva apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Jéssica Fátima Freitas Fernandes

Relatórios de estágio e Monografia intitulada “Terapia antioxidante na Lesão Cerebral Traumática” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Capitolina Maria de Figueiredo Fernandes Pinho, da Dra. Alda Maria Santana da Rocha e da Professora Doutora Teresa Carmo Pimenta Dinis Silva apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2020

Eu, Jéssica Fátima Freitas Fernandes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015228992, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Terapia Antioxidante na Lesão Cerebral Traumática” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 23 de outubro de 2020.

Jéssica Fátima Freitas Fernandes

(Jéssica Fátima Freitas Fernandes)

AGRADECIMENTOS

Durante toda a minha vida, sempre me foi transmitida a importância de agradecer. Por isso mesmo, findos estes 5 anos de curso, devo um OBRIGADA a todos os que contribuíram de alguma forma para a minha maior conquista.

À Faculdade de Farmácia e a todos os docentes, por todos os saberes transmitidos e por nunca me deixarem duvidar de que esta foi a escolha certa.

À Professora Doutora Teresa Dinis Silva pela orientação e pela ajuda prestada durante a realização desta monografia.

À equipa da Farmácia Figueiredo, por me fazer sentir sempre parte dela e por me demonstrar o tipo de profissional que quero ser. Obrigada por toda a simpatia e disponibilidade.

À equipa da Farmácia Moura, por me ter acolhido tão bem numa altura difícil e por evidenciar a importância do farmacêutico na sociedade. Obrigada por toda a confiança e incentivo.

Às pessoas mais importantes da minha vida, Pais, Manos António e Ricardo e meus pequeninos Letícia e Lourenço, o agradecimento mais especial. Obrigada por todo o amor e carinho e por terem estado sempre disponíveis em todos os momentos para me apoiar. Em particular a vocês Mãe e Pai, por terem feito de mim o que sou hoje e por me terem dado sempre força para acreditar e lutar pelos meus objetivos. Reconheço todos os esforços para chegarmos até aqui e, por tudo isso, vou estar-vos eternamente grata. Isto não é só a realização do meu sonho. Será sempre o NOSSO!

À minha restante família, em particular à minha madrinha e às minhas cunhadas, por nunca me terem deixado sentir sozinha e pelo apoio e confiança que sempre me transmitiram.

Ao Filipe, por ter sido a companhia mais presente nestes anos. Obrigada por acreditares sempre no meu potencial e por seres sempre o meu porto seguro.

Às amigas de uma vida, que mesmo longe estiveram sempre perto e que puxaram sempre pelo melhor de mim. Em especial a ti Diana que viveste comigo toda esta aventura mesmo a quilómetros de distância.

Às amigas de Coimbra, Joana, Beatriz, Precatado, Liberal, Cristina, Lara, Rita e Sara, por todo o apoio ao longo do nosso percurso académico e por terem vivido comigo as melhores histórias que o tornaram tão especial. Levo-vos para sempre no meu coração.

Por último, a Coimbra, por toda a bagagem que daqui levo. Agora sei que não é só o teu sol que faz de ti diferente do resto do mundo!

Um obrigada!

ÍNDICE

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução	8
2. Análise SWOT	9
A. Farmácia Figueiredo	9
1. Pontos Fortes	10
1.1 Equipa Técnica	10
1.2 Plano de estágio	11
1.3 Diversidade de utentes.....	12
1.4 Metodologia <i>Kaizen</i>	12
1.5 Preparação individualizada da medicação.....	13
1.6 Programa de troca de seringas.....	13
1.7 Aromaterapia.....	14
2. Pontos Fracos	14
2.1 Inexperiência no atendimento	14
2.2 Prescrição por Denominação Comum Internacional.....	14
2.3 Interpretação de receitas manuais.....	15
3. Oportunidades	15
3.1 Formações.....	15
3.2 Colaboração com a Cáritas Diocesana de Coimbra	16
3.3 Participação em campanhas de <i>Marketing</i>	17
4. Ameaças	17
4.1 Medicamentos esgotados e rateados	17
4.2 COVID-19.....	18
B. Farmácia Moura	19
1. Pontos Fortes	20
1.1 Equipa Técnica.....	20
1.2 Plano de estágio	20
1.3 Confiança e Autonomia.....	21
1.4 Preparação de medicamentos manipulados.....	21
1.5 Gestão de lineares e gôndolas.....	22
1.6 Variabilidade de produtos.....	22
1.7 Dispensa de medicação para lares e instituições.....	23
2. Pontos Fracos	23
2.1 Aconselhamento farmacêutico	23
2.2 Regimes de comparticipação.....	24
3. Oportunidades	24
3.1 Serviços farmacêuticos diferenciados	24
4. Ameaças	25
4.1 Gestão de reservas	25
4.2 Limitação na dispensa de embalagens	26
3. Caso Prático	27
4. Considerações Finais	28
5. Referências Bibliográficas	29

6. Anexos	30
MONOGRAFIA "Terapia Antioxidante na Lesão Cerebral Traumática"	
Lista de Abreviaturas	34
Resumo	35
Abstract	36
1. Introdução	37
2. Lesão Cerebral Traumática	38
2.1 Definição e Principais causas.....	38
2.2 Classificação	38
2.3 Consequências.....	40
2.4 Fisiopatologia	41
2.4.1 Edema cerebral.....	41
2.4.2 Aumento da pressão intracraniana e diminuição do fluxo sanguíneo cerebral....	42
2.4.3 Excitotoxicidade induzida pelo glutamato.....	43
2.4.4 Neuroinflamação.....	45
2.4.5 Disfunção mitocondrial	46
2.4.6 Stresse oxidativo/ Dano oxidativo.....	48
2.4.6.1 Importância do Ferro na produção de espécies reativas	48
2.4.6.2 Espécies Reativas de Oxigênio	49
A. Radical Superóxido, Peróxido de Hidrogênio e Radical Hidroperóxilo.....	49
B. Radical Hidroxilo.....	50
2.4.6.3 Espécies Reativas de Azoto	51
A. Peroxinitrito.....	51
2.4.6.4 Peroxidação Lipídica.....	51
3. Terapia Antioxidante na Lesão Cerebral Traumática	52
3.1 Enquadramento	52
3.2 Terapia Antioxidante	53
3.2.1 Melatonina.....	54
3.2.2 Vitamina C.....	54
3.2.3 Vitamina E (α -tocoferol)	55
3.2.4 Coenzima Q10 e Ubiquinol.....	56
3.2.5 PEG-SOD	56
3.2.6 Flavonóides	57
3.2.6.1 Resveratrol	57
3.2.7 Tempol.....	57
3.2.8 Tirilazad	58
3.2.9 U-83836E.....	58
3.2.10 Antioxidantes direcionados à mitocôndria.....	59
4. Considerações Finais e Perspetivas Futuras	60
5. Referências Bibliográficas	62



farmácia
figueiredo



RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Figueiredo | Farmácia Moura

Lista de Abreviaturas

DCI - Denominação Comum Internacional

FF - Farmácia Figueiredo

FM - Farmácia Moura

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

SWOT - *Strengths, Weakness, Opportunities and Threats*

I. Introdução

O papel do farmacêutico foi evoluindo aos olhos da sociedade, particularmente, na farmácia comunitária, que se apresenta, muitas vezes, como a primeira escolha no que diz respeito à obtenção de uma opinião profissional para questões ou cuidados de saúde.

Deste modo, as funções do farmacêutico comunitário vão muito além de “dispensar medicamentos” ou “aviar receitas”. Como agente promotor de saúde pública, o farmacêutico comunitário possui responsabilidade pelo aconselhamento em várias áreas, pela promoção de adesão à terapêutica, pelo acompanhamento farmacoterapêutico e pelo uso racional do medicamento, tendo sempre em conta a ética e a deontologia profissional.

Segundo a Diretiva 2013/55/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013, para obtenção do título de formação de Farmacêutico é obrigatório a realização de Estágio Curricular, enquadrado no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), com duração mínima de 6 meses. ^[1]

O objetivo do desenvolvimento do estágio curricular baseia-se na adequação que deve existir entre os conteúdos programáticos abordados nas unidades curriculares lecionadas durante o MICF com a vertente prática profissional. Este pode ser realizado somente em farmácia comunitária ou então pode ser complementado com outro estágio realizado em farmácia hospitalar ou em indústria farmacêutica, ou ambos. No meu caso, o estágio curricular foi realizado na totalidade em farmácia comunitária, mas em duas farmácias diferentes: Farmácia Figueiredo e Farmácia Moura.

Iniciei o meu estágio na Farmácia Figueiredo em janeiro do presente ano e terminei em março, devido à declaração do Estado de Emergência face à pandemia instalada pela COVID-19. Ainda que depois do confinamento me tenha sido dada a oportunidade de voltar, decidi que o melhor seria procurar outra farmácia perto da minha área de residência para concluir o meu estágio. O plano inicial seria ainda realizar estágio em farmácia hospitalar, mas, pelo mesmo motivo, decidi optar pela realização do estágio curricular apenas em farmácia comunitária. É neste sentido que surge a Farmácia Moura, que me acolheu numa altura difícil, nos fins de maio, e me permitiu concluir, em agosto, esta etapa curricular imprescindível para o meu futuro profissional.

Neste relatório, realizado sob a forma de análise *SWOT*, pretendo descrever os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e as ameaças encontrados no decorrer das atividades desempenhadas durante o período do meu estágio curricular.

2. Análise SWOT

A análise *SWOT* consiste numa análise cujo objetivo é avaliar o ambiente interno e externo de uma organização, de modo a formular estratégias com a finalidade de otimizar o seu desempenho. O termo *SWOT* é o acrónimo de *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças). [2]

Deste modo, este método permite identificar, em simultâneo, os fatores internos, que dependem unicamente da organização (pontos fortes e pontos fracos), e os fatores externos, que ultrapassam o controlo da organização (oportunidades e ameaças) e pode ser adaptado a vários contextos. [2]

Neste sentido, recorro à análise *SWOT* para avaliar o meu estágio curricular realizado em farmácia comunitária na Farmácia Figueiredo e na Farmácia Moura.

A. Farmácia Figueiredo

A Farmácia Figueiredo (FF) localiza-se numa zona histórica da Baixa de Coimbra, na Rua da Sofia n.º 107-109 e encontra-se ao serviço da população desde o ano de 1928.

A equipa jovem de seis profissionais que compõe a FF é considerada pelos seus utentes o ponto forte desta farmácia, sobretudo pela sua simpatia, disponibilidade e vontade de melhorar dia após dia.

Apesar da longevidade, esta farmácia possui um espaço moderno e acolhedor com 5 pisos, todos eles com funções distintas e bem definidas.

O piso -1 funciona como *back office* e corresponde ao local onde se realizam todas as atividades de receção e armazenamento de medicamentos. Neste piso ocorre a gestão de *stocks* e encomendas, a gestão de trocas e devoluções e a gestão das dívidas aos utentes. Possui ainda um espaço destinado à preparação de medicamentos extemporâneos e um pequeno armazém.

O piso 0 corresponde ao local onde é realizado o atendimento ao público, composto por 4 balcões de atendimento. Neste espaço encontram-se os produtos passíveis de serem expostos, nomeadamente diferentes gamas de produtos de dermocosmética ao dispor do utente e atrás dos balcões de atendimento os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), medicamentos homeopáticos e fitoterápicos e produtos de ortopedia, aromoterapia, uso veterinário e higiene oral. Também por trás do balcão encontram-se,

guardados em gavetas, os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) de maior rotatividade.

O piso 1 funciona como o gabinete de apoio ao utente e é o local onde se presta o serviço de medição da tensão arterial e se realizam determinações bioquímicas a partir de testes rápidos ao sangue que permitem o despiste e a monitorização de doenças como a diabetes e as dislipidémias. Neste espaço estão também expostos os excedentes dos produtos passíveis de exposição, bem como outros produtos que por motivos de *marketing* já não fazem sentido estarem expostos no piso 0.

O piso 2 é composto por dois gabinetes, onde ocorrem consultas de podologia e de nutrição realizadas por profissionais que colaboram com a FF e por uma casa de banho disponível ao público. Estes gabinetes podem ainda ser utilizados para outras circunstâncias se necessário, nomeadamente rastreios ou ações de dermocosmética.

O piso 3 onde se situa o gabinete da direção técnica e o laboratório também utilizado para a preparação individualizada de medicação. É neste piso que se encontra o servidor e onde existe ainda outra casa de banho e uma zona de refeições.

O horário de funcionamento da Farmácia Figueiredo é de segunda a sexta das 8:30h às 19:00h e ao sábado das 9:00h às 13:00h.

I. Pontos Fortes

I.1 Equipa Técnica

A Farmácia Figueiredo dispõe de uma equipa jovem, qualificada e dinâmica, liderada pela proprietária e diretora técnica Dra. Capitolina Pinho que acompanha de perto o funcionamento e a gestão da farmácia com extrema dedicação e profissionalismo. Esta equipa prima pela simpatia e boa disposição e tem sempre em conta o bem-estar e a satisfação do utente.

O bom ambiente de trabalho que se faz sentir na FF e a interajuda que existe para solucionar e superar problemas que possam surgir foram fulcrais para a minha adaptação.

O facto de cada membro da equipa possuir tarefas e responsabilidades bem definidas permitiu que no caso de dúvidas soubesse a quem me devia dirigir, além de que, sendo uma equipa jovem, o seu relacionamento com o estagiário é facilitado.

Todos estes aspetos garantiram que qualquer dificuldade que surgiu ao longo do meu estágio fosse colmatada, bem como permitiram a transmissão de conhecimentos e experiências importantes para a minha aprendizagem e evolução.

1.2 Plano de estágio

A Farmácia Figueiredo segue um plano de estágio que permite uma adaptação ao funcionamento da farmácia e uma crescente evolução e independência nas tarefas realizadas pelo estagiário a partir daí. Inicia-se pela disponibilização de um manual interno que explica a abordagem que deve ser utilizada no atendimento ao público na FF e de vários documentos que dão a conhecer as marcas parceiras em quem a farmácia acredita e, como tal, com que trabalha.

Numa fase inicial do estágio, foi-me explicado o processo envolvido na receção de encomendas e na gestão de produtos que me permitiu familiarizar com os medicamentos e outros produtos disponibilizados ao balcão e o seu respetivo local de armazenamento e/ou de exposição. Foi também nesta fase que tive o primeiro contacto, em contexto profissional, com o Sifarma 2000[®] e tive oportunidade de conhecer as várias operações que este programa permite executar. Paralelamente, tive a possibilidade de realizar o controlo dos prazos de validade e de auxiliar a farmacêutica responsável na preparação da medicação individualizada e perceber como todo o processo se desenvolve. Todas estas tarefas foram cruciais para conhecer o modo de funcionamento da FF e para ganhar gradualmente confiança e responsabilidade, essenciais para as fases posteriores do estágio.

A fase seguinte consistiu na observação de atendimentos realizados pela equipa da FF, que me serviram de exemplo e me permitiram reunir muita informação, sobretudo no que diz respeito ao modo de funcionamento do Sifarma 2000[®] no momento do atendimento. Esta observação foi também importante no sentido em que me fez perceber de uma forma mais realista o grau de proximidade que existe com o público, a forma como devemos estar perante o utente e a forma como devemos agir de acordo com as diversas situações que vão surgindo.

Algum tempo depois, comecei a realizar alguns atendimentos sob orientação de algum membro da equipa e foi nesta fase que senti uma maior evolução. De notar a importância da disponibilidade de toda a equipa para esclarecimento de dúvidas e para a resolução de qualquer problema que pudesse surgir ao longo do atendimento, que foram essenciais para a evolução constante das minhas capacidades.

