



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria Inês Barroso Pereira da Costa

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Esclerose Múltipla: mecanismos moleculares da doença e potencial terapêutica com células estaminais mesenquimais” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Catarina Lopes Gomes, da Dra. Nicole Dinis Couceiro e da Professora Doutora Maria Celeste Lopes e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria Inês Barroso Pereira da Costa

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Esclerose Múltipla: mecanismos moleculares da doença e potencial terapêutica com células estaminais mesenquimais” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Catarina Lopes Gomes, da Dra. Nicole Dinis Couceiro e da Professora Doutora Maria Celeste Lopes e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020

Eu, Maria Inês Barroso Pereira da Costa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015231272, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Esclerose Múltipla: mecanismos moleculares da doença e potencial terapêutica com células estaminais mesenquimais” 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, 2 de setembro de 2020.

Maria Inês Barroso Pereira da Costa

(Maria Inês Barroso Pereira da Costa)

Agradecimentos

Os mais sinceros agradecimentos à Professora Doutora Maria Celeste Fernandes Lopes, minha orientadora interna, pela permanente disponibilidade, dedicação, incentivo, acompanhamento e doura orientação.

Aos meus professores, que ao longo destes anos contribuíram de forma decisiva para a minha formação académica e humana, as quais se assumiram como as ferramentas adequadas e imprescindíveis para atingir os objetivos almejados.

À Direção dos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Braga pela oportunidade de realizar o meu estágio num hospital de referência, com distintas condições materiais e profissionais de excelência comprovada.

Um agradecimento especial à Dra. Catarina Lopes Gomes, minha orientadora externa, e restantes farmacêuticas, técnicos e assistentes operacionais dos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Braga, pela forma calorosa como me receberam, pelo exemplar profissionalismo, dedicação, valores e conhecimentos transmitidos ao longo de todo o período de estágio.

Uma palavra de apreço e amizade à minha colega de estágio Ângela Mendes, com a qual partilhei experiências, discuti problemas e executei as tarefas de que fomos incumbidas.

Ao Dr. José Miguel Gonçalves, pela oportunidade de realizar o estágio na Farmácia Cruz e pela disponibilidade demonstrada no decorrer do mesmo.

À Dra. Nicole Dinis Couceiro, minha orientadora externa, bem como a todos os profissionais de saúde pertencentes à equipa da Farmácia Cruz pela dedicação, clareza das recomendações, incentivo, orientações e ensinamentos prestados, os quais foram cruciais para o meu crescimento pessoal e profissional e possibilitaram a finalização do meu estágio curricular em farmácia comunitária com um grau de formação que considero relevante para a integração no mercado de trabalho.

À minha família e amigos, pelo apoio incondicional ao longo de todo o meu percurso académico, o qual se revelou fundamental para a superação dos obstáculos que foram surgindo, a minha enorme gratidão.

Índice

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas	9
1. Introdução	10
2. Hospital de Braga	10
2.1. Serviços Farmacêuticos (SF)	10
3. Análise SWOT	11
3.1. Pontes Fortes.....	11
3.1.1. Acolhimento e integração.....	11
3.1.2. Planeamento das atividades a desenvolver pelo estagiário.....	11
3.1.3. Relações interpessoais	11
3.1.4. Contacto com as diversas áreas dos serviços farmacêuticos	11
3.1.4.1. Hospital de Dia Oncológico (HDO).....	12
3.1.4.2. Preparação de produtos farmacêuticos estéreis	12
3.1.4.3. Preparação de produtos não estéreis.....	13
3.1.4.4. Distribuição	14
3.1.4.4.1. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU).....	14
3.1.4.4.2. Reposição de stocks por níveis	15
3.1.4.4.3. Medicamentos sujeitos a legislação restritiva.....	17
3.1.4.4.4. Distribuição a doentes em regime de ambulatório.....	18
3.1.4.5. Iniciativas de intervenção farmacêutica	19
3.1.4.5.1. Farmácia clínica.....	19
3.1.4.5.2. Farmacocinética.....	19
3.1.4.5.3. Sistema de Gestão de Risco (SGR)	19
3.1.4.5.4. Prevenção e controlo de infeção e resistência aos antimicrobianos.....	20
3.1.4.5.5. Gestão de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos	21
3.1.4.5.6. Ensaio clínico (EC)	21
3.2. Pontos Fracos	22
3.2.1. Reduzido período de estágio atribuído a cada setor	22
3.2.2. Carater observacional muito acentuado em alguns setores	22
3.2.3. Reduzida intervenção farmacêutica nas prescrições médicas.....	22
3.3. Oportunidades	22
3.3.1. Aprendizagem.....	22
3.3.2. Elaboração de trabalhos	23
3.3.3. Ações de formação.....	23
3.3.4. Contacto direto com a realidade hospitalar	23
3.3.5. Contacto com medicamentos e doentes com Esclerose Múltipla (EM)	23
3.4. Ameaças	24
4. Considerações Finais.....	24
5. Referências Bibliográficas.....	25
6. Anexos	26

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	35
1. Introdução	36
2. Farmácia Cruz	36
3. Análise SWOT	36
3.1. Pontes Fortes	36
3.1.1. Acolhimento e integração.....	36
3.1.2. Planeamento das atividades a desenvolver pelo estagiário.....	37
3.1.3. Relações interpessoais	37
3.1.4. Flexibilidade do horário.....	37
3.1.5. Contacto com as diversas atividades desenvolvidas na farmácia comunitária.....	37
3.1.6. Variedade de produtos de venda livre.....	38
3.1.7. Possibilidade em integrar reuniões internas.....	39
3.1.8. Preparação de medicamentos manipulados.....	39
3.1.9. Entrega ao domicílio e em lares	39
3.1.10. Autonomia nas tarefas e carácter prático do estágio	39
3.1.11. Desenvolvimento de competências de comunicação, aplicação de conhecimentos adquiridos e valorização do farmacêutico	42
3.2. Pontos Fracos	43
3.2.1. Dificuldade inicial em associar os nomes comerciais aos princípios ativos.....	43
3.2.2. Insegurança e dificuldade inicial no atendimento aos utentes.....	43
3.2.3. Impossibilidade de trabalhar com a nova versão do Sifarma.....	43
3.3. Oportunidades	43
3.3.1. Participação em várias ações de formação	43
3.3.2. Medidas de segurança face à pandemia por COVID-19.....	44
3.3.3. Estágio numa outra farmácia	44
3.3.4. Dispensa de medicamentos hospitalares em farmácia comunitária face à situação pandémica SARS-CoV-2	44
3.4. Ameaças	44
3.4.1. Pausa no estágio devido à pandemia por COVID-19.....	44
3.4.2. Impossibilidade de assistir a formações presenciais face à pandemia	45
3.4.3. Limitações na determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	45
4. Considerações Finais	45
5. Referências Bibliográficas	47
6. Anexo	48
 Esclerose Múltipla: mecanismos moleculares da doença e potencial terapêutica com células estaminais mesenquimais	
Resumo	50
Abstract	51
Lista de Abreviaturas	52