Na última fase do estágio, assim que a Farmácia Figueiredo assume que estão reunidas as condições necessárias, é dada a oportunidade ao estagiário de realizar de forma mais

autónoma o atendimento. Contudo, e infelizmente, não pude experimentar esta fase tão importante na FF, devido à COVID-19 que me obrigou a repensar a minha vida pessoal e a procurar outra farmácia para a conclusão do estágio.

1.3 Diversidade de utentes

O facto de a Farmácia Figueiredo ser uma farmácia antiga e com história, confere-lhe a credibilidade e o profissionalismo que transmitem confiança aos seus utentes e permitem a sua fidelização e acompanhamento contínuo.

Por outro lado, a localização numa zona histórica de Coimbra, com consultórios médicos privados, associações e vários locais de comércio tradicional nas suas imediações, torna a FF uma farmácia de proximidade e permite uma elevada afluência de pessoas, incluindo turistas, que lá se dirigem ocasionalmente.

Esta diversidade de utentes da FF permitiu-me o contacto com vários tipos de atendimento que se revelou importante para a obtenção de conhecimento e sensibilidade necessária para cada tipo de abordagem.

1.4 Metodologia Kaizen

Kaizen é uma palavra de origem japonesa que resulta das palavras *Kai* que significa “mudar” e *Zen* que significa “melhor”.^[3]

Na Farmácia Figueiredo segue-se a metodologia *Kaizen* que pretende implementar o espírito de melhoria contínua. Esta metodologia permite à farmácia aumentar a produtividade e garantir uma melhor gestão de tempo e de recursos, além de proporcionar uma maior organização no espaço de trabalho. Porém, isto só é possível, se houver o contributo e a dedicação diária de todos os intervenientes da equipa.^[3]

Ao longo do meu estágio, foram realizadas “reuniões *Kaizen*” com o objetivo de perceber o ponto de situação de assuntos pendentes, de discutir o que podia ser melhorado e de transmitir informações importantes para o bom funcionamento da farmácia.

O facto de poder ter estado em contacto com esta metodologia incutiu-me o espírito de melhoria e de organização que a mesma exige, importante para a minha progressão ao longo do estágio e que pode ser, no futuro, uma mais-valia tanto a nível profissional, como social e pessoal.

I.5 Preparação individualizada da medicação

Segundo a Direção Geral da Ordem dos Farmacêuticos, a preparação individualizada da medicação define-se como “o serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita, por exemplo, em um dispositivo de múltiplos compartimentos (...) selado de forma estanque na farmácia e descartado após a sua utilização”. [4]

A Farmácia Figueiredo disponibiliza este serviço a qualquer utente que o solicite (ver Anexo I) e aconselha-o, sobretudo, a utentes que possuem um regime terapêutico complexo e/ou que manifestem dificuldades em cumpri-lo, garantindo melhor adesão à terapêutica e evitando erros na toma da medicação. Contudo, a maioria da preparação individualizada da medicação realizada na FF é dirigida a utentes cuja terapêutica é da responsabilidade de uma instituição cuidadora.

Durante o meu estágio na Farmácia Figueiredo, tive a oportunidade de fazer parte de todo o processo na prestação deste serviço e, numa fase inicial do estágio, revelou-se uma mais valia no sentido em que me permitiu uma maior familiarização na relação dos fármacos com os seus nomes comerciais e nas dosagens e posologias normalmente instituídas. Além disto, tive o privilégio de me deslocar a algumas das instituições com quem a FF colabora.

Toda esta experiência foi importante para mim, no sentido em que me fez ganhar um maior sentido de responsabilidade e me fez perceber a importância do farmacêutico e deste serviço para a sociedade, além de me proporcionar as competências necessárias para prestar este mesmo serviço, se no futuro assim me for exigido.

I.6 Programa de troca de seringas

A Farmácia Figueiredo colabora com o Sistema Nacional de Saúde a partir do programa de troca de seringas que tem por objetivo prevenir a transmissão do Vírus da imunodeficiência humana e dos vírus da Hepatite B e C, quer por via sexual, quer por via endovenosa ou parentérica no grupo das pessoas que utilizam drogas injetáveis. Este programa assegura a destruição adequada do material contaminado e o fornecimento de material esterilizado. [5]

Durante o meu período de estágio na FF, foi-me inculcida a importância da implementação deste programa, sobretudo pela Dra. Capitolina, que me forneceu ainda muitas dicas importantes de como devemos agir com este grupo de pessoas mediante os seus sinais corporais. Além disso, este programa sensibilizou-me para o dever de não julgar as pessoas pelas suas escolhas e, acima de tudo, deu-me a possibilidade de verificar na prática o papel do farmacêutico como um agente de saúde pública.

1.7 Aromaterapia

A aromaterapia médica científica consiste no uso, por diversas vias, de óleos essenciais quimiotipados para fornecer cuidados adicionais ou cuidados preventivos ou curativos para uma ampla gama de afeções nos humanos, animais e plantas. [6]

A Farmácia Figueiredo aposta bastante no aconselhamento deste tipo de terapia, sobretudo por ser natural e ainda assim fornecer bastantes benefícios para a saúde e bem-estar. Diversos utentes que aceitaram o aconselhamento e experimentaram produtos de aromaterapia, regressaram com uma avaliação bastante positiva.

Por ser uma área que me desperta interesse e tendo em conta a importância que a FF atribui à aromaterapia, destaco o contacto com este tipo de terapia como um ponto forte do meu estágio, na medida em que me forneceu as bases necessárias para o aconselhamento no futuro.

2. Pontos Fracos

2.1 Inexperiência no atendimento

A inexperiência é o principal entrave que existe quando se tem o primeiro contacto com a área profissional.

O curso de MICEF, pela sua abrangência e multidisciplinaridade, tem uma oferta formativa ampla que permite desenvolver competências e desempenhar o papel de farmacêutico com o maior dos sucessos. Contudo, na minha opinião, existe uma componente teórica tão forte que a componente mais prática é muitas vezes subvalorizada, sobretudo a componente prática dirigida às situações do quotidiano de uma farmácia.

Tudo isto, aliado à responsabilidade associada ao trabalho do farmacêutico, fizeram com que, numa fase inicial do estágio, sentisse uma insegurança acrescida devido a essa inexperiência no momento do atendimento, que resultou num atendimento mais demorado.

Contudo, estas dificuldades vão-se ultrapassando com a prática e com o apoio dos que nos rodeiam e a equipa da Farmácia Figueiredo foi muito importante nesse sentido, mostrando-se sempre disponível para agilizar qualquer dificuldade.

2.2 Prescrição por Denominação Comum Internacional

A prescrição por Denominação Comum Internacional (DCI) foi um dos maiores entraves nos primeiros atendimentos que realizei no estágio, isto porque, muitas vezes, os

utentes apresentam as receitas e solicitam os medicamentos que pretendem pelo nome comercial.

Pela falta de prática, senti dificuldade em associar os nomes comerciais às DCI, contudo, tendo contacto direto com esta situação, consegui que a cada atendimento esta dificuldade fosse sendo ultrapassada, sem necessidade de recorrer ao Sifarma 2000® para estabelecer essa associação.

2.3 Interpretação de receitas manuais

Atualmente, a maior parte das receitas emitidas são desmaterializadas e, portanto, o aparecimento de receitas manuais na farmácia é cada vez menor. Ainda assim, existem algumas situações excecionais previstas que exigem a prescrição de receitas manuais, tais como falência informática, prescrição no domicílio, inadaptação do prescriptor e até 40 receitas por mês.

Este tipo de receitas exigem uma maior atenção por parte do farmacêutico e induzem uma maior ocorrência de erros na cedência da medicação, essencialmente devido a caligrafias mais difíceis de interpretar. Estes erros tanto podem resultar na má interpretação da substância ativa ou do medicamento, como da dosagem ou da quantidade de caixas a ceder.

Além disso, apesar de nos ser dada a informação no curso de MICF sobre o preenchimento correto deste tipo de receitas, nas primeiras abordagens senti-me um pouco insegura para declarar a validação das mesmas.

Tudo isto no seu conjunto, fez com que as receitas manuais se tornassem uma barreira nos primeiros atendimentos, acima de tudo pelo receio de errar na dispensa e na comparticipação dos medicamentos e prejudicar o utente, mas que uma vez mais foi ultrapassada com ajuda da equipa, a quem recorri sempre que surgiu qualquer dúvida.

3. Oportunidades

3.1 Formações

Segundo o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, devido à constante evolução das ciências farmacêuticas e médicas, o farmacêutico tem o dever de manter atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas, por forma a melhorar de forma persistente a sua atividade.^[7]

As farmácias e os farmacêuticos são muitas vezes convidados a formações, tanto promovidas por marcas parceiras, como por outras entidades com o fim de transmitir informação que consideram ser útil para a prática farmacêutica.

Durante o estágio na Farmácia Figueiredo, foi-me concedida a oportunidade de assistir, quer presencialmente, quer online a algumas formações com diferentes temas:

- Suplementos alimentares - “Suplementos Bioactivo”;
- COVID-19 - “Coronavirus 2019- nCoV- Ameaça sem fronteiras. O essencial para saber aconselhar”;
- Aromaterapia - "Aromaterapia em Tempo de Vírus";
- Gestão de conflitos - “Formação em Gestão de Conflitos na Farmácia Comunitária”.

Como acredito que a contínua formação e atualização científica estão na génese do sucesso, a participação nestas formações ao longo do estágio fez todo o sentido, uma vez que me deu a oportunidade de consolidar conhecimentos e adquirir outros que serão uma mais-valia no futuro, sobretudo no aconselhamento ao doente.

3.2 Colaboração com a Cáritas Diocesana de Coimbra

A maior oportunidade que reconheço que o estágio na Farmácia Figueiredo me pôde oferecer foi ter o privilégio de fazer uma pequena colaboração com a Cáritas Diocesana de Coimbra. Esta Instituição Particular de Solidariedade Social apoia de forma transversal as comunidades, privilegiando as pessoas, famílias e os grupos sociais mais carenciados.

O convite para esta colaboração partiu da Dra. Capitolina Pinho, que achou que esta seria uma experiência enriquecedora tanto a nível profissional como a nível pessoal, o que de facto se veio a confirmar.

O objetivo desta colaboração passava por realizar consultas farmacêuticas a pessoas sinalizadas pela instituição, por forma a conhecer a sua história clínica e a realizar uma revisão da medicação com o propósito de sensibilizar para o uso racional de medicamentos e de melhorar a adesão terapêutica. Infelizmente, só foi possível estar em contacto com um utente, uma vez que logo depois a COVID-19 começou a tomar proporções maiores e nos levou ao confinamento.

Ainda que a experiência não tenha sido longa, uma vez mais tomei consciência do papel importante do farmacêutico na comunidade como prestador deste tipo de serviços e de como esta ação social pode fazer diferença na sociedade.

3.3 Participação em campanhas de *Marketing*

A farmácia, mesmo com todas as limitações, não deixa de ser uma empresa que necessita de obter o maior lucro possível e, como tal, torna-se importante a venda de outros produtos, para além dos MSRM.

Atualmente, o *marketing* direcionado ao consumidor pode ser uma grande estratégia tanto para aumentar as vendas desses outros produtos, como para atrair novos clientes à farmácia.

Ao longo do estágio, tive a oportunidade de participar na concretização de algumas campanhas de *marketing*, que tiveram por base ocasiões especiais (ver Anexo 2) ou promoções (ver Anexo 3), divulgadas nas redes sociais da FF com o objetivo de alargar o alcance da informação e aumentar a popularidade da farmácia.

Esta oportunidade foi importante na medida em que me permitiu perceber o impacto que este tipo de divulgações tem não só para a economia da farmácia, mas também para a recruta de novos clientes, que apreciando o serviço prestado podem ficar fidelizados. Além disso, adquirir conhecimentos na forma como essa divulgação deve ser feita e de como pode ser concretizada, por forma a conseguir comunicar com um público cada vez mais informado e exigente.

4. Ameaças

4.1 Medicamentos esgotados e rateados

O problema dos medicamentos esgotados, que provocam ruturas de *stock*, não é inédito e será sempre das maiores ameaças externas a que as farmácias estarão sujeitas. Algumas das explicações para este problema passam pela quebra de produção dos laboratórios, pela quebra na cadeia de distribuição e pela exportação paralela, realizada por muitas indústrias do setor que beneficiam na venda de medicamentos a outros países a preços mais elevados.

No mesmo segmento, o cumprimento de prescrições de medicamentos rateados é um processo difícil, uma vez que estes chegam em quantidades insuficientes às farmácias e, consequentemente, aos utentes.

Tanto os medicamentos esgotados como os medicamentos rateados causam dificuldades no momento do atendimento e o utente, alheio ao circuito do medicamento e à forma como toda esta situação se processa, tem dificuldade em aceitar a falta do medicamento e em compreender que este problema ultrapassa a farmácia. Além disso, na maioria dos casos,

não existem informações concretas acerca da data de reposição destes medicamentos, no caso de medicamentos esgotados.

Como tal, esta problemática causa transtornos ao utente, mas também ao farmacêutico que não consegue responder às necessidades do utente e que, muitas vezes, sofre descrédito, embora toda esta situação ultrapasse a sua responsabilidade.

Durante o estágio, experienciei esta situação que me colocou numa posição difícil devido, sobretudo, à in experiência profissional. O utente põe em causa a nossa competência e, muitas vezes não se mostra disponível para perceber a nossa justificação e para aceitar as alternativas disponíveis, quando estas existem.

4.2 COVID-19

Ainda antes de iniciar o meu estágio na Farmácia Figueiredo, surgiram notícias que relatavam um surto na China provocado por um vírus desconhecido e que, mais tarde, se percebeu tratar de um novo tipo de coronavírus, que afetava, principalmente, as vias respiratórias e que poderia levar à morte. O vírus começou a atingir outras zonas do globo e chegou à Europa, provocando uma crescente preocupação na população.

Ainda antes de existirem casos em Portugal, a ida à farmácia para abastecimento de medicamentos aumentou imenso, devido ao receio que estes esgotassem, colocando em esforço não só as farmácias, mas também as indústrias farmacêuticas e armazenistas.

Enquanto frequentei o estágio na Farmácia Figueiredo, assisti de perto ao pânico geral dos utentes e ao esforço realizado por todos nós como equipa para atender ao elevado número de atendimentos e garantir que a população era informada sobre as medidas preventivas necessárias para diminuir o risco de contágio, numa altura em que alguns medicamentos começaram a faltar e o material de proteção individual era cada vez mais difícil de conseguir.

Assim que a COVID-19 é declarada como pandemia e já com casos conhecidos em território português, a Dra. Capitolina achou que por precaução seria melhor retirar os estagiários da zona de atendimento. Esta decisão foi bem vista por mim, porque considerei ser uma ação de preocupação e proteção, mas que no fundo estagnou a minha evolução no estágio.

Pouco tempo depois, com a declaração eminente do estado de emergência, o estágio na Farmácia Figueiredo foi suspenso e acabou mesmo por terminar por minha decisão pessoal.

B. Farmácia Moura

A Farmácia Moura (FM) localiza-se numa das ruas mais conhecidas da cidade de Fafe, a Rua Montenegro, no n.º191, e encontra-se ao serviço da população há várias décadas.

A Farmácia Moura é dirigida pelo proprietário, Sr. Júlio Carvalho e pela Diretora Técnica, Dra. Alda Rocha, que exigem profissionalismo, dedicação e melhoria contínua. Esta exigência faz da equipa de trabalho um dos pontos fortes desta farmácia que, apesar de ser composta por 16 profissionais, mantém um espírito de união e de cooperação que se reflete na qualidade de serviço prestado pela Farmácia Moura.

Outro ponto forte da farmácia é o espaço, que sofreu mudanças ao longo dos anos por forma a tornar-se um espaço cada vez mais amplo, acolhedor e funcional. Com estas mudanças, foi possível aumentar a oferta dos tipos e gamas de produtos, adicionar novos serviços de saúde e bem-estar, melhorar os equipamentos, criar um maior envolvimento na promoção da saúde na comunidade e, acima de tudo, melhorar a experiência do utente no momento do atendimento.

Na zona de atendimento ao público, a farmácia conta com nove balcões dispostos em várias direções que permite o atendimento de várias pessoas em simultâneo. A área de espera para atendimento é vasta e permite ao utente explorar a grande oferta de produtos a partir de expositores e de gôndolas, devidamente identificados e categorizados. No mesmo piso, existem dois gabinetes de apoio ao utente que são utilizados para casos onde existe a necessidade de maior privacidade do utente, para medições de parâmetros bioquímicos, para a administração de injetáveis e de vacinas fora do Plano Nacional de Vacinação, para serviços de enfermagem, para perfuração de orelhas e para consultas de podologia. Também neste piso, mas numa área mais reservada, existe um espaço com várias salas e com um ambiente mais calmo e relaxante onde se realizam os tratamentos de rosto e corpo que a Farmácia Moura dispõe, bem como, as consultas de nutrição e os rastreios auditivos.

O *back office* encontra-se por trás da zona de atendimento e exhibe igualmente um bom espaço de trabalho, onde a quantidade de prateleiras e gavetas existentes permite uma grande capacidade de armazenamento. É neste local que se realiza a receção de encomendas, a gestão de *stocks* e encomendas, a gestão das dívidas aos doentes, a gestão das reservas e a gestão das trocas e das devoluções. Existe ainda um espaço dedicado à preparação de medicamentos extemporâneos.

No piso superior, existe uma sala destinada ao armazenamento dos excedentes, sobretudo de genéricos, e outra sala destinada ao armazenamento do calçado ortopédico e das mais variadas amostras disponíveis. É também neste piso que se localiza o gabinete da direção técnica.

No piso inferior em relação à zona de atendimento, localiza-se o laboratório que permite a preparação de medicamentos manipulados e todo o restante espaço é dedicado ao armazenamento de excedentes, sobretudo de produtos de puericultura e ostomia.

A Farmácia Moura funciona em horário alargado, prestando serviço das 8:30h às 22:30h de segunda a sábado e das 9:00h às 20:30h ao domingo.

I. Pontos Fortes

I.1 Equipa técnica

A Farmácia Moura é composta por uma vasta equipa que no seu conjunto consegue dar resposta, em horário alargado, à grande afluência de utentes que se regista todos os dias. Não só pelo facto de ser a farmácia com as maiores dimensões da cidade e com a prestação de serviços mais diversificada, mas também pelo facto de ter uma equipa dinâmica que coloca o utente como prioridade, a Farmácia Moura consegue fidelizar muitos utentes e ser, sem dúvida, bastante recomendada.

Como tal, foi muito importante para mim a forma como fui recebida por esta equipa, uma vez que me permitiu integrar na sua dinâmica e atuar segundo o seu método. Destaco ainda a disponibilidade que sempre demonstraram para me esclarecer dúvidas e apoiar no momento do atendimento, importante para a minha evolução e desempenho ao longo do estágio.

I.2 Plano de estágio

Ainda que já estivesse mais familiarizada com o funcionamento de uma farmácia, devido ao estágio realizado anteriormente, o plano de estágio da Farmácia Moura decorreu normalmente e foi iniciado no *back office*, o que fez todo o sentido para me adaptar ao método de trabalho e à organização da Farmácia Moura e para conhecer as marcas parceiras e os respetivos produtos. Nesta primeira fase, participei na gestão de encomendas e de produtos, na gestão de trocas e devoluções, no processo de armazenamento e no controlo de prazos de validades.

A fase seguinte consistiu na observação e apoio aos atendimentos realizados pela equipa da FM, que me permitiu conhecer o tipo de abordagem realizado na farmácia,

caracterizado, acima de tudo, pela proximidade. Neste período comecei também a realizar medições de parâmetros bioquímicos, um serviço bastante requisitado na Farmácia Moura que me permitiu estabelecer uma relação mais próxima com os utentes.

Rapidamente, comecei a realizar atendimentos sob orientação de algum membro da equipa e, sempre que se justificou, houve intervenção por forma a indicar-me a forma como poderia fazer e como poderia melhorar.

Na última fase do estágio, assim que me senti preparada, foi-me dada a oportunidade de realizar atendimentos de forma mais autónoma o que me proporcionou ganhar cada vez mais confiança e segurança no meu trabalho e evoluir a nível de aconselhamento e indicação farmacêutica.

1.3 Confiança e Autonomia

Desde cedo a direção e a equipa da Farmácia Moura depositou confiança em mim e no meu trabalho, o que permitiu o aumento do meu sentido de responsabilidade no decorrer do estágio.

Na fase inicial de atendimento ao público, o facto de me terem dado espaço para o realizar de forma autónoma permitiu-me aprender com os meus erros, reagir perante situações não planeadas e ganhar cada vez mais experiência e tato.

Deste modo, a confiança e autonomia dada por todos foi imprescindível para o desenvolvimento do meu espírito crítico e para uma aprendizagem mais coesa, proporcionando a minha evolução profissional.

1.4 Preparação de medicamentos manipulados

Segundo a Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho, que aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, entende-se por medicamento manipulado, e passo a citar, “toda a fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. [8]

A preparação de medicamentos manipulados utiliza, geralmente, técnicas laboratoriais simples, cuja qualidade e segurança têm de ser asseguradas pelo farmacêutico.

Tendo a Farmácia Moura um laboratório equipado e adequado para as operações de preparação de medicamentos manipulados este serviço encontra-se ao serviço dos utentes da farmácia e todos os manipulados que a farmácia não consegue assegurar, são requisitados a uma outra farmácia de confiança.

Ainda assim, embora a prescrição de manipulados não seja muito frequente, tive a possibilidade de realizar a preparação de alguns medicamentos manipulados o que considero um ponto forte no meu estágio curricular, uma vez que pude aplicar na prática os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos durante o MICEF, relativamente à manipulação de medicamentos.

1.5 Gestão de lineares e gôndolas

A farmácia, mesmo sendo uma estrutura que presta serviço à comunidade, não deixa de ser uma empresa que necessita de reunir estratégias para incentivar à compra e aumentar as vendas, recorrendo por isso ao *marketing* farmacêutico.

A própria organização da farmácia e a disposição dos produtos são importantes para captar a atenção do utente. Como tal, torna-se importante conhecer as zonas quentes (mais visíveis) e as zonas frias (menos visíveis) da farmácia, categorizar os lineares e dispor os produtos por uma ordem lógica, de modo a que os produtos com mais margem de lucro tenham maior impacto visual. De realçar ainda a importância de destacar os produtos que se encontrem em promoção, que satisfazem o utente sem pôr em causa a margem da farmácia.

A Farmácia Moura tem em conta todos estes aspetos e tira partido do grande espaço que possui para expor os produtos e marcas aos seus utentes e para criar rotatividade.

Ao longo de todo o estágio, pude colaborar na organização dos lineares e gôndolas, com o objetivo de aumentar a visibilidade dos diferentes produtos, particularmente, na gôndola referente aos solares. Esta participação foi importante para o meu estágio no sentido em que me fez perceber a importância de utilizar estas estratégias e como na prática são aplicadas.

1.6 Variabilidade de produtos

Tal como referido anteriormente, a Farmácia Moura usufrui de muito espaço tanto na zona de atendimento como a nível de armazém. Este fator confere-lhe a oportunidade de colocar à disposição do utente inúmeros produtos de várias categorias diferentes, além daqueles que encontramos normalmente numa farmácia (falando de produtos disponíveis no imediato), tais como: produtos de geriatria e higiene geriátrica, produtos de puericultura, produtos de ostomia, produtos de podologia e calçado ortopédico, produtos de ortótese, produtos de maternidade e aparelhos de medição, como tensiómetros e oxímetros.

Esta oferta de produtos permitiu-me estar em contacto com áreas que, a meu ver, não são assim tão bem esclarecidas ao longo do curso de MICEF, mas cujo domínio é fundamental

para haver segurança no momento do atendimento. Portanto, esta variabilidade de produtos tornou-se um ponto forte no meu estágio na Farmácia Moura, uma vez que me assegurou, pelo menos, o conhecimento básico necessário nestas áreas.

1.7 Dispensa de medicação para lares e instituições

A Farmácia Moura tem à sua responsabilidade a dispensa de medicação para lares e instituições que acontecem tanto semanalmente como mensalmente.

Este tipo de serviço, para quem está por fora do assunto, pode parecer uma tarefa bastante simples de executar, mas que na realidade exige mais trabalho do que se pode imaginar. Isto porque não se trata apenas de separar a medicação no geral, mas também de comparar receitas com aquilo que é pedido, fazer a dispensa da medicação, separar a medicação para cada utente, tratar da gestão de utentes deste serviço, realizar a faturação e gerir os pagamentos. Tudo isto, além da necessidade de haver comunicação constante entre as entidades e a farmácia e da necessidade de flexibilidade devido ao facto de as entidades não funcionarem do mesmo modo.

Durante o estágio na FM, pude fazer parte de todo este processo na íntegra. Os membros da equipa responsáveis por esta função demonstraram sempre disponibilidade para me mostrarem como tudo isto se processa e para me esclarecer possíveis dúvidas. Como tal, destaco esta aprendizagem como um ponto forte no meu estágio, uma vez que me deu as bases para no futuro, se assim me for exigido, poder fazer parte deste processo de dispensa de medicação para lares e instituições.

2. Pontos Fracos

2.1 Aconselhamento farmacêutico

No meu parecer, o aconselhamento farmacêutico é o pilar da atividade do farmacêutico na prestação de cuidados farmacêuticos. Contudo, devo reconhecer que o aconselhamento farmacêutico foi um dos pontos fracos do meu estágio, pela dificuldade que senti em aplicar conhecimentos teóricos em casos reais, nomeadamente em áreas específicas como, dermofarmácia e cosmética, produtos de uso veterinário, puericultura e suplementação. Isto porque considero que, embora o plano de estudos de MICF contemple estas áreas, estas não se encontram devidamente direcionadas para o aconselhamento farmacêutico.

Durante o meu estágio na Farmácia Moura, esta dificuldade punha em causa a minha segurança e credibilidade durante o atendimento, pelo que recorri ao auxílio da equipa de modo a satisfazer a necessidade do utente e a aprender através da sua atuação. Esta

observação e o contacto cada vez maior com atendimentos desta natureza permitiram-me evoluir e ficar cada vez mais à-vontade na prestação deste serviço ao utente, porém percebi que só com a experiência profissional e com a minha vontade em conhecer mais e melhor poderei atingir o à-vontade na sua totalidade.

2.2 Regimes de participação

O farmacêutico deve ter conhecimento dos mais variados organismos de participação existentes e saber como proceder no momento do atendimento.

No estágio anterior ao da Farmácia Moura, tive muito poucas oportunidades de realizar um atendimento com a necessidade de introdução de um regime de participação, além do regime de participação do Serviço Nacional de Saúde.

Por esse motivo, no estágio na FM, sempre que surgiu esta necessidade tive algumas dúvidas, sobretudo nas receitas manuais, onde é necessário verificar se a prescrição é válida e está de acordo com o regime de participação pretendido. Além disso, o facto de não conhecer, no Sifarma 2000[®], os números correspondentes aos vários regimes existentes, que com a prática surge de forma mais automática, resultaram num atendimento mais demorado.

3. Oportunidades

3.1 Serviços farmacêuticos diferenciados

A Farmácia Moura aposta no dinamismo e procura sempre prestar serviços inovadores que possam diferenciá-la das restantes farmácias.

A avaliação de parâmetros bioquímicos e da pressão arterial é um desses serviços, que é sempre registada num cartão atribuído ao utente, de modo a que haja um acompanhamento da evolução do estado de saúde do utente.

Além da medição da pressão arterial e da glicémia, ao longo do estágio na FM, tive a oportunidade de realizar testes bioquímicos a partir de técnicas com que nunca tinha trabalhado. A Farmácia Moura possui dois equipamentos que permitem a medição de vários parâmetros. O primeiro, a partir da colocação de sangue em tiras específicas para cada teste, permite a avaliação, nomeadamente, do colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, ácido úrico e triglicéridos. O segundo, a partir da colocação de sangue em discos específicos, permite a medição do perfil lipídico no seu todo, bem como, por exemplo, da hemoglobina glicada ou da proteína C reativa.

Pude constatar também que, por vezes, são os próprios utentes que se dirigem à farmácia para mostrar resultados de análises clínicas realizadas, denotando a importância de os saber interpretar para aferir uma opinião assertiva.

A Farmácia Moura realiza também testes de Combur[®], que é um teste de urina rápido e com resultados confiáveis que permite avaliar a existência de infeção urinária. A partir da interpretação dos resultados é possível deliberar sobre a necessidade de indicação de ida ao médico.

Outros serviços, que se encontram ao dispor do utente diariamente são os serviços de podologia, enfermagem, tratamentos de corpo e de rosto e rastreios auditivos e, semanalmente, de nutrição. Apesar de não realizar este tipo de serviços diretamente, pude ficar a conhecer mais estas áreas e se necessário saber como e a quem as aconselhar.

Assim sendo, todos estes serviços foram uma mais-valia para mim no sentido em que me deram a conhecer novos assuntos e novas técnicas importantes para servir a comunidade e me proporcionaram o contacto direto com os utentes, por forma a melhorar as minhas capacidades em estabelecer um diálogo e uma ligação mais próxima ao longo do atendimento.

4. Ameaças

4.1 Gestão de reservas

Na Farmácia Moura, a gestão de reservas é feita exclusivamente através do preenchimento de um pequeno formulário, onde se identifica o utente requerente, o(s) produto(s) da reserva, data do pedido, o operador responsável pela reserva e a realização ou não do pagamento. Estes formulários são colocados em portefólios por ordem alfabética e ali ficam até que o utente se dirija à farmácia para levantar a reserva.

Assim sendo, as reservas não são informatizadas e no momento da receção de encomendas o operador não tem informação se o produto é ou não uma reserva. Como tal, o produto é colocado no sítio habitual de armazenamento e fica à disposição para venda a outro utente.

Ao longo do meu estágio na FM, esta situação ocorreu algumas vezes, o que era desagradável não só para o operador que realizou a reserva, como para o operador, no caso de não ser o mesmo, que recebe o utente quando vem levantar a reserva (mediante o prazo que lhe foi dado), mas, sobretudo, para o utente que a solicitou.

Estas situações eram, por vezes, mais difíceis de lidar, acima de tudo porque falhávamos ao utente e porque, de certa forma, era posta em causa a nossa responsabilidade e competência.

4.2 Limitação na dispensa de embalagens

Em agosto do presente ano, a Portaria n.º 284-A/2016 foi implementada a nível informático e passou a limitar as farmácias a dispensar, por mês e por utente, um máximo de duas embalagens, por linha de prescrição, ou de quatro embalagens, no caso de embalagens com dose unitária. ^[9]

Este limite só pode ser ultrapassado mediante uma das seguintes justificações: a quantidade de embalagens necessárias para cumprir a posologia é superior a duas embalagens por mês; dificuldade de deslocação à farmácia; extravio, perda ou roubo da medicação e ausência prolongada do país. ^[9]

Quando esta portaria entrou em vigor, os utentes foram apanhados de surpresa, particularmente aqueles que estavam habituados a levar grandes quantidades de cada medicamento de todas as vezes que se dirigiam à farmácia. Mais ainda, quando foram informados que os 30 dias passados já entravam para as contas.

Deste modo, esta medida veio destabilizar o momento do atendimento, acima de tudo porque grande parte dos utentes não a aceitou e, como tal, houve a necessidade de fazer entender que esta era uma medida que transcendia a farmácia e o farmacêutico.