1. Introdução	54
2. Esclerose múltipla (EM)	54
2.1. Epidemiologia	54
2.2. Etiologia	56
2.2.1. Fatores imunológicos	56
2.2.2. Vitamina D e Exposição solar	57
2.2.3. Tabaco.....	57
2.2.4. Poluição	57
2.2.5. Infecções virais.....	58
2.2.6. Genética.....	58
2.3. Sintomatologia e diagnóstico	59
2.3.1. Sintomatologia.....	59
2.3.2. Diagnóstico	60
2.4. Mecanismos moleculares da doença	62
3. Tipos de Esclerose Múltipla	64
3.1. Síndrome Clínica Isolada (SCI)	64
3.2. Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente (EMRR)	64
3.3. Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP)	65
3.4. Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP)	65
4. Esclerose Múltipla: Terapêutica	66
4.1. Tratamento dos surtos	66
4.2. Tratamento dos sintomas	67
4.3. Tratamento Modificador da Doença	67
4.4. Potencial Terapêutica com Células Estaminais Mesenquimais (CEM)	68
4.4.1. CEM: mecanismos de ação na terapia.....	69
4.4.1.1. Diferenciação e integração nos tecidos lesados	70
4.4.1.2. Função parácrina.....	71
4.4.1.3. Contacto e interação direta célula-célula.....	72
4.4.2. CEM: vantagens, desvantagens e riscos na terapia.....	73
4.4.3. CEM: Perspetivas de utilização futura.....	75
5. Considerações Finais	75
6. Referências Bibliográficas	77
7. Anexo	86

Relatório de Estágio Curricular em
Farmácia Hospitalar



Orientado pela Dra. Catarina Lopes Gomes

Lista de Abreviaturas

AA – Armazéns Avançados

AO – Assistentes Operacionais

BO – Bloco Operatório

CA – Conselho de Administração

CAUL – Certificado de Autorização de Utilização do Lote

CE – Comissão de Ética

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

DC – Distribuição Clássica

DIDDU – Distribuição Individual em Dose Unitária

EC – Ensaio Clínicos

EM – Esclerose Múltipla

FDS – *Fast Dispensing System*

GCL-PPCIRA – Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistências aos Antimicrobianos

HB – Hospital de Braga

HDO – Hospital Dia Oncológico

ME – Medicamento Experimental

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

RAM – Reações Adversas a Medicamentos

SINAS – Sistema Nacional de Avaliação em Saúde

SF – Serviços Farmacêuticos

SGR – Sistema de Gestão do Risco

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SU – Serviço de Urgência

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças)

UCIP – Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes

UCIN – Unidade de Cuidados Intermédios Neurocríticos

UF – Unidade de Farmacovigilância

1. Introdução

A elaboração do presente relatório, efetuada de acordo com as Normas Orientadoras da Unidade Curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, assume a forma de uma análise SWOT, técnica de planeamento estratégico, para diagnóstico e análise dos pontos Fortes (*Strengths*), Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) e refere-se à frequência do estágio em farmácia hospitalar que decorreu nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital de Braga (HB), em janeiro e fevereiro de 2020.

Esta análise pretende descrever sucintamente e analisar de forma fundamentada e crítica, as tarefas desempenhadas e as atividades desenvolvidas nos SF com as quais tive a oportunidade de contactar, a adequação da aprendizagem adquirida ao longo do percurso académico à prática profissional, bem como, a valorização resultante da frequência do estágio face às perspetivas profissionais futuras.

2. Hospital de Braga

Esta unidade hospitalar foi inaugurada em maio de 2011 na freguesia de São Vítor, Sete Fontes, na zona Este da cidade de Braga e, constitui uma Entidade Pública Empresarial integrada no Serviço Nacional de Saúde (SNS) que presta cuidados de saúde a milhões de pessoas dos distritos de Braga e Viana do Castelo (1); (2).

O HB possui equipas clínicas multidisciplinares, altamente qualificadas para a prestação de serviços de saúde de excelência, desde médicos, enfermeiros, assistentes técnicos, assistentes operacionais (AO), técnicos de diagnóstico e terapêutica, técnicos superiores de saúde, entre outros. Ainda dispõe de equipamentos com tecnologias de primeira linha (2).

As características acima referidas foram determinantes para a minha opção de realizar o estágio curricular em farmácia hospitalar no HB, uma vez que me ofereciam garantias, oportunidades e condições de aprendizagem, que dificilmente encontraria noutro local.

2.1. Serviços Farmacêuticos (SF)

Os SF têm na sua constituição departamentos com autonomia científica e técnica que visam satisfazer o doente, garantindo o correto circuito do medicamento. A sua missão é “*promover a prestação de cuidados farmacêuticos de elevada qualidade, em segurança, num ambiente de profissionalismo, respeito e comunicação efetiva*” (3).

Ao longo do estágio, tive a oportunidade de contactar com a dinâmica do hospital e com diversos setores, de entre os quais destaco: Hospital de Dia Oncológico (HDO); preparação de produtos farmacêuticos; distribuição; iniciativas de intervenção farmacêutica; gestão; ensaios clínicos e ambulatório.

3. Análise SWOT

3.1. Pontes Fortes

3.1.1. Acolhimento e integração

Todos os profissionais com que me deparei, demonstraram desde o início do estágio uma atitude positiva e acolhedora, bem como grande disponibilidade para o esclarecimento de potenciais dúvidas. Esta atitude foi fortemente motivadora, facilitou de forma acentuada a minha integração na equipa e incentivou-me a alcançar os objetivos desejados, a aprimorar o meu conhecimento e a contribuir, dentro das minhas possibilidades, para acrescentar valor ao serviço atualmente vigente.

3.1.2. Planeamento das atividades a desenvolver pelo estagiário

A Dra. Catarina Gomes (minha orientadora externa) e a Dra. Sylvie Martins, apresentaram-me as várias instalações e disponibilizaram atempadamente a documentação necessária e adequada ao conhecimento prévio das diversas atividades, normas, serviços, instalações e equipamentos com os quais me deparei ao longo do estágio, nomeadamente: Manual dos SF do HB; Manual de Boas Práticas dos SF do HB e a calendarização das atividades a executar durante o estágio (ANEXO I).

Este planeamento pormenorizado, os documentos fornecidos, e as orientações facultadas pelos profissionais de saúde que me acompanharam pelos diversos setores, demonstraram-se ferramentas preciosas para a realização das tarefas que me foram sendo atribuídas.

3.1.3. Relações interpessoais

Ao longo de todo o meu percurso, presenciei um esforço e motivação contínuos, um ótimo trabalho em equipa, uma boa relação e comunicação entre os diversos profissionais de saúde. Assim, através da execução das diversas tarefas e interajudas, os colaboradores complementam-se, contribuem para a inovação e para a obtenção dos melhores resultados. Este ambiente foi facilitador da minha aprendizagem e integração na equipa multidisciplinar.

3.1.4. Contacto com as diversas áreas dos serviços farmacêuticos

Considero que um dos pontos fortes mais relevantes consistiu na possibilidade de contactar diretamente com as diversas áreas dos serviços farmacêuticos do HB, contacto esse, que me permitiu adquirir e consolidar ferramentas e conhecimentos que considero fundamentais para o desempenho da minha futura atividade profissional.

3.1.4.1. Hospital de Dia Oncológico (HDO)

A passagem pelo HDO, deu-me a conhecer a importância do farmacêutico neste setor e permitiu-me contactar com uma realidade e medicamentos que desconhecia e que têm um impacto significativo na vida dos doentes.

Observei que os farmacêuticos responsáveis validam as prescrições oncológicas, conferem os citotóxicos a administrar no hospital e cedem aos doentes oncológicos a medicação necessária (citotóxicos, antieméticos, colutórios, entre outros) para administração em domicílio.

Os citotóxicos possuem um circuito de distribuição específico que tive a fortuna de puder acompanhar. O percurso inicia-se com uma prescrição médica que, seguidamente, é recebida e validada pelo farmacêutico responsável, de modo a evitar erros e dosagens inapropriadas. Foram-me explicados os cálculos necessários para a verificação da dose.

Aprendi que o doente realiza análises, é avaliado e se os resultados forem favoráveis a terapêutica é validada.

Ajudei a conferir a medicação que chega ao serviço e organizei os fármacos orais por ordem alfabética.

O contacto com os doentes em situação delicada aquando da cedência de medicação, deu-me a conhecer as suas preocupações, sintomas e necessidades. Esta interação permitiu também desenvolver a minha capacidade de comunicação com os utentes e adquirir conhecimentos práticos acerca das atividades desenvolvidas no sector em análise.

3.1.4.2. Preparação de produtos farmacêuticos estéreis

Esta unidade engloba as áreas de preparação de estéreis citotóxicos e de estéreis não citotóxicos. Integra equipas especializadas e possui equipamentos e instalações adequadas, que contribuem para a qualidade e segurança da produção.

De entre as instalações pelas quais passei, destaco: a área de acesso comum (onde me equipei e desinfetei as mãos corretamente antes de entrar na área seguinte); a sala de apoio (onde pude presenciar a emissão de mapas de produção, rótulos de preparação, organização de tabuleiros individualizados por preparação, a libertação do lote, entre outras atividades); antecâmara (onde coloquei o equipamento de proteção individual e higienizei as mãos) e a sala limpa (onde assisti à preparação propriamente dita na câmara de fluxo laminar vertical).

Pude observar de perto e/ou participar em muitas das ações aí desempenhadas, das quais realço: receção e validação das prescrições médicas (na área de preparação de estéreis não citotóxicos); emissão das fichas de preparação (ANEXO II) (na área de preparação de estéreis não citotóxicos) e dos mapas de produção (na área de preparação de estéreis citotóxicos); registo dos lotes da medicação e dos materiais utilizados na manipulação; impressão dos

rótulos das preparações; garantia da correta manipulação por forma a minimizar os riscos de contaminação por microrganismos e partículas e, assegurar a esterilidade das preparações; dupla-verificação; preenchimento de um documento em Excel onde se registam os manipulados preparados; controlo microbiológico (da câmara de fluxo laminar vertical, do *transfer* e do operador); monitorização e registo dos indicadores de qualidade (temperatura da sala de apoio, temperatura do frigorífico, diferencial de pressão, humidade e velocidade média do fluxo de ar dentro da câmara); preparação dos tabuleiros individualizados por fármaco; verificação da medicação preparada; libertação do lote e limpeza diária do material (antes e após cada sessão de trabalho).

Dado o risco ocupacional inerente à manipulação de fármacos citotóxicos (produtos potencialmente carcinogénicos, mutagénicos e nocivos), efetua-se um registo da exposição individual e utilizam-se equipamentos de proteção e vestuário com características de segurança adequadas.

Notei que os citotóxicos são distribuídos em horários específicos, por AO até ao HDO, em malas apropriadas, fechadas e devidamente identificadas, separados do outro tipo de medicação presente no HB.

Apercebi-me que as preparações estéreis não citotóxicas incluem as bolsas de nutrição parentérica, colírios e preparações intraoculares. Estes produtos, depois de preparados, são devidamente transportados, separados dos outros medicamentos, para evitar acidentes e/ou armazenamentos incorretos.

Foi-me dada a possibilidade de registar os resultados dos controlos microbiológicos da unidade de preparação de estéreis citotóxicos num ficheiro em Excel, bem como observar o débito de medicamentos através da análise dos mapas de produção dos citotóxicos.

3.1.4.3. Preparação de produtos não estéreis

Nem sempre as necessidades particulares dos doentes conseguem ser supridas pela disponibilidade do mercado, tornando-se fundamental a existência de uma unidade de preparação de produtos não estéreis que proporciona ao utente a medicação na dosagem, na forma farmacêutica e com a qualidade adequadas. Estas preparações são realizadas em condições adequadas, numa sala própria, segundo os protocolos vigentes.

Pude observar a preparação de um colutório de nistatina (antifúngico) (ANEXO III), frequentemente utilizado em doentes oncológicos, uma vez que, devido aos efeitos secundários da quimioterapia e radioterapia, acabam por ter mucosites. Este medicamento alivia e ajuda a melhorar os sintomas. Também tive a oportunidade de pesar ácido acetilsalicílico e acondicioná-lo em papéis medicamentosos.

Considero a minha presença nesta unidade um ponto forte, uma vez que pude observar de perto a manipulação dos produtos e pôr em prática os meus conhecimentos de farmácia galénica e de tecnologia farmacêutica.

3.1.4.4. Distribuição

A distribuição de medicamentos tem como objetivo: garantir o cumprimento da prescrição; racionalizar a distribuição dos medicamentos; assegurar a administração correta do medicamento; diminuir os erros relacionados com a medicação (administração de medicamentos não prescritos, troca da via de administração, erros de doses, entre outros); monitorizar a terapêutica; reduzir o tempo de enfermaria dedicado às tarefas administrativas e manipulação dos medicamentos e racionalizar os custos com a terapêutica (4).