Nos primeiros dias após a portaria entrar em vigor, para além de mim, foi também uma descoberta para todos os membros da equipa da Farmácia Moura perceber como tudo se processaria ao nível do Sifarma 2000[®], sobretudo relativamente às justificações.

3. Caso Prático

Uma mulher com 35 anos dirigiu-se à farmácia com uma receita de um antibiótico, devido ao diagnóstico de infecção urinária. Em conversa, explicou que esta seria a terceira vez no prazo de seis meses que era diagnosticada com infecção urinária em serviço de urgência e que, devido ao desconforto e às dores que sente, teme recidivas.

Perante esta situação, tendo em conta a recorrência das infeções e as queixas da utente, reconheceu-se a necessidade de proceder a um aconselhamento farmacêutico pormenorizado.

Primeiramente, em relação aos cuidados de higiene íntima, foi explicado à utente a importância da utilização de um gel de limpeza íntima diário adequado, que mantenha o pH fisiológico da mucosa vaginal e evite variações que sejam favoráveis à ocorrência de infeções. Foi também referido que devia evitar proceder à sua higiene íntima com água a uma temperatura alta, uma vez que pode favorecer o crescimento bacteriano, e sempre com movimentos de frente para trás e nunca vice-versa, evitando assim infeções causadas por bactérias do trato gastrointestinal.

Em associação ao antibiótico, a utente foi aconselhada a tomar um suplemento alimentar de arando vermelho, com propriedades antioxidantes e ação diurética que reduz a adesão das bactérias às paredes do trato urinário. No caso ADVANCIS® URITABS, que adiciona também uva-ursina, que possui propriedades bacteriostáticas sobre a *Escherichia Coli*, além de propriedades diuréticas. Esta associação constitui uma importante ajuda no alívio dos sintomas associados às infeções do trato urinário e na prevenção de recidivas.

Devido à frequência de infeções nos últimos tempos, sugeriu-se à utente que marcasse uma consulta com o seu médico de família, uma vez que pode ser importante fazer uma urocultura de modo a perceber se existe ou não um comprometimento do trato urinário superior.

Adicionalmente, explicou-se à utente a importância de ingerir a quantidade de água recomendada por dia e de manter hábitos diários que não comprometam a saúde do trato urinário.

4. Considerações Finais

Findo o meu estágio curricular, a última etapa do meu percurso académico no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, é para mim mais perceptível o papel do farmacêutico na sociedade e a importância de todos os serviços por ele prestados.

A realização deste estágio constituiu um ponto de viragem na forma como encaro a farmácia comunitária, não só por me ter dado a oportunidade de consolidar e integrar conhecimentos e crescer como profissional de saúde, mas, acima de tudo, por me mostrar os vários fatores que tornam o trabalho do farmacêutico comunitário um desafio constante. Este desafio deve-se, sobretudo, ao atendimento ao público que nunca é igual todos os dias e que exige a faculdade e a aplicação de muitos conhecimentos.

A oportunidade de estagiar em duas farmácias diferentes, com duas equipas diferentes, foi uma experiência ainda mais enriquecedora, não só porque conheci diferentes dinâmicas de organização, gestão e atuação, mas também porque contactei com vários profissionais que, além de todo o apoio, me mostraram o que é ser um farmacêutico de excelência.

Tanto na Farmácia Figueiredo como na Farmácia Moura foi-me inculcida a importância de sermos exigentes connosco próprios, por forma a prestar, todos os dias, o melhor serviço possível e que esta exigência passa pela formação contínua e pelo viver da divisa “o saber não ocupa lugar”.

Termino esta etapa com a certeza de que o meu percurso na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, na Farmácia Figueiredo e na Farmácia Moura me proporcionou a melhor bagagem para fazer de mim uma farmacêutica consciente da minha responsabilidade como agente de saúde pública e com a vontade de fazer sempre mais e melhor.

5. Referências Bibliográficas

- [¹] EUR-LEX - **Diretiva 2013/55/EU do Parlamento Europeu e do Conselho**. [Acedido a 21 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&from=EN>
- [²] GHAZINOORY, S. *et al* - **SWOT Methodology: A State-of-The Art Review for the Past, A Framework for the Future**. Journal of Business Economics and Management. ISSN 1611-1699. 12:1 (2011), 24-48.
- [³] GUERRA, H. C. - **A Filosofia Kaizen como metodologia de Gestão baseada na Melhoria Contínua-Estudo de caso: Principais impactos nos Recursos Humanos envolvidos em Sessões Kaizen**. Covilhã: Universidade da Beira Interior, (2010).
- [⁴] ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Norma Geral para a Preparação Individualizada da Medicação (PIM)**. [Acedido a 28 de setembro de 2020]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf
- [⁵] SISTEMA NACIONAL DE SAÚDE - **Programa de Troca de Seringas**. [Acedido a 28 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/09/02/programa-de-troca-de-seringas/>
- [⁶] PRANAROM - **L'aromathérapie scientifique**. [Acedido a 29 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.pranarom.fr/fr/content/10-l-aromatherapie-scientifique>
- [⁷] ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. [Acedido a 30 de setembro de 2020]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
- [⁸] INFARMED - Portaria no 594/2004, de 2 de junho: Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a
- [⁹] DIÁRIO DA REPÚBLICA - **Portaria n.º 284-A/2016**. Diário da República n.º 212/2016, 1º Suplemento, Série I de 2016-11-04. [Acedido a 2 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/75660778/details/normal?l=1>

6. Anexos

Anexo I: Preparação individualizada da medicação

UTENTE

Dispensação Semanal da Medicação

SPD® Venalink
Sistema Personalizado de Dispensação®

Com Vantagem de o Servir

venalink
MEDICATION MADE SIMPLE

Nome: UTENTE Data de preparação: DD/MM/AA

Medicamento	Dosagem	Esquema terapêutico				Forma Farmacêutica	Apresentação
		PA	A	J	D		
Medicamento A	R mg	1			1	Comprimido	Oval, amarelo
Medicamento B	S mg	1				Comprimido	Redondo, amarelo serrado
Medicamento C	T mg		1			Cápsula	Bicolor: azul-branco
Medicamento D	U mg	1	1			Comprimido	Redondo, branco
Medicamento E	V mg			1		Comprimido	Redondo, amarelo
Medicamento F (2,5,4,7)	Y mg				1	Comprimido	Redondo, laranja
Medicamento G	N mg				1	Comprimido	Oval, tijolo
Medicamento H	W mg			1		Comprimido	Redondo, branco
Medicamento I	Z mg				1	Comprimido	Redondo, tijolo

Ajudamos a organizar

Ajudamos a organizar

Ajudamos a organizar

Anexo 2: Campanha de *Marketing* -ocasião especial (Carnaval)



Anexo 3: Campanha de *Marketing* -promoção





UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MONOGRAFIA

“Terapia Antioxidante na Lesão Cerebral Traumática”

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Escala de Coma de Glasgow.....	39
Figura 2: Consequências de cada tipo de lesão cerebral traumática, no que diz respeito ao desenvolvimento de incapacidade, no período pós-lesão, tendo em conta a possibilidade ou não de tratamento.....	40
Figura 3: Representação esquemática da fisiopatologia associada à excitotoxicidade induzida pelo glutamato na lesão cerebral traumática.....	44
Figura 4: Representação esquemática da associação entre a resposta inflamatória e a degeneração axonal na lesão cerebral traumática.....	46
Figura 5: Representação esquemática do papel central desempenhado pela mitocôndria na lesão secundária mediada por lesão cerebral traumática	47

Lista de Abreviaturas

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

AMPA - α -amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropionato

ARN - Ácido Ribonucleico

ECG - Escala de Coma de Glasgow

eNOS - Isoforma endotelial da Óxido Nítrico Sintase, do inglês *Nitric Oxide Synthase Endothelial isoform*

ERA - Espécies Reativas de Azoto

ERO - Espécies Reativas de Oxigénio

FSC - Fluxo Sanguíneo Cerebral

iNOS - Isoforma indutível da Óxido Nítrico Sintase, do inglês *Nitric Oxide Synthase Inducible isoform*

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

LCT - Lesão Cerebral Traumática

nNOS - Isoforma neuronal da Óxido Nítrico Sintase, do inglês *Nitric Oxide Synthase Neuronal isoform*

NMDA - N-metil-D-aspartato

NOS - Óxido Nítrico Sintase, do inglês *Nitric Oxide Synthase*

PL - Peroxidação Lipídica

SNC - Sistema Nervoso Central

SOD - Superóxido Dismutase

VIC - Volume Intracraniano

Resumo

A Lesão Cerebral Traumática está associada a uma grande taxa de incapacidade e mortalidade a nível mundial e, por isso, destaca-se como um problema de saúde pública que necessita urgentemente de soluções.

O tipo de lesão varia de acordo com a gravidade da lesão, que depende da força externa que origina a lesão primária e do local onde a mesma é exercida. A partir de uma lesão primária desenvolvem-se outras lesões, definidas como lesões secundárias, que estão associadas a mecanismos fisiopatológicos complexos que em conjunto podem levar a sérios danos cerebrais que podem tornar-se irreversíveis.

De entre estes mecanismos fisiopatológicos, destaca-se o dano oxidativo devido à acumulação de radicais livres, despoletado pela excitotoxicidade do glutamato, que se desenvolve após lesão.

A Lesão Cerebral Traumática, embora já um pouco desmitificada, continua a ser bastante complexa, por isso, novos estudos continuam a ser realizados com vista a esclarecer com rigor a fisiopatologia deste tipo de lesão e, essencialmente, com vista a descobrir novas terapias realmente eficazes.

A terapia antioxidante surge como uma terapia promissora, capaz de neutralizar os radicais livres libertados após lesão e, por isso, prevenir vários danos cerebrais.

Palavras-chave: lesão cerebral traumática, dano cerebral, dano oxidativo, radicais livres, terapia antioxidante.

Abstract

Traumatic brain injury is associated with a high rate of disability and mortality worldwide and, therefore, stands out as a public health problem that urgently needs solutions.

The type of injury varies according to the severity of the injury, which depends on the external force that originates the primary injury and the place where it is exercised. From a primary lesion, other lesions develop, defined as secondary lesions, which are associated with complex pathophysiological mechanisms that together can lead to serious brain damage that can become irreversible.

Among these pathophysiological mechanisms, oxidative damage due to the accumulation of free radicals, triggered by the excitotoxicity of glutamate, which develops after injury, stands out.

Traumatic brain injury, although already somewhat demystified, remains quite complex, so new studies continue to be carried out with a view to accurately clarifying the pathophysiology of this type of injury and, essentially, in order to discover new really effective therapies.

Antioxidant therapy appears as a promising therapy, capable of neutralizing the free radicals released after injury and, therefore, preventing various brain damage.

Keywords: traumatic brain injury, brain damage, oxidative damage, free radicals, antioxidant therapy.

I. Introdução

Uma grande percentagem de incapacidade e mortalidade, a nível mundial, deve-se a lesão cerebral traumática (LCT) (ou traumatismo crânio-encefálico), sobretudo nas faixas etárias mais jovens. ^[1]

Um indivíduo que sobrevive a uma LCT pode enfrentar complicações que podem ser temporárias ou definitivas e que podem incluir danos relacionados com o pensamento, memória, movimento, sensação e emoção. ^[2]

Anualmente, estima-se que 69 milhões de pessoas em todo o mundo apresentem uma LCT de gravidade variável, o que, associado às possíveis consequências da lesão, se traduz num significativo impacto social e grande carga económica, tornando-se, desta forma, um problema de saúde pública global. ^[1,3]

Os maiores prejuízos deste tipo de lesão estão associados a lesões secundárias, que exacerbam os efeitos prejudiciais da lesão primária a partir de mecanismos fisiopatológicos complexos, dos quais se destacam a disfunção mitocondrial e o dano oxidativo devido à acumulação de radicais livres. ^[4]

Atualmente, não existe uma terapia eficaz para a LCT que tenha sido aprovada por qualquer agência reguladora devido, sobretudo, à heterogeneidade e complexidade que caracteriza este tipo de lesão. A nível hospitalar, a prioridade passa pela prevenção de lesões secundárias a partir de cuidados de suporte, mas esta gestão acaba muitas vezes por não ser suficiente, resultando em danos cerebrais que podem tornar-se irreversíveis. ^[5,6]

Deste modo, ao longo dos últimos anos, surgiu a necessidade de procurar alternativas terapêuticas promissoras que pudessem contribuir positivamente para a prevenção de danos cerebrais associados à LCT. Neste segmento, surge o interesse pela terapia antioxidante como potencial solução neuroprotetora.

O objetivo desta monografia passa por esclarecer melhor a fisiopatologia e o impacto da LCT e, acima de tudo, perceber de que forma a terapia antioxidante pode constituir uma mais valia para reduzir o dano oxidativo e, como tal, reduzir a extensão da lesão secundária e contribuir para uma melhor recuperação.

2. Lesão Cerebral Traumática

2.1 Definição e Principais causas

A LCT é definida como uma alteração na função cerebral, ou outra evidência de patologia cerebral, que ocorre devido a uma força aplicada externamente e que leva a uma interrupção no normal funcionamento do cérebro. ^[4]

Uma alteração na função cerebral é definida com base num dos seguintes sinais clínicos:

- período de perda ou diminuição do nível de consciência;
- perda de memória para acontecimentos imediatamente anteriores à lesão ou após a mesma;
- défices neurológicos, tais como: perda de equilíbrio, perda sensorial, fraqueza, alterações na visão, entre outros;
- alteração no estado mental aquando da lesão como desorientação, confusão, pensamento lento, entre outras. ^[4]

Relativamente a outra evidência de patologia cerebral, inclui-se qualquer tipo de confirmação de dano cerebral, quer seja visual, neurorradiológica ou laboratorial. ^[4]

Estas alterações na função cerebral resultam, tal como referido, da aplicação de uma força externa que pode advir de várias circunstâncias, nomeadamente quedas, a cabeça ser atingida por um objeto, movimentos de aceleração/desaceleração sem trauma externo direto, um corpo estranho penetrar o cérebro ou outro tipo de forças associadas a eventos como explosões ou colisões, nomeadamente acidentes de viação. ^[6,7]

2.2 Classificação

Face às consequências associadas e à heterogeneidade da LCT, torna-se importante tanto a nível de diagnóstico como de prognóstico, classificar o tipo de lesão.

Dependendo do tipo e intensidade da força externa e do local onde a mesma é aplicada e tendo em consideração a gravidade do trauma, a LCT pode ser clinicamente estratificada em lesão leve, lesão moderada ou lesão grave. ^[6]

Atualmente, e desde 1974, a Escala de Coma de Glasgow (ECG) fornece um método prático para avaliação clínica em casos de lesão cerebral aguda. Esta escala surge com a necessidade de simplificar e facilitar a comunicação na avaliação da lesão, anteriormente prejudicada por más definições e métodos inconsistentes, que provocavam atrasos na deteção de alterações clínicas e, conseqüentemente, em morbimortalidade evitável. Trata-se de um

índice de quantificação do nível de consciência após traumatismo cerebral que reflete a gravidade da lesão e que permite classificá-la. A ECG analisa, por meio da avaliação estruturada de respostas a estímulos, a melhor resposta de abertura dos olhos, a melhor resposta verbal e a melhor resposta motora. [8-10]

AVALIAÇÃO					
A		B		C	
MELHOR RESPOSTA À ABERTURA DOS OLHOS		MELHOR RESPOSTA VERBAL		MELHOR RESPOSTA MOTORA	
Espontânea	4	Orientada	5	Obedece a ordens	6
À voz	3	Confusa	4	Localiza a dor	5
À dor	2	Inapropriada	3	Flexão retirada à dor	4
Sem resposta	1	Incompreensível	2	Flexão anormal à dor (descortinado)	3
		Sem resposta	1	Extensão anormal à dor (descerebrado)	2
				Sem resposta	1

CLASSIFICAÇÃO	
GRAU DA LESÃO CEREBRAL	
LCT leve	13 a 15 pontos
LCT moderada	9 a 12 pontos
LCT grave	<9 pontos

Figura 1: Escala de Coma de Glasgow. A pontuação para cada caso de lesão cerebral traumática é calculada pela soma dos pontos atribuídos em cada série de avaliação neurológica, permitindo a classificação da lesão. O valor mínimo que pode ser atribuído é 3, correspondendo aos casos mais graves de LCT que envolvem coma, e o valor máximo é 15, correspondendo aos casos de LCT mais leve de entre os casos deste tipo de lesão. [9,11]

Tal como se verifica na Figura 1, a cada nível de resposta é atribuído um número e, após a avaliação clínica individual dos três parâmetros (A- resposta à abertura dos olhos; B- resposta verbal; C- resposta motora), obtém-se um valor em cada e, de seguida, é efetuada a soma dos mesmos. O valor obtido no final permitirá a classificação da lesão em leve, moderada ou grave. Deste modo, quanto pior a resposta aos estímulos, menor o número final obtido e mais severa é a lesão. [8]

Esta distinção torna a ECG bastante útil em ambiente clínico, uma vez que permite definir e direcionar o tratamento da lesão. Além disto, esta escala é utilizada como o principal critério de seleção para inclusão na maioria dos ensaios clínicos de LCT. [12]

Ainda assim, a nível clínico é importante recorrer também a exames neurológicos e a tomografias computadorizadas como confirmação do diagnóstico e avaliação da dimensão da lesão. ^[13]

2.3 Consequências

Consoante o tipo de LCT e, portanto, consoante a gravidade da lesão, existe uma diversidade de respostas do organismo e de consequências associadas, tal como esquematizado na Figura 2.

Assim sendo, a LCT leve é a que provoca menor dano cerebral, uma vez que, por definição, não é fatal e não altera a expectativa de vida. Em comparação, a LCT grave está associada a danos cerebrais críticos que podem resultar em falência cerebral, justificando a elevada taxa de mortalidade associada à LCT. ^[14]

LESÃO CEREBRAL TRAUMÁTICA LEVE	LESÃO CEREBRAL TRAUMÁTICA MODERADA	LESÃO CEREBRAL TRAUMÁTICA GRAVE
<ul style="list-style-type: none">A maioria das pessoas <u>recupera semanas a meses após lesão</u>, sem intervenção específica. Contudo, <u>sintomas prolongados podem levar a incapacidade</u>.	<ul style="list-style-type: none">Existe uma grande possibilidade da pessoa obter uma <u>boa recuperação através de tratamento</u> e/ou aprender a <u>modificar o seu comportamento para quaisquer défices adquiridos</u>.	<ul style="list-style-type: none">A pessoa fica sujeita a <u>limitações</u> e pode manter-se <u>permanentemente sem resposta</u>.Este tipo de lesão está associado a uma <u>grande taxa de mortalidade</u>.

Figura 2: Consequências de cada tipo de lesão cerebral traumática, no que diz respeito ao desenvolvimento de incapacidade, no período pós-lesão, tendo em conta a possibilidade ou não de tratamento. ^[14]

Além da possibilidade de incapacidades, a LCT pode conduzir a um risco aumentado de outras situações patológicas, nomeadamente: doenças do sistema cardiovascular, respiratório, motor e digestivo, doenças neurológicas e transtornos psiquiátricos. ^[15]

De realçar ainda que, segundo alguns estudos realizados, um indivíduo que experimente uma LCT fica sujeito a maior probabilidade de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, tais como, Doença de Alzheimer. Isto, porque a LCT desencadeia diversos eventos bioquímicos multidirecionais que levam a neurodegeneração e dano cognitivo. ^[16]

2.4 Fisiopatologia

A patogênese da LCT é um processo complexo que resulta de lesão primária e subsequentes lesões secundárias.

A lesão primária é consequência das forças mecânicas que atuam no momento do trauma e que provocam danos mecânicos diretos nas células e estruturas dos tecidos da zona afetada, nomeadamente nos neurónios, axónios, gliócitos e vasos sanguíneos (podendo ocorrer hemorragias, contusões e lacerações).^[6,17]

A lesão secundária ocorre depois do impacto primário (desde minutos a dias depois) e envolve o dano não mecânico. Consiste numa cascata molecular, química e inflamatória que envolve processos bioquímicos e celulares complexos e que se traduz em danos cerebrais adicionais.^[18]

O dano no tecido cerebral (lesão primária) pode resultar em edema cerebral, alterações na regulação do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e do metabolismo cerebral.^[6]

2.4.1 Edema cerebral

O edema cerebral caracteriza-se pela acumulação de água no tecido cerebral, incluindo células individuais e o espaço intersticial circundante. Na LCT, o aumento do volume de água dentro do crânio resulta num aumento da hipertensão intracraniana e pode conduzir a hipóxia e isquémia locais e estes eventos em conjunto estão associados a prognósticos desfavoráveis.^[17,19,20]

Os avanços da investigação realizada, para compreender melhor a LCT, demonstraram que vários processos fisiopatológicos contribuem para a formação de edema, incluindo o comprometimento da integridade da barreira hematoencefálica, a regulação do volume celular por bombas iónicas, os gradientes oncóticos e a resposta neuroinflamatória.^[20]

A formação de edema cerebral após lesão é um processo heterogéneo, complexo e que evolui em estágios, sendo que cada um é caracterizado por alterações morfológicas e moleculares distintas:

- Edema citotóxico - edema celular que se manifesta minutos após lesão e que pode ser definido como um intumescimento celular. O edema citotóxico na LCT pode ser desencadeado por vários fatores, nomeadamente, pela entrada de Na^+ na célula consequência da depleção de ATP intracelular e incapacidade de manter o gradiente de Na^+ por falha da Na^+/K^+ ATPase. Esta perda do gradiente iónico homeostático faz com que ocorra movimento de água do espaço intersticial para o intracelular. Este tipo

de edema pode ocorrer em todos os tipos de células do SNC, mas é particularmente evidente nos astrócitos. O edema citotóxico não provoca um “inchaço” do tecido cerebral, uma vez que não existe uma adição de água no cérebro, mas sim um rearranjo na quantidade de água dentro e fora das células. Contudo, o seu desenvolvimento é uma etapa inicial importante na formação de “inchaço” cerebral, pois gera a força motriz para o influxo do edema iônico e vasogénico.

- Edema iônico - surge após edema citotóxico e corresponde a um edema extracelular que ocorre na presença de uma barreira hematoencefálica intacta. O edema iônico surge na consequência do gradiente transendotelial de Na^+ gerado pelo edema citotóxico que permite a saída de osmólitos e água do compartimento vascular e, como tal, requer perfusão sanguínea. O Na^+ é transportado, pelas células endoteliais do cérebro, para o parênquima cerebral onde se acumula o que resulta em igual movimento de água e de Cl^- , formando-se assim o edema iônico.
- Edema vasogénico - manifesta-se horas após lesão e consiste num edema extracelular, com extravasamento de proteínas plasmáticas (distúrbio da barreira hematoencefálica). O edema vasogénico surge devido ao comprometimento da integridade da barreira hematoencefálica que leva à formação de um poro de permeabilidade transendotelial que permite a saída de água e de proteínas plasmáticas, como a albumina, para o compartimento intersticial do cérebro. A integridade estrutural capilar é mantida neste tipo de edema e, como tal, não ocorre a passagem de eritrócitos. ^[19,20]

Os mecanismos subjacentes ao edema cerebral podem divergir com base na natureza da lesão primária, características do paciente e efeitos clínicos adicionais (hipóxia, hipotensão, hipertermia, convulsão). ^[19,20]

2.4.2 Aumento da pressão intracraniana e diminuição do fluxo sanguíneo cerebral

O volume intracraniano (VIC) compreende o tecido cerebral (83%), líquido cefalorraquidiano (LCR, 11%) e sangue venoso e arterial (6%), compartimentos que dependem uns dos outros para que haja homeostase dentro do crânio. Deste modo, quando um compartimento aumenta, há a necessidade de haver uma diminuição compensatória noutro compartimento para prevenir hipertensão craniana. ^[14,18]

Quando ocorre uma LCT, normalmente, há um aumento do VIC consequência de hematoma, edema citotóxico e/ou vasogénico e congestão venosa. Assim sendo, tendo em conta que o tecido cerebral é incompressível e no sentido de contrariar o aumento da pressão intracraniana associado à lesão, ocorre saída do LCR para o compartimento espinhal. Há ainda a possibilidade de ocorrer saída de sangue, sobretudo de origem venosa, que implica uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), que pode resultar da diminuição da densidade dos vasos sanguíneos na região perilesional ou do aumento da síntese de óxido nítrico. ^[14,18]

O óxido nítrico é uma molécula de sinalização fundamental nos sistemas nervoso, imunológico e cardiovascular, que transmite sinais intracelulares e intercelulares importantes para a sobrevivência das células. É sintetizado pela atividade de uma família de enzimas denominadas óxido nítrico sintases (NOS). As 3 isoformas de NOS (endotelial, neuronal e indutível) não são reguladas positivamente de igual forma após LCT e, portanto, dependendo da isoforma que mais se manifesta, o óxido nítrico pode exercer efeitos diferentes. Por exemplo, embora o aumento da síntese de óxido nítrico ocorra logo após lesão, a quantidade gerada pelas isoformas neuronal (nNOS) e endotelial (eNOS) tem um papel muito importante como vasodilatador na manutenção do FSC. Esta vasodilatação pode ser benéfica, numa fase inicial da LCT, como resposta à diminuição do FSC. Contudo, dias após a lesão, o elevado NO sintetizado pela isoforma indutível (iNOS) nas células cerebrais leva a vasodilatação excessiva das artérias cerebrais, com perda do tónus vascular que pode prejudicar o FSC. Além disso, o NO derivado da iNOS está profundamente envolvido na síntese de espécies reativas de azoto e na resposta ao dano oxidativo. ^[11,21]

A diminuição do FSC resulta em isquémia e hipóxia, bem como, dificulta o aporte de glicose, eventos que agravam a lesão primária e causam danos adicionais (lesões secundárias). ^[18]

2.4.3 Excitotoxicidade induzida pelo glutamato

Após lesão, a perturbação das células neuronais resulta na despolarização dos neurónios e na consequente libertação de neurotransmissores excitatórios, particularmente o glutamato. ^[18,22]

O glutamato é um importante neurotransmissor do sistema nervoso e, em situação de dano cerebral, é libertado de forma exacerbada devido a uma maior quantidade de impulsos nervosos. O possível comprometimento dos mecanismos de recaptção do glutamato, devido a disfunção dos transportadores deste neurotransmissor provocada pela LCT, contribui ainda mais para o aumento de glutamato na fenda sináptica, resultando em excitotoxicidade. A

excitotoxicidade é o mecanismo pelo qual os neurotransmissores excitatórios causam lesão celular e que se encontra esquematizada na Figura 3. [13,18,22]

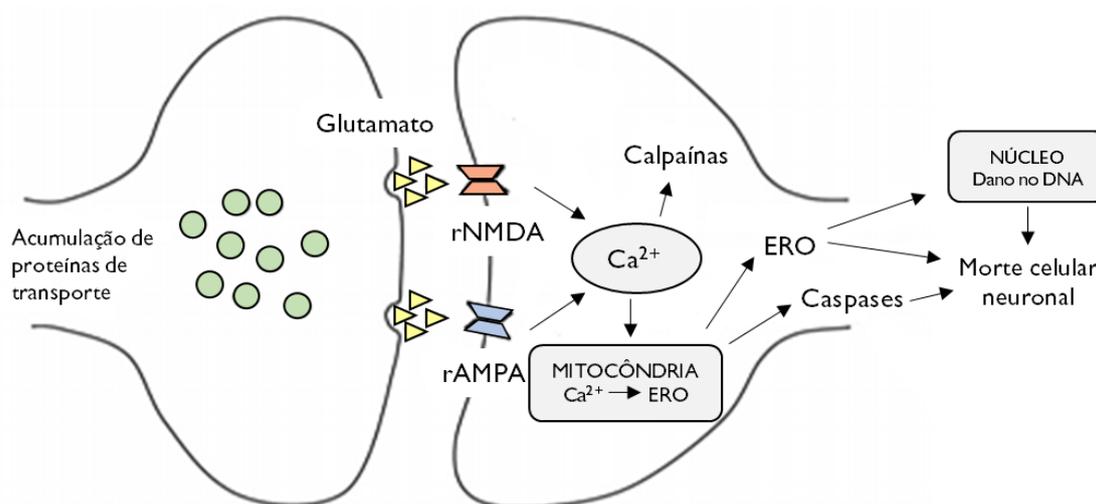


Figura 3: Representação esquemática da fisiopatologia associada à excitotoxicidade induzida pelo glutamato na lesão cerebral traumática. A acumulação do neurotransmissor glutamato na fenda sináptica, induzida pela libertação excessiva de glutamato pelos terminais nervosos pré-sinápticos e pelos mecanismos de recaptação prejudicados pela lesão cerebral traumática, resulta na ativação dos receptores NMDA e AMPA localizados na membrana pós-sináptica que permitem o influxo de cálcio. No meio intracelular, o cálcio estimula a ativação de calpaínas e caspases, bem como, a produção de espécies reativas de oxigênio. Esta associação de eventos resulta em morte celular neuronal que condiciona a função cerebral e intensifica a gravidade da lesão. ERO, espécies reativas de oxigênio; rNMDA, recetor de N-metil-D-aspartato; rAMPA, recetor de ácido α -amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropionato. Adaptado de [22]

Deste modo, a presença deste neurotransmissor na membrana pós-sináptica, faz com que haja uma ativação dos receptores NMDA e AMPA (canais iônicos) das células pós-sinápticas, permitindo o fluxo de iões através dos canais iônicos. A atividade excessiva dos receptores de glutamato leva a um desequilíbrio iônico intracelular com aumento do Ca^{2+} intracelular e influxo de Na^+ e Cl^- , bem como de outros receptores, que exercem os seus efeitos através da ligação e ativação de proteínas G que estão associadas a sistemas de segundo mensageiro. [18,23]

Dentro das células, o cálcio estimula uma série de mecanismos com ativação de proteases, nomeadamente as caspases, com funções proteolíticas e um papel importante na inflamação e na morte celular, e produção de radicais livres, que geram stresse oxidativo. Ambos resultam na morte das células cerebrais, de forma direta ou indireta, através de um processo apoptótico. [18,24]

Além disto, a degradação das células cerebrais está associada a uma resposta inflamatória que provoca danos celulares cumulativos e que pode comprometer a função da barreira hematoencefálica originando maior edema cerebral. [18]

2.4.4 Neuroinflamação

Numa situação de LCT, as lesões provocadas no organismo estimulam uma resposta inflamatória potente, que surge como uma tentativa de defesa do organismo, e é considerada extremamente importante. ^[17,25]

A neuroinflamação inicia-se quando é ativada a libertação de mediadores celulares, incluindo citocinas pró-inflamatórias, prostaglandinas, radicais livres e complemento. De entre as citocinas pró-inflamatórias, destaca-se o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas, nomeadamente, a IL-1 β e IL-6. Estes processos induzem quimiocinas e moléculas de adesão que, por sua vez, amplificam a resposta imunológica mobilizando células do sangue e gliócitos de forma simultânea e sinérgica. ^[17]

O possível comprometimento da barreira hematoencefálica permite que células do sangue (neutrófilos, monócitos e linfócitos) entrem no compartimento do Sistema Nervoso Central (SNC) e suportem a resposta inflamatória local. Desta forma, no SNC pode haver mobilização de células residentes e recrutadas periféricamente. ^[17]