Pude constatar que no HB existem diversos sistemas de distribuição de medicamentos, os quais se adaptam às características dos produtos a fornecer e às necessidades dos vários SC.

3.1.4.4.1. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU)

A DIDDU permite a dispensa individualizada por doente e por dia. Os medicamentos são enviados em gavetas distintas, com a identificação do doente, número do processo, serviço e cama. Esta unidade permite segurança acrescida do circuito do medicamento, diminuição de custos e desperdícios, racionalização da terapêutica, imputação de custos ao doente, redução do *stock* nos SC, aumento da rastreabilidade do medicamento, promoção da intervenção farmacêutica e aumento da disponibilidade da enfermagem para cuidar do utente (5).

A minha passagem por este serviço permitiu-me verificar em pormenor o circuito da dose unitária, a qual se inicia com a prescrição médica que posteriormente é validada pelo farmacêutico responsável. O mesmo emite e confere os mapas farmacoterapêuticos e, seguidamente, envia-os para os equipamentos semi-automáticos (*Fast Dispensing System – FDS[®]* e *Kardex[®]*), para que a medicação comece a ser preparada.

O FDS[®] permite reembalar e identificar formas farmacêuticas sólidas orais que não estão individualmente identificadas com o nome da substância ativa, lote, dose e validade, de forma célere e eficaz.

O Kardex[®] desloca prateleiras onde estão armazenados os medicamentos de maior rotatividade prontos a serem colocados nas gavetas do doente, possibilitando assim, reduzir os erros e melhorar a segurança e qualidade da terapêutica.

Cada SC que dispõe deste tipo de distribuição, possui uma farmácia satélite, à qual recorre quando são necessários medicamentos que não se encontram na gaveta do doente. Caso o medicamento não exista no *stock* da farmácia satélite, os SF são contactados.

Durante a minha semana neste setor, participei na preparação da medicação pedida após a hora de emissão dos mapas farmacoterapêuticos e enviei-a aos SC requisitantes. Acompanhei a validação das prescrições médicas bem como a posterior emissão, conferência e dispensa dos mapas farmacoterapêuticos. Estas tarefas foram essenciais para adquirir e consolidar conhecimentos que considero relevantes para o meu desempenho como futura farmacêutica.

3.1.4.4.2. Reposição de stocks por níveis

No HB, coexistem diversos sistemas de reposição de *stocks*: distribuição clássica (DC); armazéns avançados (AA); cartões kanban; Pyxis® e reposição por contagem do *stock*.

Distribuição Clássica (DC)

A DC caracteriza-se pela dispensa de medicamentos e produtos farmacêuticos por SC, baseada numa requisição efetuada pelo enfermeiro responsável para reposição do *stock* previamente estabelecido entre os SF e os SC. Destina-se essencialmente a assegurar a dispensa de produtos de maior consumo ou para os quais não seja possível a sua dispensa através de outros métodos de distribuição.

Fui informada que todas as semanas, num dia pré-definido, os enfermeiros responsáveis pelos SC fazem o pedido de reposição de *stock* que, posteriormente, é validado pelo farmacêutico responsável pela DC. Após a validação, a medicação é repostada, com o apoio de um AO. Em caso de urgência, o enfermeiro responsável por dado SC efetua um pedido urgente aos SF, o qual, após a validação pelo farmacêutico é preparado e colocado, juntamente com a folha de débito, no sistema de vácuo ou na mesa destinada à entrega de pedidos para que um AO o faça chegar ao serviço respetivo.

Se um medicamento requisitado não constar da listagem dos medicamentos cuja utilização e fornecimento está autorizada pelo HB, o prescriptor faz um pedido de autorização da medicação (pedido extra-formulário) (ANEXO IV). A satisfação ou rejeição do pedido é da competência da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), Comissão de Ética (CE) e/ou do Conselho de Administração (CA).

A farmacêutica que me acompanhou, elucidou-me acerca das tarefas mencionadas, das suas funções, apresentou-me os armazéns da farmácia e esclareceu-me acerca dos passos a realizar para alcançar os resultados pretendidos. Tive a oportunidade de preparar a medicação, de organizar os pedidos extra-formulário e de observar o circuito de distribuição.

Armazéns Avançados (AA)

Um dos métodos de reposição de *stocks* por níveis consiste em estabelecer, na Farmácia satélite do serviço correspondente, um AA, com o tipo e quantidade de produtos

farmacêuticos, mais adequados às necessidades específicas de cada SC. Estes *stocks* são previamente definidos pelos farmacêuticos, enfermeiros e médicos dos respetivos SC.

Estes produtos continuam a fazer parte do *stock* dos SF e são controlados através duma plataforma informática (Glantt).

Após prescrição médica e administração do medicamento ao doente, o enfermeiro regista informaticamente esse consumo, o qual é automaticamente abatido ao *stock*. A reposição dos *stocks* é feita pela Farmácia de acordo com a periodicidade e com os níveis previamente definidos. No HB, o modelo de distribuição por reposição de *stocks* por AA, está implementado em 14 SC de internamento.

Os AA permitem otimizar a gestão de recursos humanos e materiais e um melhor controlo e otimização dos *stocks*, eliminando atividades saturantes tais como, a necessidade de contagem manual, a obrigatoriedade de gerar pedidos informáticos (em Glantt), uma vez que as necessidades de reposição são comunicadas automaticamente, por meios informáticos, aos SF. A grande vantagem da implementação dos AA é a simplificação do processo logístico, a otimização dos *stocks* e a libertação de meios humanos para a prestação de cuidados diretos ao utente.

Este tipo de distribuição apenas permite ao farmacêutico tomar conhecimento dos medicamentos administrados aos doentes após o registo efetuado pelo enfermeiro, pelo que a sua capacidade de intervenção farmacêutica, tal como acontece na DC, fica sempre limitada a ações corretivas efetuadas à posteriori.

Bloco Operatório (BO), Serviço de Urgências (SU), Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes (UCIP) e Unidade de Cuidados Intermédios Neurocríticos (UCIN)

A reposição dos *stocks* do BO e do SU, é feito por contagem manual e, na UCIN, pelo método *kanban*. A contagem e a reposição do *stock* nestes SC são da responsabilidade dos SF, sendo que a inexistência de AA nestes serviços dificulta a gestão e o controlo dos mesmos.

O BO dispõe de uma farmácia satélite com uma estrutura subordinada às necessidades das diversas valências do serviço. Os dias definidos para a reposição do *stock* foram pré-estabelecidos entre os SF e o BO.

O SU é um serviço cuja polivalência implica uma segmentação de acordo com as necessidades dos doentes a qual se traduz nas seguintes divisões: Urgência Geral; Urgência Obstétrica/Ginecológica; Urgência Pediátrica e Unidade de Cuidados Intermédios Médicos (5). Cada um destes locais é possuidor de um *stock* estabelecido entre o farmacêutico responsável e o enfermeiro chefe o qual é aprovado pelos SF e pelo Diretor do SU.

Explicaram-me que na UCIP, serviço que exige uma grande capacidade de resposta, está implementado um sistema (Pyxis®) automatizado, de acesso restrito, de armazenamento e dispensa de medicamentos que permite aumentar a eficiência, eficácia e segurança na gestão do circuito do medicamento, a otimização da sua distribuição, a redução do tempo despendido em tarefas administrativas por parte do pessoal de assistência, com o conseqüente aumento da disponibilidade para prestação de cuidados diretos ao doente. O sistema é constituído por uma estação localizada na UCIP (de acesso restrito a utilizadores autorizados através de registo biométrico, aos quais apenas é permitida a retirada da medicação prescrita) e por uma consola existente nos SF através da qual é possível ao farmacêutico efetuar a gestão diária dos produtos. Neste sistema não são armazenados nem distribuídos os gases medicinais, os medicamentos sujeitos a legislação restritiva, os injetáveis de grande volume, nutrição entérica, medicamentos de frio, material penso, antisséptico e desinfetante.

Também aprendi que a reposição do *stock* da UCIN é efetuada pelo método *kanban*, cartões que assinalam o *stock* mínimo (valor a partir do qual o medicamento deve ser repostado) e máximo para um dado fármaco (ANEXO V).

Observei que o circuito do medicamento nestes SC se inicia com uma prescrição, que posteriormente é validada pelo farmacêutico responsável, o qual procede à emissão do mapa farmacoterapêutico para preparação e envio da medicação aos SC respetivos.

A minha atividade neste setor possibilitou-me contactar com o circuito de distribuição do medicamento, preparar e conferir a medicação prescrita para o BO, UCIP e UCIN e ainda me proporcionou a visita a alguns dos SC com vista a analisar os *stocks* dos mesmos.

3.1.4.4.3. Medicamentos sujeitos a legislação restritiva

Medicamentos psicotrópicos e estupefacientes

Este tipo de medicamentos, pelas suas propriedades e pela frequência com que são associados ao tráfico ilícito, estão sujeitos a legislação própria e são altamente controlados durante a aquisição, o armazenamento e a dispensa.

Verifiquei que estes medicamentos estão guardados por ordem alfabética em cofres sob condições adequadas e só são dispensados pelo farmacêutico responsável caso haja uma justificação válida. Todos os dias é efetuado o inventário.

Tive a oportunidade de presenciar o percurso da dispensa destes medicamentos que se inicia com uma requisição (ANEXO VI). Após a validação pelo farmacêutico, o medicamento é dispensado para o serviço requisitante.

É realizado informaticamente o registo dos consumos do dia anterior, de modo a atualizar o *stock* dos medicamentos que foram dispensados.

Ao longo do meu estágio pude efetuar o inventário destes medicamentos, organizar os kanban manuais, preparar a medicação a dispensar e conhecer os vários psicotrópicos e estupefacientes existentes no HB.

Medicamentos hemoderivados e fatores de coagulação

Os hemoderivados e fatores de coagulação são medicamentos biológicos derivados do sangue ou plasma humano e, como tal, sujeitos a legislação específica e especialmente controlados ao nível da aquisição, armazenamento e distribuição aos SC.

Quando estes medicamentos são rececionados, é imperativo confirmar que os mesmos são acompanhados pelo Certificado de Autorização de Utilização do Lote (CAUL) emitido pelo Infarmed, que demonstra que aquele lote está apto para comercialização e utilização.

A distribuição inicia-se com uma prescrição médica num documento próprio (ANEXO VII) e, após a validação pelo farmacêutico responsável, a medicação é enviada para o SC requisitante. Concederam-me a oportunidade de participar e acompanhar a validação das prescrições, de preparar a medicação a dispensar e de fazer o inventário, tarefas que me permitiram compreender o circuito deste tipo de medicamentos com o qual não estava familiarizada.

3.1.4.4. Distribuição a doentes em regime de ambulatório

O SNS assegura a dispensa de medicamentos comparticipados a 100% em regime de ambulatório, por parte dos SF hospitalares, em situações devidamente regulamentadas. Este regime, surge da necessidade da existência de um controlo estreito e contínuo da terapêutica por parte de profissionais de saúde (4); (5). Como tal, os SF devem promover a utilização racional dos medicamentos, a adesão à terapêutica e garantir um acompanhamento farmacoterapêutico, detetando eventuais problemas associados à medicação.

O farmacêutico da unidade de ambulatório (UA) tem acesso a um sistema informático onde é possível obter a informação relativa ao diagnóstico dos utentes, medicamentos dispensados, observar a história e o perfil farmacoterapêutico dos doentes (de modo a monitorizar a sua adesão à terapêutica), verificar a validade da receita, detetar interações medicamentosas, reações adversas e erros na terapêutica.

Após validação da receita pelo farmacêutico, é fornecida ao doente/cuidador a medicação necessária, normalmente para um mês de tratamento, juntamente com os esclarecimentos oportunos para o racional uso dos medicamentos.

Foi-me possibilitado assistir à análise de pedidos extra-formulário, o contacto com os diversos medicamentos aí presentes e a sua distribuição aos doentes, contacto esse que considero crucial, uma vez que me permitiu aprofundar conhecimentos na área de farmacologia,

desenvolver a minha capacidade de comunicação com os mesmos, perceber as suas necessidades e manifestações das doenças.

3.1.4.5. Iniciativas de intervenção farmacêutica

As iniciativas de intervenção farmacêutica no HB passam pela farmácia clínica, farmacocinética, gestão de risco e controlo da infeção.

3.1.4.5.1. Farmácia clínica

A farmácia clínica é uma área centralizada no doente, que garante a máxima efetividade da terapêutica instituída, fomenta a adesão ao tratamento, promove o ensino de doentes com características específicas em regime de internamento e de ambulatório, fomenta e contribui para o uso racional do medicamento, minimiza os riscos associados à utilização de medicamentos e, melhora a qualidade de vida do doente (5).

Fui informada que todas as semanas, o farmacêutico participa numa “reunião de ensino ao cuidador”, onde esclarece todas as dúvidas sobre o tratamento, informa acerca de detalhes fulcrais para a execução correta da terapia e disponibiliza documentos informativos aos cuidadores.

Recebi a indicação que a reconciliação da terapêutica no HB se realiza aquando da admissão de doentes com determinadas características, através do preenchimento de documento padronizado (ANEXO VIII). Procura-se com esta atividade proceder a uma análise detalhada da medicação, de modo a evitar omissões, duplicações, doses inapropriadas e, conseqüentemente, incidentes. O farmacêutico analisa potenciais reações adversas dos medicamentos (RAM), alergias do utente, informações relativas a medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), produtos naturais e suplementos alimentares.