A infiltração destas células pode gerar níveis tóxicos de NO, principalmente através da isoforma iNOS, bem como, gerar espécies reativas de oxigénio e azoto que, por sua vez, são capazes de ativar essas mesmas células inflamatórias através de vários mecanismos, incluindo a ativação do fator nuclear NF-kB que possui um papel importante na perpetuação da resposta imune, bem como no aumento da transcrição genética de mediadores pró-inflamatórios, tais como o TNF- α e a IL-6. ^[17]

Foi demonstrado que a infiltração de células inflamatórias no SNC pode estar associada a degeneração axonal, tal como se verifica na Figura 4. O dano mecânico imediato, consequência da LCT, resulta na alteração da organização do citoesqueleto axonal, constituído por microtúbulos e neurofilamentos orientados longitudinalmente. Juntamente com a constante proteólise mediada por cálcio, o dano axonal agudo pode progredir e, dias a meses depois, originar axotomia tardia e secundária, caracterizada pela degradação da bainha de mielina, pelo comprometimento do transporte axonal e pela acumulação de proteínas de transporte axonal. A associação do dano axonal com a infiltração de células inflamatórias (microglia e macrófagos), pode levar a rutura da vasculatura sanguínea, degradação de axónios, dano nos oligodendrócitos e deformação da substância branca e, como tal, originar um quadro clínico mais grave. ^[22]

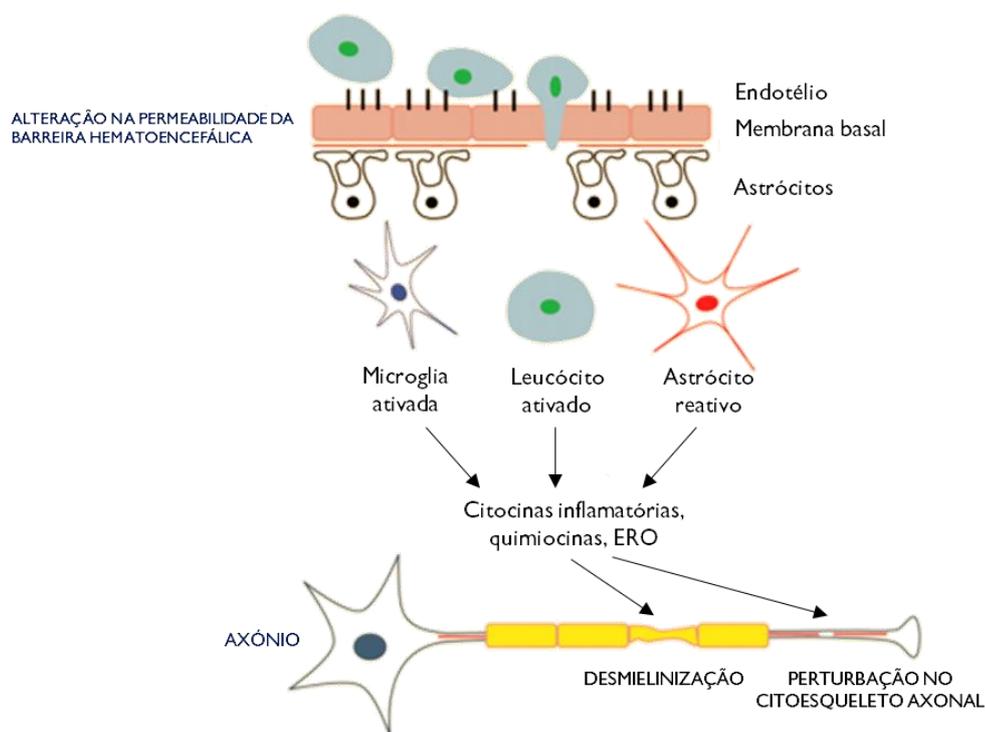


Figura 4: Representação esquemática da associação entre a resposta inflamatória e a degeneração axonal na lesão cerebral traumática. A alteração na permeabilidade da barreira hematoencefálica, devido à LCT, permite a entrada de leucócitos ativados para o parênquima cerebral. A junção de leucócitos ativados, microglia e astrócitos reativos resulta na síntese de ERO e moléculas inflamatórias, como citocinas e quimiocinas, que contribuem para a desmielinização e perturbação do citoesqueleto axonal. ERO, espécies reativas de oxigênio. Adaptado de [22]

A resposta inflamatória surge como neuroprotetora e como promotora de cicatrização. Contudo, pode tornar-se inadequada ao longo do tempo, especialmente se a lesão permanecer por semanas, uma vez que há uma contínua estimulação de processos fagocitários e apoptóticos, que podem resultar em necrose e causar danos cerebrais. [26]

2.4.5 Disfunção mitocondrial

A mitocôndria, em cooperação com outros organelos celulares, tem um papel fundamental no normal funcionamento das células, sobretudo no que diz respeito à produção de energia necessária para as atividades metabólicas das mesmas. [27]

Na LCT o aumento de cálcio intracelular, induzido pela excitotoxicidade do glutamato, resulta numa captação excessiva de cálcio por parte das mitocôndrias o que origina depleção de energia, formação de espécies reativas de oxigênio (ERO) e de espécies reativas de azoto (ERA), despolarização do potencial de membrana da mitocôndria e permeabilização da membrana mitocondrial. Todos estes eventos comprometem as funções da mitocôndria e, portanto, ocorre disfunção mitocondrial, como representado na Figura 5. [28]

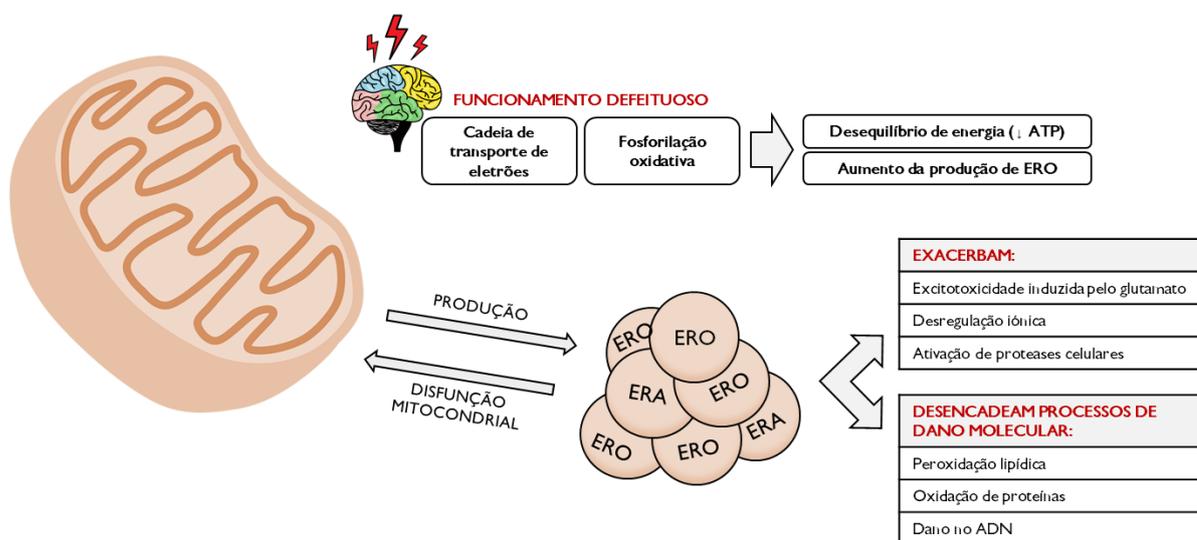


Figura 5: Representação esquemática do papel central desempenhado pela mitocôndria na lesão secundária mediada por lesão cerebral traumática. O mau funcionamento da cadeia de transporte de elétrons e da fosforilação oxidativa, desencadeado por LCT, conduz a uma depleção de energia e a um aumento da produção de ERO. Esta superprodução de ERO e também de ERA excedem as defesas antioxidantes celulares e, além de contribuírem para o agravamento da disfunção mitocondrial e de outros eventos fisiopatológicos desencadeados pela LCT, desencadeiam processos de dano molecular, tais como, peroxidação lipídica, oxidação de proteínas e dano no ADN. ERO, espécies reativas de oxigênio; ERA, espécies reativas de azoto. ATP, adenosina trifosfato, do inglês “adenosine triphosphate”. Adaptado de [11]

A depleção de energia acarreta uma grande preocupação neste tipo de lesões, uma vez que, sem energia, as células perdem funcionalidade e, em situações de maior período de privação poderá ocorrer morte celular e, por isso, maior dano cerebral. [28]

Além disto, como o cérebro é altamente dependente de fornecimento contínuo de oxigênio (O_2) e glicose para manter a integridade celular, numa situação de lesão o aporte inadequado de O_2 (devido a isquémia e hipóxia) converte o metabolismo aeróbico em metabolismo anaeróbico, que resulta em acidose e no esgotamento da energia celular. O metabolismo anaeróbio além de ser menos eficiente na produção de energia, gera mais subprodutos ácidos, com decréscimo do pH intracelular. [13, 28]

As ERO podem formar-se em vários compartimentos celulares, mas a maioria (cerca de 90%) são subprodutos do metabolismo normal da mitocôndria, durante a produção de energia por fosforilação oxidativa. Contudo, durante períodos de stresse fisiológico, tal como acontece na LCT, as ERO podem aumentar significativamente comprometendo as próprias mitocôndrias, sobretudo devido ao facto de possuírem um alto conteúdo de cardiolipina (componente importante na membrana mitocondrial interna) e um genoma desprotegido. [29]

O aumento da produção destas espécies resulta na peroxidação seletiva da cardiolipina, que possui um papel importante na estabilização de complexos na cadeia de transporte de

eletrões. Assim sendo, as ERO são capazes de provocar alterações estruturais oxidativas, que contribuem para o colapso do potencial de membrana da mitocôndria e resultam em alterações na cadeia de transporte de eletrões. Estas alterações prejudicam, ainda mais, a produção da energia, promovem a superprodução de radicais livres tóxicos e provocam alterações na homeostase do cálcio. [28, 29]

As consequências graves associadas a estes eventos podem sustentar danos adicionais, incluindo a oxidação do ADN mitocondrial, de proteínas e de lípidos e a abertura dos poros de permeabilidade transitória. O ADN mitocondrial é propenso a danos oxidativos devido ao facto de não possuir intrões e de estar próximo da fonte de ERO. A função respiratória diminuída induzida por esses danos no ADN mitocondrial e por outros fatores anteriormente descritos, intensifica a produção de ERO e desencadeia um ciclo vicioso de destruição ERO-ADN mitocondrial que, em última instância, desencadeia apoptose. Deste modo, as ERO adquirem ainda um papel chave na morte celular como promotoras de apoptose e são grandes responsáveis pelo comprometimento da barreira hematoencefálica e pela neurodegeneração. [28, 29]

2.4.6 Stresse oxidativo/ Dano oxidativo

O stresse oxidativo ou dano oxidativo é o resultado da acumulação e ação de radicais livres, após LCT. Resulta do desequilíbrio entre a produção de ERO, principalmente por parte da mitocôndria, e da atuação do sistema enzimático antioxidante que o próprio organismo possui para neutralizar os radicais que se formam em situações fisiológicas normais. [5]

As evidências sugerem, fortemente, que o dano oxidativo é o evento fundamental que leva a propagação de mecanismos de lesão secundária e, por isso, torna-se importante perceber quais as espécies responsáveis por este desequilíbrio e o modo como podem provocar dano cerebral. [5]

2.4.6.1 Importância do Ferro na produção de espécies reativas

O SNC é uma fonte extremamente rica de ferro e verifica-se que a sua distribuição está diretamente relacionada com a sensibilidade das várias regiões ao dano oxidativo. [4]

No plasma, a proteína transferrina responsável pelo transporte do ferro, liga fortemente o ferro na forma Fe^{3+} . A nível intracelular, o Fe^{3+} liga-se à ferritina, proteína de armazenamento. Cada uma delas possui uma afinidade muito alta para o ferro a pH neutro e, por isso, mantêm-no no estado não catalítico. Porém, na LCT, com a diminuição do pH, ambas

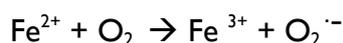
as proteínas libertam o ferro e este, uma vez livre, pode catalisar ativamente reações dos radiculares de oxigénio. [4]

Uma segunda fonte de ferro cataliticamente ativo é a hemoglobina. As hemorragias resultantes de lesões mecânicas são uma fonte óbvia de hemoglobina, que por si só estimula reações de radicais de oxigénio. Todavia, é mais provável que o ferro libertado pela hemoglobina seja o responsável pelo dano oxidativo. O ferro é libertado da hemoglobina pelo H_2O_2 ou por hidroperóxidos lipídicos (LOOH) e essa libertação é ainda mais aprimorada à medida que o pH desce. [4]

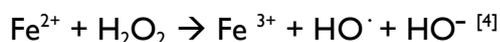
Assim sendo, a hemoglobina pode catalisar a formação de radicais livres e peroxidação lipídica (PL) diretamente ou através da libertação de ferro por H_2O_2 , LOOH e/ou pH ácido. [4]

O ferro livre ou quelatos de ferro participam nas reações de radicais livres originando anião superóxido ou radical hidroxilo:

- Auto-oxidação do Fe^{2+} e formação do radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$)



- Oxidação do Fe^{2+} na presença de H_2O_2 para formar o radical hidroxilo (HO^{\cdot}), pela Reação de Fenton



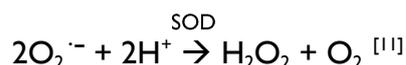
2.4.6.2 Espécies Reativas de Oxigénio

A. Radical Superóxido, Peróxido de Hidrogénio e Radical Hidroperóxido

O radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) é o primeiro a ser produzido numa situação de lesão, tendo sido já demonstrado que existe um aumento pós-lesão, quase imediato, na síntese microvascular deste radical. Durante os primeiros minutos e horas após lesão, este radical pode ter várias origens, nomeadamente a partir da oxidação do ácido araquidónico (síntese de prostaglandinas e leucotrienos), oxidação enzimática ou auto-oxidação de neurotransmissores (aminas biogénicas), atividade xantina oxidase, deficiência na cadeia de transporte de eletrões e oxidação da hemoglobina libertada (oxidação do Fe^{2+}). Além disto, em momentos posteriores, a ativação de gliócitos e a infiltração de neutrófilos e macrófagos fornecem fontes adicionais de $O_2^{\cdot-}$. [4,11]

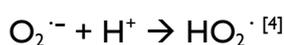
Este radical forma-se pela redução univalente do oxigénio e pode atuar tanto como oxidante, como redutor. Contudo, embora por si próprio seja uma espécie radicalar, a sua reatividade para substratos biológicos em ambiente aquoso é relativamente baixa. [4]

Como tal, o $O_2^{\cdot-}$ sofre dismutação espontânea para formar peróxido de hidrogénio (H_2O_2) numa reação que é fortemente acelerada pela enzima superóxido dismutase (SOD) e pela descida de pH (característica da LCT). [4]



O peróxido de hidrogénio não é, por si só, uma espécie muito reativa, mas é o precursor direto do radical hidroxilo – Reação de Fenton – anteriormente descrita. [4]

Em solução, $O_2^{\cdot-}$ existe em equilíbrio com o radical hidroperoxilo (HO_2^{\cdot}), que é mais solúvel em lípidos e é um agente oxidante ou redutor muito mais poderoso.