3.1.4.5.2. Farmacocinética

A monitorização farmacocinética visa, principalmente, a otimização da terapêutica servindo-se de análises das concentrações séricas, de modo a individualizar a posologia e, assim, maximizar o benefício terapêutico, reduzir os riscos de toxicidade e aumentar a probabilidade de atingir os objetivos terapêuticos (5). No HB os fármacos sujeitos a monitorização farmacocinética são a gentamicina e a vancomicina utilizadas na população pediátrica.

Pude observar, de forma sucinta, a realização dos ajustes de dose para a vancomicina, antibiótico de margem terapêutica estreita.

3.1.4.5.3. Sistema de Gestão de Risco (SGR)

A farmacovigilância corresponde ao conjunto de atividades de deteção, registo e avaliação das RAM, com o objetivo de determinar a incidência, gravidade enexo de causalidade com os

medicamentos, baseadas no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos (5).

O SGR, engloba um conjunto de atividades (incidentes e situações de risco inerentes ao ambiente hospitalar, relacionados com o exercício da atividade profissional dos colaboradores, com os doentes e com as condições de trabalho) e intervenções de farmacovigilância adequadas à identificação, caracterização, prevenção ou minimização dos riscos relacionados com o medicamento incluindo a avaliação da eficácia dessas intervenções.

Está determinado no Manual de Boas Práticas dos SF do HB, que todas as suspeitas de RAM (graves, inesperadas ou outras) devem ser notificadas às Unidades de Farmacovigilância (UF) através de diversos meios, nomeadamente: Ficha de Notificações e Reações Adversas, Portal RAM disponibilizado pelo Infarmed e Portal Her+. As notificações de RAM registadas no Her+ são no caso do HB enviadas diretamente à UF de Guimarães ao abrigo de um protocolo de colaboração (5).

A experiência que me foi proporcionada nesta área, possibilitou-me conhecer o papel do farmacêutico na deteção e notificação de reações adversas decorrentes da utilização dos medicamentos, ações que se revestem de fundamental importância para que os SF do HB e o Sistema Nacional de Farmacovigilância, no âmbito das respetivas competências procedam à identificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso de medicamentos e à notificação das RAM às entidades competentes.

3.1.4.5.4. Prevenção e controlo de infeção e resistência aos antimicrobianos

A prevenção, deteção e controlo das infeções associadas aos cuidados de saúde são fundamentais para garantir a promoção da segurança e da qualidade dos cuidados prestados aos doentes e a segurança dos profissionais e visitas.

Explicaram-me que o HB possui um Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistências aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRA) que tem por missão prevenir, detetar e controlar as infeções associadas aos cuidados de saúde, proporcionando em articulação com os vários serviços as ações necessárias à implementação de uma cultura de segurança que seja parte integrante das atividades diárias dos profissionais e ainda, promover a correta utilização de antimicrobianos e a minimização das resistências.

Os esclarecimentos que me prestaram foram elucidativos dos meios disponibilizados e das medidas adotadas pelo HB face à problemática das infeções hospitalares.

3.1.4.5.5. Gestão de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos

A gestão de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos compreende diversas fases: seleção e aquisição de produtos e controlo das suas existências (5).

“A gestão de medicamentos é o conjunto de procedimentos executados pelos serviços farmacêuticos, que garantem o bom uso e dispensa dos medicamentos em perfeitas condições aos doentes do hospital” (4).

Apesar da minha presença nesta área ter sido muito breve (apenas um dia), pude observar a farmacêutica responsável a analisar informaticamente as encomendas, a enviar a lista de produtos a encomendar, a gerir os *stocks* dos citotóxicos através da análise de *kanbans* (cartões que indicam o ponto de encomenda para um determinado produto) de modo a evitar a rutura dos produtos, a assegurar a normalização de *stocks*, a garantir a organização dos armazéns e a existência dos produtos necessários ao doente de forma atempada. Pude ainda assistir à avaliação de pedidos extra-formulário, de forma a garantir a conformidade das indicações da prescrição com a respetiva aprovação pelo Infarmed e ainda se as condições para o seu fornecimento estavam asseguradas.

3.1.4.5.6. Ensaio 7 línico (EC)

EC são estudos realizados no ser humano com o objetivo de avaliar efeitos clínicos, farmacológicos e farmacodinâmicos de medicamentos experimentais (ME), de modo a analisar a farmacocinética e/ou a determinar a segurança e a eficácia.

Explicaram-me que o circuito do ME é o seguinte: receção; armazenamento em condições adequadas numa área de acesso restrito; dispensa do medicamento após prescrição médica ao participante ou ao investigador/enfermeiro/coordenador do estudo; devolução da medicação não administrada desde a última consulta (de modo a avaliar a sua adesão à terapêutica e a saber quais os motivos que levaram à falha no tratamento); reconciliação e destruição (executada exclusivamente pelo promotor, a não ser que os medicamentos sejam sujeitos a preparação no centro de ensaio).

Sempre que é detetado um desvio, o ME deve ser imediatamente segregado, colocado em quarentena, o monitor do ensaio deve ser notificado prontamente e o centro de ensaio deve seguir as instruções fornecidas pelo mesmo.

O farmacêutico deve garantir o cumprimento da legislação intrínseca aos EC e assegurar que todos os requisitos são cumpridos sem prejuízo para o doente.

Recebi esclarecimentos e material de apoio que me permitiram relembrar e aprofundar alguns conhecimentos e conceitos adquiridos ao longo do curso.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Reduzido período de estágio atribuído a cada setor

O estágio em farmácia hospitalar tem a duração de 2 meses, pelo que o tempo atribuído a cada setor dos SF se torna demasiado curto. Assim, não foi possível adquirir uma aprendizagem detalhada e aptidões necessárias para o desempenho de atividades de forma autónoma. Mesmo assim, considero que este estágio foi uma oportunidade preciosa, uma vez que me permitiu adquirir bases importantes para o futuro exercício da minha profissão e ter uma noção mais abrangente da prática diária em farmácia hospitalar.

3.2.2. Carater observacional muito acentuado em alguns setores

Considero que o contacto com os diversos setores dos SF foi muito motivador e propício à consolidação dos conhecimentos adquiridos ao longo da minha formação académica e à obtenção de novos conhecimentos em ambiente real. No entanto, devido à natureza curricular do estágio, à necessidade de garantia do sigilo profissional que caracteriza algumas das áreas e à consequente obrigatoriedade de certas tarefas serem exclusivamente executadas por farmacêuticos qualificados e experientes, não foi possível executar tarefas práticas de forma autónoma em muitos desses locais.