Uma vez que o pKa do par $O_2^{\cdot-}/HO_2^{\cdot}$ é 4,8, à medida que o pH desce (tal como acontece na LCT), o equilíbrio entre o radical superóxido e o radical hidroperoxilo muda a favor do último, que é mais reativo, particularmente em relação aos lípidos. [4]

B. Radical Hidroxilo

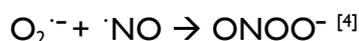
O radical hidroxilo (HO^{\cdot}) não possui antioxidantes de defesa específicos e possui um potencial de oxidação-redução bastante elevado e, como tal, pode facilmente reagir com moléculas biológicas capazes de ceder um eletrão provocando modificações irreversíveis nas mesmas. [11]

Tal como referido anteriormente, a Reação de Fenton é a principal fonte do radical hidroxilo, a partir da oxidação do Fe^{2+} pelo H_2O_2 . Por sua vez, devido à sua elevada reatividade, o radical hidroxilo consegue remover um átomo de hidrogénio de um carbono bis-alílico de ácidos gordos polinsaturados dos fosfolípidos membranares, iniciando a cadeia de reações da peroxidação lipídica e interrompendo a integridade e as funções das membranas biológicas. [11]

2.4.6.3 Espécies Reativas de Azoto

A. Peroxinitrito

O peroxinitrito (ONOO^-) é formado pela combinação do radical óxido nítrico ($\cdot\text{NO}$) com o $\text{O}_2^{\cdot-}$, numa reação catalisada pela óxido nítrico sintase (NOS).



O dano oxidativo mediado pelo peroxinitrito é causado pelos seus produtos de decomposição que possuem características de radicais livres potentes. Esses produtos são formados por duas vias:

- Protonação do peroxinitrito que resulta no ácido peroxinitroso (ONOOH), que pode sofrer decomposição homolítica e formar os radicais, altamente reativos, dióxido de azoto ($\cdot\text{NO}_2$) e radical hidroxilo ($\text{HO}\cdot$). [4]



- Reação com o dióxido de carbono (CO_2) e produção dos radicais dióxido de azoto ($\cdot\text{NO}_2$) e carbonato ($\text{CO}_3^{\cdot-}$). [4]



Cada um dos derivados radicalares do peroxinitrito ($\text{HO}\cdot$, $\cdot\text{NO}_2$ e $\text{CO}_3^{\cdot-}$) pode iniciar a peroxidação lipídica ou causar carbonilação de proteínas por reação com aminoácidos suscetíveis. [4]

Além disto, o $\cdot\text{NO}_2$ pode nitratar a terceira posição dos resíduos de tirosina nas proteínas, originando a 3-nitrotirosina (3-NT) considerada um marcador específico de dano celular. [4]

2.4.6.4 Peroxidação Lipídica

A peroxidação lipídica (PL) é definida como a degradação oxidativa dos lípidos que ocorre quando os radicais de oxigénio e azoto reagem com os ácidos gordos polinsaturados, resultando em interrupções na integridade celular e da membrana. De entre esses ácidos gordos polinsaturados o ácido araquidónico, o ácido linoleico, o ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico são os mais suscetíveis. [30]

A PL é o resultado de uma reação radicalar em cadeia caracterizada por três etapas distintas: iniciação, propagação e termo.

- Fase de iniciação: remoção de um átomo de hidrogénio ligado a um carbono alílico dos ácidos gordos polinsaturados que origina um radical lipídico.
- Fase de propagação: o radical lipídico instável reage com o oxigénio para formar um radical peroxilo que, por sua vez, remove outro átomo de hidrogénio dos ácidos gordos polinsaturados adjacentes dando origem a um hidroperóxido lipídico (LOOH) e um segundo radical lipídico e a partir daqui inicia-se uma série de reações em cadeia.
- Fase de termo: ocorre quando o substrato se esgota e um radical lipídico reage com outro radical ou com um captador de radicais para produzir um produto final não radical estável. ^[30]

Um exemplo de PL, ocorre por ataque do $\cdot\text{OH}$ ao ácido araquidónico, no qual as membranas celulares das células cerebrais são altamente enriquecidas. Na fase final da PL, o ácido araquidónico peroxidado decompõe-se e dá origem aos aldeídos neurotóxicos 4-hidroxinonenal (4-HNE) ou 2-propenal (acroleína). Ambos produzem neurotoxicidade por ligação a aminoácidos básicos, assim como a resíduos de cisteína, cujo resultado são modificações químicas que demonstraram inibir a função de uma variedade de proteínas celulares estruturais e enzimáticas. ^[30]

De uma forma geral, o SNC é sensível à PL devido ao alto teor de lípidos e à presença de altos níveis de ferro. Além da PL perturbar a organização lipídica normal das membranas celulares e subcelulares, os seus produtos podem ligar-se a proteínas, alterar a sua estrutura e comprometer as suas funções. ^[4]

3. Terapia Antioxidante na Lesão Cerebral Traumática

3.1 Enquadramento

Atualmente, e apesar das pesquisas pré-clínicas e clínicas desenvolvidas nos últimos anos, ainda não existe um tratamento estabelecido para a LCT. Esta dificuldade emerge pelo facto da LCT desafiar as abordagens convencionais terapêuticas, sobretudo devido à sua heterogeneidade e complexidade. ^[5,17]

Como a lesão primária não pode ser revertida, esta é exclusivamente sensível a medidas preventivas, mas não terapêuticas. Portanto, o foco terapêutico encontra-se nas lesões secundárias e nos efeitos neurológicos que estas podem desencadear. ^[6]

Na prática clínica, as intervenções médicas passam por métodos que contrariam o progresso das lesões, nomeadamente:

- Elevação da cabeça - a pressão intracraniana é reduzida e o FSC não é afetado;
- Hiperventilação - diminuição da pressão intracraniana;
- Profilaxia de apreensão - (utilização de antiepiléticos na fase inicial pós-trauma) prevenção de possíveis convulsões;
- Terapia hiperosmolar - diminuição do edema cerebral e regulação do FSC e da reologia do sangue;
- Estado de coma induzido medicamente - diminuição significativa na necessidade metabólica cerebral;
- Hipotermia terapêutica - diminuição da necessidade metabólica cerebral;
- Monitorização da pressão intracraniana;
- Intervenção cirúrgica. ^[18]

Adicionalmente, existem terapias medicamentosas disponíveis tais como, antipsicóticos, anticonvulsivos e antidepressivos. De notar que estas classes farmacológicas têm por objetivo fornecer alívio sintomático, mas não possuem a capacidade de modificar a progressão da doença. ^[5]

Apesar deste tipo de intervenção auxiliar na gestão da LCT e na sua progressão, existe a necessidade de descobrir uma terapêutica mais eficaz, capaz de reduzir as complicações pós-lesão.

Várias classes farmacológicas têm vindo a ser testadas quanto ao seu benefício terapêutico em modelos animais de LCT, tendo em conta os mecanismos da lesão secundária, das quais se destacam os antioxidantes. Desta forma, a terapia antioxidante surge como uma abordagem terapêutica promissora, particularmente no que diz respeito à diminuição do dano oxidativo. ^[5]

3.2 Terapia Antioxidante

O sistema antioxidante endógeno, composto pela glutatona peroxidase, superóxido dismutase, catalase e vitagenes (conjunto de genes responsáveis pela homeostase celular em condições de stresse), tem como objetivo neutralizar as ERO, convertendo-as em derivados com menor toxicidade e impedindo que essas espécies se liguem a macromoléculas como o ADN, ARN, proteínas e lípidos. ^[5,31]

Contudo, em situação de LCT, a quantidade de ERO produzidas assume valores tão elevados que ocorre uma sobrecarga nos mecanismos de defesa do organismo e, portanto, um esgotamento dos antioxidantes endógenos. Assim sendo, ocorre um aumento da peroxidação lipídica e/ou da oxidação de proteínas que causam danos nos tecidos adjacentes e podem, eventualmente, levar a necrose neuronal. ^[5,31]

Neste sentido, seguindo um raciocínio lógico, a utilização de antioxidantes como complemento natural de antioxidantes no organismo surge como uma potencial solução capaz de atenuar danos oxidativos causados pelos radicais livres e, portanto, reduzir a extensão da lesão e auxiliar na recuperação. ^[31]

A utilização de antioxidantes é uma abordagem promissora devido à ativação da via de sinalização do stresse oxidativo após LCT. O antioxidante pode atuar tanto pela eliminação de radicais livres, como pela inibição da peroxidação lipídica. Além disso, alguns antioxidantes demonstraram capacidade de intervir noutro tipo de eventos fisiopatológicos desencadeados por LCT, como, por exemplo, a resposta neuroinflamatória. ^[5]

De seguida, referem-se sucintamente alguns dos antioxidantes mais reconhecidos e mais estudados relativamente ao seu benefício na lesão cerebral traumática e que podem vir a ser utilizados como terapêutica.

3.2.1 Melatonina

A melatonina é um composto pleiotrópico que exerce múltiplas ações fisiológicas, inclusive ação antioxidante. É capaz de fortalecer o sistema antioxidante eliminando radicais livres, aumentando a síntese de glutathione, estimulando a produção e proteção de enzimas antioxidantes e aumentando a eficiência da cadeia de transporte mitocondrial de eletrões. ^[16]

Vários estudos realizados em modelos experimentais de LCT demonstraram ainda eficácia deste composto na diminuição da peroxidação lipídica, na preservação da estrutura neuronal e no aumento da recuperação funcional após lesão. ^[17,30]

As principais vantagens na utilização da melatonina passam pela sua lipofilicidade, pela sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e pelos baixos efeitos colaterais associados. ^[30]

3.2.2 Vitamina C

A vitamina C, ou ácido ascórbico, é considerada um potente antioxidante que também se comporta como modelador enzimático, causando uma regulação positiva de eNOS (induz vasodilatação, permitindo um aumento do FSC) e uma regulação negativa da NADPH oxidase

(principal fonte de ERO de origem não mitocondrial). Trata-se de um antioxidante com uma grande capacidade redutora que reage rapidamente com uma ampla gama de ERO e ERA, incluindo o radical hidroxilo e o peroxinitrito. ^[11, 17]

Além disto, o ascorbato, em compartimentos aquosos, pode “reciclar” a vitamina E nas membranas, pela redução do α -tocoferoxilo a α -tocoferol. Esta aptidão pode ser uma grande vantagem em situação de LCT, uma vez que, dado o ambiente rico em lípidos no cérebro, possibilita a manutenção da vitamina E e da sua ação antioxidante durante um período maior. ^[17]

Um ensaio clínico realizado em pacientes com LCT grave, aos quais foi administrada vitamina C por via intravenosa numa dose total de 32 g durante os 7 dias subsequentes à lesão, com uma dose máxima de 10 g no primeiro dia, demonstrou uma estabilização precoce significativa do edema perilesional em comparação com o grupo placebo. ^[32]

3.2.3 Vitamina E (α -tocoferol)

A vitamina E, principalmente o α -tocoferol, é capaz de eliminar radicais peroxilo junto de fases lipídicas biológicas, tais como as membranas celulares. Assim sendo, o seu mecanismo antioxidante está relacionado com a inibição da peroxidação lipídica, pela facilidade de perda de um eletrão no seu único grupo hidroxilo que permite a neutralização de ERO e ERA. Desta reação resulta o radical tocoferilo que é mais estável e menos reativo do que os radicais neutralizados. ^[11,17]

Um ensaio clínico realizado em cobaias com LCT leve ou grave indicou que o α -tocoferol, administrado por via intraperitoneal numa concentração de 100 mg/kg, diminuiu os níveis cerebrais de derivados da peroxidação lipídica mediada por stresse oxidativo. A conclusão deste estudo foi que a administração precoce deste composto após lesão pode ser bastante benéfica no que diz respeito à diminuição do dano tecidual associado à LCT. ^[11]

Outro ensaio clínico realizado em pacientes com LCT grave e diagnóstico radiológico de lesão axonal difusa, aos quais foi administrado 400 UI/dia de vitamina E por via intramuscular, durante 7 dias subsequentes à lesão, demonstrou um resultado clínico melhorado e redução na mortalidade. ^[32]

Apesar dos resultados promissores, existe a necessidade da realização de mais ensaios clínicos com vitamina E e vitamina C, tanto isoladamente como em combinação, com o objetivo de garantir eficácia e segurança na sua administração em situações de lesão cerebral traumática, por forma a alterar as atuais medidas terapêuticas. ^[32]

3.2.4 Coenzima Q10 e Ubiquinol

A coenzima Q10 está presente na membrana interna mitocondrial e participa ativamente na cadeia de transporte de elétrons, possuindo um enorme potencial oxidação-redução. [11]

Atualmente, poucos estudos em animais avaliaram o efeito da coenzima Q10 na LCT. Num modelo de Marmarou de LCT moderada, a coenzima Q10 foi administrada na dose de 10 mg/kg logo após lesão e revelou capacidade de diminuir a quantidade dos produtos da peroxidação lipídica, a perda neuronal e o edema axonal. [11]

O ubiquinol, forma reduzida da Coenzima Q10, é um antioxidante produzido endogenamente que auxilia na proteção das membranas, previne danos no ADN e tanto repara quanto inibe a PL. [31]

Especificamente, o ubiquinol, pela estabilização das membranas, diminui a produção de ERO, o que evita a disfunção mitocondrial, e melhora a produção de energia, bem como inibe a morte celular pela via mitocondrial. [31]

O facto do ubiquinol ter por objetivo atingir a mitocôndria, faz com que este antioxidante se torne uma potencial ajuda na lesão secundária após LCT. [31]

3.2.5 PEG-SOD

PEG-SOD corresponde à conjugação da superóxido dismutase com polietilenoglicol. Superóxido dismutase é um antioxidante que faz parte do sistema antioxidante endógeno e que por si só tem efeitos benéficos na LCT, contudo, a sua conjugação com polietilenoglicol permite uma maior estabilidade metabólica. [4]

Existem evidências que a disfunção microvascular após LCT é iniciada pelo radical superóxido ($O_2^{\cdot -}$) como subproduto da cascata de oxidação do ácido araquidónico. Ensaio realizados em modelos de LCT, demonstraram que a administração de superóxido dismutase preveniu a disfunção microvascular. [4]

Outros ensaios foram realizados com PEG-SOD, que tal como referido é mais estável metabolicamente, em pacientes com LCT moderada a grave administrado nas primeiras 8h após lesão. Embora um pequeno estudo inicial de fase II tenha demonstrado um resultado positivo, estudos multicêntricos posteriores, de fase III, não trouxeram um benefício significativo em termos de sobrevida ou melhores resultados a nível neuronal. Estes resultados negativos poderão ter várias explicações, uma delas pode ser a grande dimensão desta molécula que dificulta a entrada no cérebro e, portanto, os seus efeitos de eliminação de

radicais podem estar limitados à microvasculatura. Uma outra razão pode estar associada a uma margem terapêutica curta, insuficiente para diminuir a concentração de radicais livres. [4,33,34]

3.2.6 Flavonóides

Os flavonóides correspondem a uma classe de compostos naturais presentes em plantas e fungos cujo número de grupos OH é superior a um e, por esse motivo, são geralmente denominados como polifenóis poli-hidroxilados ou, simplesmente, polifenóis. [11]

Na sua maioria são solúveis em água e possuem como característica comum o facto de deterem um grande potencial oxidação-redução, atuando, portanto, como poderosos antioxidantes para qualquer tipo de ERO e ERA. [11]

Vários estudos pré-clínicos já foram realizados com uma grande variedade de flavonóides, nomeadamente o resveratrol, e os resultados demonstraram um efeito positivo em vários processos fisiopatológicos da lesão cerebral traumática. [11]

3.2.6.1 Resveratrol

O resveratrol é um polifenol reconhecido pela sua atividade antioxidante que permite eliminar ERO e prevenir a PL. Além da sua atividade antioxidante, possui uma ação anti-inflamatória, e, assim sendo, em situação de LCT pode ser uma grande ajuda para obtenção de resultados clínicos satisfatórios. [17]

Em ensaios realizados em modelos animais com LCT, foram administrados 100 mg/kg e verificou-se uma diminuição da peroxidação lipídica e do edema cerebral e uma melhoria no desempenho motor e na memória visuoespacial. Tais resultados são explicados pela diminuição dos níveis de superóxido e de óxido nítrico e pelo aumento de glutathione. [17]