Devido a esses constrangimentos o estágio assumiu um carater fortemente observacional.

3.2.3. Reduzida intervenção farmacêutica nas prescrições médicas

Tendo em consideração que o farmacêutico hospitalar é um profissional com elevada qualificação técnica e científica e capacitado para detetar, prevenir e corrigir inúmeros problemas relacionados com os medicamentos, afigura-se-me, pelo que me foi transmitido e pude constatar, que ainda existem diversas áreas em que o farmacêutico tem uma reduzida intervenção ao nível das prescrições médicas, com prejuízo para a qualidade do serviço prestado aos doentes e com implicações financeiras de relevo. Estas dificuldades no caso do HB, são minoradas pelos pareceres e propostas emanados das reuniões que regularmente são efetuadas pela CFT, às quais, dada a natureza do estágio, não me foi possível assistir.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Aprendizagem

Durante todo o estágio as farmacêuticas que me acompanharam concederam-me a oportunidade de participar nas diversas atividades anteriormente mencionadas, o que me permitiu desenvolver conhecimentos práticos e aplicar conceitos de farmácia hospitalar, tecnologia farmacêutica, farmácia galénica e de farmacologia, adquiridos ao longo do curso.

3.3.2. Elaboração de trabalhos

Foi-me atribuída a função de desenvolver dois trabalhos ao longo do meu estágio.

Um deles consistiu na construção de folhetos informativos, dirigidos aos utentes, acerca de medicamentos importados, que não existem atualmente em Portugal, mas que poderão vir a ser utilizados em ambiente hospitalar.

Elaborei também um documento em Excel, onde inseri a lista dos antibióticos presentes no HB com os respetivos ajustes de dose. Este documento permite de forma simples e célere pesquisar qualquer antibiótico constante da lista e apresentar os respetivos ajustes de dose.

A realização do primeiro trabalho deu-me a possibilidade de aplicar e desenvolver os meus conhecimentos de farmacologia, através do contacto com novos medicamentos. A elaboração do segundo trabalho, permitiu-me um melhor conhecimento dos antibióticos disponíveis no HB bem como a oportunidade de contribuir, ainda que de forma modesta, para facilitar a tarefa de pesquisa dos medicamentos e respetivos ajustes de dose que eram de difícil consulta.

3.3.3. Ações de formação

Tive a oportunidade de assistir a ações de formação ministradas por profissionais de saúde de diversas áreas, cujo o conteúdo foi muito enriquecedor, de entre as quais saliento, a apresentação de medicamentos recentes (ex.: palbociclib, Mavenclad[®], adalimumab...), alguns ainda em desenvolvimento, com potencialidades de vir a ser adotados em ambiente hospitalar, bem como a utilização e manuseio de sondas de nutrição entérica para a Neonatologia, Medicamentos de Alerta Máximo e *Look-Alike, Sound-Alike*. Assisti a palestras organizadas pela equipa de gestão de risco relacionada com a problemática atual da COVID-19.

3.3.4. Contacto direto com a realidade hospitalar

Este estágio deu-me a oportunidade de contactar de perto com a complexidade e diversidade das funções e tarefas desempenhadas pelo farmacêutico a nível hospitalar, as quais vão muito além daquilo que eu imaginava. Permitiu-me ainda adquirir conhecimentos e competências profissionais e pessoais que de outra forma seriam impossíveis de obter.

3.3.5. Contacto com medicamentos e doentes com Esclerose Múltipla (EM)

A frequência a uma ação de formação sobre o Mavenclad[®], cujo foco incluía a EM e a minha passagem pelo Ambulatório, revelaram-se proveitosas, tendo-me possibilitado o acesso a informações, pessoas e medicamentos (Mavenclad[®], Fumarato de Dimetilo, Fampridina, Teriflonomida, Glatirâmero, Fingolimod, Natalizumab...) que se revelaram importantes para a realização da minha monografia, cujo tema está intimamente relacionado com esta patologia.

3.4. Ameaças

Não identifiquei circunstâncias nem impedimentos, que pela sua natureza pudessem pôr em causa a realização e os objetivos do estágio.

A notícia da propagação da COVID-19, já na parte final do estágio, foi objeto de análise aturada e motivou algumas ações de formação, não tendo chegado a revelar-se uma real ameaça para a realização do mesmo, dada a natureza incipiente que a situação epidemiológica, à data, ainda revelava.

4. Considerações Finais

O estágio nos SF do HB, permitiu-me um contacto direto, breve, mas intenso e muito profícuo, com a realidade da Farmácia Hospitalar, do qual resultou a perceção da enorme variedade, complexidade das funções e tarefas aí desenvolvidas, bem como da importância e influência que os serviços farmacêuticos e os profissionais que aí desempenham funções, assumem na qualidade da prestação de cuidados aos doentes.

Pude constatar que os farmacêuticos hospitalares são profissionais com elevada qualificação técnica e científica, capacitados para integrar equipas multidisciplinares de saúde, de modo a obter os melhores resultados possíveis.

Apercebi-me que em alguns setores, essas capacidades ainda não estão cabalmente aproveitadas, verificando-se alguns constrangimentos, penalizadores da qualidade dos serviços prestados aos doentes, especialmente os que dificultam o aconselhável contacto com os mesmos e dificultam a intervenção relativa à prescrição de medicamentos. Verifiquei um forte empenho dos farmacêuticos do HB tendente à superação desses constrangimentos e à valorização e dignificação profissional.

Ao longo da frequência do estágio, que me possibilitou o contacto com várias realidades e áreas do setor farmacêutico, testemunhei que a aprendizagem adquirida ao longo do percurso académico, de caráter iminentemente teórico, se assume como uma sólida base para o exercício da atividade profissional, sendo certo que pelas suas características e complexidade, a profissão de farmacêutico exige além desta, uma formação permanente e uma prática constante dos conhecimentos adquiridos.