Um estudo recente demonstrou ainda que animais tratados com resveratrol apresentaram uma redução na ativação microglial e nos níveis cerebrais de IL-6 e IL-12 e, como tal, tais resultados comprovam as propriedades anti-inflamatórias deste antioxidante e a sua importância na redução da neuroinflamação, após lesão cerebral traumática. [11,17]

3.2.7 Tempol

O tempol é um nitróxido que faz parte do grupo de antioxidantes também conhecidos como “captadores de spin”, e está envolvido no metabolismo de várias espécies reativas quer de oxigénio quer de azoto. [30]

Em ensaios realizados em modelos animais (ratos) de LCT, o tempol demonstrou reduzir a PL pós-traumática e os danos oxidativos induzidos pela nitração de proteínas, que resulta na preservação da função bioenergética mitocondrial, na redução do dano mediado por calpaína e na redução da neurogeneração, além de reduzir o edema e auxiliar na recuperação neurológica. [30]

3.2.8 Tirilazad

O tirilazad, também conhecido como U74006F, é um inibidor não-glicocorticóide das reações de propagação da peroxidação lipídica pela combinação da eliminação dos radicais peróxido com a estabilização da membrana. [4,30]

A eficácia protetora deste antioxidante foi demonstrada em vários modelos animais de LCT aguda, nomeadamente murganhos, ratos e gatos. Contudo, ensaios multicêntricos de fase III realizados em pacientes com LCT moderada a grave, na América do Norte e Europa, com administração de tirilazad e placebo, 4h após a lesão, na dose de 2,5 mg/kg a cada 6 h, durante 5 dias, falharam por diversas razões. [30]

Os dados do estudo norte-americano foram interrompidos devido a randomização inadequada e a uma preocupação com a taxa de mortalidade do grupo tratado com tirilazad. Os dados europeus não demonstraram qualquer benefício significativo no tratamento de LCT, embora a análise estatística tenha revelado menor mortalidade em pacientes do sexo masculino que também apresentavam hemorragia subaracnóide. [30]

Os fatores que contribuíram para o fracasso do ensaio com tirilazad foram a aparente incapacidade deste composto de atravessar a barreira hematoencefálica e garantir as concentrações adequadas para surtir efeito, bem como, as diferenças entre géneros nos resultados do tratamento e no metabolismo deste composto. [30]

3.2.9 U-83836E

U-83836E é um lazaróide de segunda geração com uma estrutura não esteróide que combina a porção cíclica da vitamina E com grupos amina dos 21-aminoesteróides. Esta estrutura permite a inibição da peroxidação lipídica e a eliminação dos radicais peróxido, tornando-o cerca de 100 vezes mais eficaz do que a vitamina E. [30]

Este antioxidante demonstrou, em ratos com LCT (usados como modelo animal), diminuir a PL pós-traumática e a nitração de proteínas, além de preservar a função respiratória mitocondrial e ajudar a estabilizar a concentração de cálcio intracelular. Desta forma, este composto permite neuroproteção a vários níveis bioquímicos. [30]

3.2.10 Antioxidantes direcionados à mitocôndria

Como mencionado previamente, a mitocôndria possui um papel importante na LCT, sobretudo no que diz respeito à produção de espécies reativas que induzem dano oxidativo capaz de provocar alterações em várias estruturas. ^[29]

Os antioxidantes normalmente utilizados não têm uma ação seletiva e é necessária uma grande concentração destas substâncias para que ocorra efeito terapêutico. Como tal, pensou-se que a utilização de antioxidantes direcionados à mitocôndria podia ser uma mais valia para intervenção terapêutica na LCT. ^[29]

Estudos recentes demonstraram que a utilização de antioxidantes direcionados à mitocôndria é bastante eficaz, muitos deles em concentrações muito baixas, na redução de efeitos negativos associados ao desenvolvimento de lesões secundárias causadas pela LCT. Em modelos animais de LCT, verificou-se que este tipo de antioxidantes previnem a oxidação da cardiolipina no cérebro e a morte neuronal, bem como reduzem os défices comportamentais, o volume da lesão cortical, o edema cerebral e os danos no ADN. Exemplos de antioxidantes direcionados à mitocôndria são SkQR1, MitoQ, peptídeo SS-31 e XJB-5-131. ^[29]

A porção antioxidante do SkQR1 é a plastoquinona, capaz de receber eletrões. Um estudo realizado em modelos animais após LCT, com injeções intraperitoneais diárias de SkQR1 numa dose de 100 nmol/kg, demonstrou que este antioxidante conseguiu reduzir o défice neurológico provocado pela lesão. ^[25,29]

O peptídeo SS-31 foi avaliado num modelo de Marmarou de LCT, numa concentração de 5 mg/kg, 30 minutos após LCT leve e demonstrou reverter significativamente a disfunção mitocondrial, pela diminuição da quantidade de ERO, e melhorar a lesão secundária causada por LCT, atenuando os défices neurológicos, o edema cerebral, o dano no ADN e a apoptose neuronal. ^[29]

O MitoQ, que contém a parte ativa da coenzima Q10, demonstrou num estudo realizado em modelos de LCT moderado, numa dose de 6 µmol/kg, atividade neuroprotetora antioxidante pela ativação do fator Nrf2 que possui a capacidade de estimular um grupo de enzimas e genes antioxidantes e desintoxicantes que protegem o organismo dos efeitos negativos induzidos pelo stresse oxidativo. ^[29]

Por último, o XJB-5-131, captador de eletrões, demonstrou em situação de LCT prevenir a oxidação da cardiolipina no cérebro, bem como a morte neuronal *in vitro* e *in vivo* e, como tal, conseguiu reduzir os défices comportamentais e o volume da lesão cortical. ^[25]

4. Considerações Finais e Perspetivas Futuras

Sendo a lesão cerebral traumática uma lesão experimentada por um grande número de pessoas, ano após ano, e cujas sequelas podem ser incapacitantes e, nos casos mais graves, pode originar um grande número de vítimas, é de esperar que a comunidade científica se interesse por este tema e desenvolva novos estudos e ensaios que possam, cada vez mais, esclarecer os mecanismos fisiopatológicos da lesão e, acima de tudo, que possam encontrar terapêuticas realmente eficazes, ainda inexistentes.

Felizmente, ao longo dos últimos anos, muito se investigou acerca da lesão cerebral traumática e, atualmente, continuam-se a unir esforços para descobrir novas moléculas capazes de surtir um efeito positivo no quadro clínico dos indivíduos que experimentam este tipo de lesão, em particular nas situações de lesão moderada a grave.

Contudo, este processo de investigação é bastante condicionado, na medida em que, em situação de LCT aguda, a gravidade deste tipo de lesão e a necessidade de atuar de imediato não facilita a realização de ensaios clínicos, essenciais para garantir eficácia e segurança de novas terapias.

Vários estudos realizados em modelos animais com lesão cerebral traumática revelaram um efeito promissor de vários tipos de agentes farmacológicos, com destaque para os antioxidantes que demonstraram diminuir o dano oxidativo classificado como o evento fundamental que leva a propagação dos mecanismos de lesão secundária.

Porém, embora existam evidências de que alguns antioxidantes tenham eficácia em modelos animais com LCT, ensaios clínicos não foram realizados com todos os compostos. Além disso, ensaios clínicos de fase III realizados com alguns compostos não demonstraram um efeito positivo estatisticamente significativo, com exceção do tirilazad que em situação de LCT moderada a grave e com hemorragia subaracnóide demonstrou menor mortalidade em pacientes do sexo masculino. Assim sendo, existe a necessidade de reunir dados clínicos suficientes para determinar se a adição da administração de antioxidantes na terapêutica para lesão cerebral traumática pode beneficiar o doente.

Deste modo, os esforços devem concentrar-se no desenvolvimento de novas estratégias, com estudos pré-clínicos completos e ensaios clínicos que considerem as dificuldades de uma patologia heterogénea como a lesão cerebral traumática.

Uma dessas estratégias passa pela utilização de antioxidantes direcionados à mitocôndria, uma vez que este organelo é a principal fonte de espécies reativas que resultam

em dano oxidativo. Além disso, existem várias evidências que sugerem que este grupo de antioxidantes são eficazes na diminuição da extensão da lesão cerebral traumática mesmo em concentrações baixas, o que não acontece com os outros antioxidantes que exigem grandes concentrações para alcançar o efeito terapêutico desejado.

Outra estratégia passa pela possível necessidade de atuar em vários pontos do processo oxidativo, simultaneamente ou de forma faseada, para alcançar um nível de neuroproteção representativo. Assim sendo, antecipa-se que a combinação de mais do que um antioxidante com diferentes mecanismos de ação possa melhorar a eficácia neuroprotetora, diminuir a variabilidade do efeito e, possivelmente, fornecer uma janela terapêutica maior, que a comprovar-se pode ser um grande sucesso.

5. Referências Bibliográficas

- [¹] LANGLOIS, J. A. *et al.* - The epidemiology and impact of traumatic brain injury: A brief overview. **Journal of Head Trauma Rehabilitation**. ISSN 08859701. 21:5 (2006) 375–378.
- [²] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - **Traumatic Brain Injury & Concussion** [Acedido a 27 de maio de 2020] Disponível em: <https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/index.html>
- [³] DEWAN, M. C. *et al.* - **Estimating the global incidence of traumatic brain injury**. *Journal of Neurosurgery*. ISSN 19330693. 130:4 (2019) 1080–1097.
- [⁴] HALL, E. D. *et al.* - Antioxidant Therapies for Traumatic Brain Injury. *Neurotherapeutics*. ISSN 19337213. 7:1 (2010) 51–61.
- [⁵] RANA, A. *et al.* - **Traumatic Brain Injury Altered Normal Brain Signaling Pathways: Implications for Novel Therapeutics Approaches**. *Current Neuropharmacology*. ISSN 1570159X. 17:7 (2018) 614–629.
- [⁶] VELLA, M. A. *et al.* - **Acute Management of Traumatic Brain Injury**. *Surgical Clinics of North America*. ISSN 15583171. 97:5 (2017) 1015–1030.
- [⁷] MENON, D. K. *et al.* - **Position statement: Definition of traumatic brain injury**. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. ISSN 00039993. 91:11 (2010) 1637–1640.
- [⁸] TEASDALE, G. *et al.* - **The Glasgow Coma Scale at 40 years: Standing the test of time**. *The Lancet Neurology*. ISSN 14744465. 13:8 (2014) 844–854.
- [⁹] ORDEM DOS MÉDICOS - **Normas de Boa Prática em Trauma** [Acedido a 29 de maio de 2020] Disponível em: http://ordemdosmedicos.pt/wp-content/uploads/2017/09/Normas_de_Boa_Pratica_em_Trauma.pdf
- [¹⁰] SUSSMAN, E. S. *et al.* - **Mild traumatic brain injury and concussion: terminology and classification**. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V., 2018. ISBN 9780444639547, 21–24.
- [¹¹] PIETRO, V. *et al.* - **Antioxidant therapies in traumatic brain injury**. *Antioxidants*. ISSN 20763921. 9:3 (2020) 1–34.
- [¹²] SAATMAN, K. E. *et al.* - **Classification of traumatic brain injury for targeted therapies**. *Journal of Neurotrauma*. ISSN 08977151. 25:7 (2008) 719–738.

- [13] ANDRADE, A. F. De *et al.* - **Mecanismos de lesão cerebral no traumatismo cranioencefálico.** Revista da Associação Médica Brasileira. ISSN 0104-4230. 55:1 (2009) 75–81.
- [14] DIXON, K. J. - **Pathophysiology of Traumatic Brain Injury.** Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America. ISSN 15581381. 28:2 (2017) 215–225.
- [15] JOURDAN, C. MD, *et al.* - **Disability and Health Consequences of Traumatic Brain Injury,** American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. 97:5 (2018), 323-331.
- [16] GUPTA, R.; SEN, N. - **Traumatic brain injury: A risk factor for neurodegenerative diseases.** Reviews in the Neurosciences. ISSN 03341763. 27:1 (2016) 93–100.
- [17] FERNÁNDEZ-GAJARDO, R. *et al.* - **Novel therapeutic strategies for traumatic brain injury: Acute antioxidant reinforcement.** CNS Drugs. ISSN 11727047. 28:3 (2014) 229–248.
- [18] GALGANO, M. *et al.* - **Traumatic brain injury: Current treatment strategies and future endeavors.** Cell Transplantation. ISSN 15553892. 26:7 (2017) 1118–1130.
- [19] STOKUM, J. A. *et al.* - **Molecular pathophysiology of cerebral edema.** Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. ISSN 15597016. 36:3 (2016) 513–538.
- [20] L. SHENG, M.; CHRISTOPHER, A. M. - **Pathophysiology and Treatment of Cerebral Edema in Traumatic Brain Injury.** Physiology & behavior. 176:1 (2016) 100–106.
- [21] VILLALBA, N. *et al.* - **Traumatic brain injury disrupts cerebrovascular tone through endothelial inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide gain of function.** Journal of the American Heart Association. ISSN 20479980. 3:6 (2014) 1–17.
- [22] NG, S. Y.; LEE, A. Y. W. - **Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets.** Frontiers in Cellular Neuroscience. ISSN 16625102. 13 (2019) 1–23.
- [23] VALLI, L. G.; SOBRINHO, J. A. - **Mecanismo De Ação Do Glutamato no Sistema Nervoso Central e a Relação Com Doenças Neurodegenerativas.** Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria. 18:1 (2014) 58–67.
- [24] SHALINI, S. *et al.* - **Old, new and emerging functions of caspases.** Cell Death and Differentiation. ISSN 14765403. 22 (2015) 526–539.

- [25] GENRIKHS, E. E. *et al.* - **The single intravenous administration of mitochondria-targeted antioxidant SkQRI after traumatic brain injury attenuates neurological deficit in rats.** Brain Research Bulletin. ISSN 18732747. 148 (2019) 100–108.
- [26] PEPPER, J. S.; DAHL, R. E. - **Inflammation and neuroprotection in TBI.** ISSN 1527-5418. 22:2 (2015) 134–139.
- [27] ZHANG, B. *et al.* - **Effects of Brain-Derived Mitochondria on the Function of Neuron and Vascular Endothelial Cell After Traumatic Brain Injury.** World Neurosurgery. ISSN 18788769. (2019).
- [28] CHENG, G. *et al.* - **Mitochondria in traumatic brain injury and mitochondrial-targeted multipotential therapeutic strategies.** British Journal of Pharmacology. ISSN 00071188. 167:4 (2012) 699–719.
- [29] STELMASHOOK, E. V. *et al.* - **Mitochondria-targeted antioxidants as potential therapy for the treatment of traumatic brain injury.** Antioxidants. ISSN 20763921. 8:5 (2019) 2–8.
- [30] BAINS, M.; HALL, E. D. - **Antioxidant therapies in traumatic brain and spinal cord injury.** Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease. ISSN 09254439. 1822:5 (2012) 675–684.
- [31] PALARETI, G. *et al.* - **The Use of Antioxidants in the Treatment of Traumatic Brain Injury.** International Journal of Laboratory Hematology. ISSN 1751553X. 38:1 (2016) 42–49.
- [32] RAZMKON, A. *et al.* - **Administration of vitamin C and vitamin E in severe head injury: a randomized double-blind controlled trial.** Clin Neurosurg. 58 (2011) 133–137.
- [33] J.P. MUIZELAAR, A. *et al.* - **Improving the outcome of severe head injury with the oxygen radical scavenger polyethylene glycol-conjugated superoxide dismutase: a phase II trial.** J. Neurosurg. 78:3 (1993); 375–382.
- [34] J.P. Muizelaar, A. *et al.* - **PEG-SOD after head injury.** J. Neurosurg. 83:5 (1995) 942.