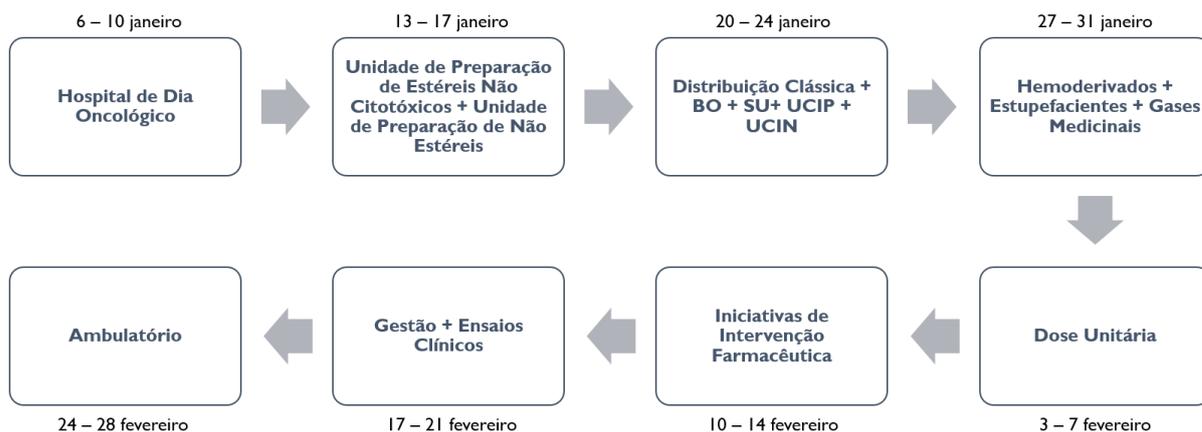
Desde o primeiro dia de estágio encontrei um ambiente propício e facilitador da minha integração numa equipa constituída por pessoas com enorme capacidade e vontade de ensinar, que além da transmissão de conhecimentos, me deram o apoio, o incentivo e a motivação que se revelaram fundamentais para a superação das dificuldades encontradas e para o consequente enriquecimento das competências e aptidões necessárias ao bom exercício da minha futura atividade profissional.

5. Referências Bibliográficas

- (1) **Hospital de Braga - 1,2 milhões de pessoas com cuidados de saúde de excelência - História do Hospital de Braga** - [Em linha] [Consult. 20 jan. 2020]. Disponível em: <https://www.hospitaldebraga.pt/hospital/historia-do-hospital-de-braga>
- (2) **Hospital de Braga - 1,2 milhões de pessoas com cuidados de saúde de excelência - Sobre nós** - [Em linha] [Consult. 20 jan. 2020]. Disponível em: <https://www.hospitaldebraga.pt/hospital/sobre-nos>
- (3) HOSPITAL DE BRAGA - **Manual dos Serviços Farmacêuticos 001.02**
- (4) INFARMED - **Manual da Farmácia Hospitalar - INFARMED, I.P.** [Em linha], atual. 2005. [Consult. 20 fev. 2020]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/manual-da-farmacia-hospitalar
- (5) HOSPITAL DE BRAGA - **Manual de Boas Práticas dos Serviços Farmacêuticos 002.01**
- (6) MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei 176/2006, 2006-08-30 - DRE** [Em linha], atual. 2006. [Consult. 16 fev. 2020]. Disponível em: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/540387/details/normal?q=Decreto-Lei+n.º176%2F2006%2Cde+30+de+Agosto+>

6. Anexos

ANEXO I – Programa das atividades a executar pelo estagiário durante o estágio.



ANEXO II – Prescrição de uma Preparação Parentérica para Neonatologia.

Nº do processo	Nome				Ficha de preparação	
	Peso (kg)				Lote sol A:	
Dia administração					Lote sol B:	
	Fim:				Validade:	

Solução I				Solução II			
produto	dose por kg/dia	Volume (ml)	Volume Farmácia	produto	dose por kg/d	volume (ml)	voume Farmácia
SG 50%		255	281,0	Lipofund. <input checked="" type="radio"/> Omegav. <input type="radio"/>	1,5	95,6	140,6
				Vitalipid N 1-4 ml/kg/d	0,0	0,0	0,0
Água destilada		237	261,3	Vitalipid - até 2,5 Kg - 4 ml/kg/d (>2,5Kg-1ml/kg/d) A partir dos 11 anos - Vitalipid N adulto			
Primene <input checked="" type="radio"/> Vaminolact <input type="radio"/>	1,6	203,8	224,8	ml/d	ml/h	horas/dia	Farmácia
Gluc Ca 10% 1 ml = 9mg Ca 7-120 mg/kg/d	25,0	35,4	39,0	95,6	8,0	12,0	140,6
Sulfato Mg 20% 1,6 mEq=19,7mg/ml 0,2-0,3 ml/kg/d	0,4	5,1	5,6	Fator de incremento da Bolsa I =			80 ml
Gluc Zn 0,1% 1000 µg/ml 50-250 µg/kg/d	40,0	0,5	0,6	Fator de incremento da Bolsa II =			45 ml
NaCl 20% 3,4 mEq/ml 2-5 mEq/kg/d	0,7	2,6	2,9	Sódio mEq/kg/d		2,3	
KCl 7.5% 1 mEq/ml 1-3 mEq/kg/d	1,2	15,3	16,9	Glicose g/kg/d - mg/kg/min		10,0	6,9
Soluvit N 1 ml/kg/d		0,0		Aporte Hídrico da APT ml/kg/d		68,7	
Peditrace 1 ml/kg/d	1,0	12,7	14,0	Carga Calórica Kcal/kg/d		60	
Glycophos 31 mg/ml 0,8 - 2,2 ml/kg/d	0,8	10,2	11,2	Osmolaridade mOsm/l		1018	
Cernevit (ml/d)	5,0	5,0	5,5	Relação Ca/P (mg/mg) RN 1.7 -2.2; Crianças 1,3-2			
Lactato de sódio 11.2% (mEq/dia)		0		Concentração de glicose (%)		10,8	
779,5	65 ml/h	12,0	862,8				

Médico(a): _____

Observações SMOFLipid _____

Preparado por sol A:
Validado por sol A:
Preparado por sol B:
Validado por sol B:
Farm. libertar o lote

ANEXO III – Ficha de Preparação do Colutório de nistatina.

Ficha de Preparação nº 86			
MEDICAMENTO	COLUTÓRIO PARA MUCOSITE	FORMA FARMACEUTICA	SOLUÇÃO
COMPOSIÇÃO EM SUBSTÂNCIA ATIVA		500 ml de colutório contém 30 mL de nistatina, 20 mL de clorhexidina e 450 mL de bicarbonato de sódio 1,4 %	

IDENTIFICAÇÃO DO DOENTE (se aplicável)				
Nome	Idade	Processo	Serviço	Cama

Data de preparação	2020/02/18	Prazo de validade	
Lote		Quantidade a preparar	1500 ml

Matérias-primas	Lote	Validade	Quantidade para (ml) 500	Quantidade calculada	Quantidade medida	Preparado por/Data	Verificado por/Data
Nistatina 100000 UI/ML SUSP ORAL (Mycostatin®)			30 mL	90 mL			
Clorhexidina 2mg/mL (Parodontax®)			20 mL	60 mL			
Bicarbonato sódio 1,4% 500ml			450 mL	1350 mL			

CÁLCULOS

PREPARAÇÃO
<ol style="list-style-type: none"> 1 Verificar o estado de limpeza do material a utilizar; 2 Rejeitar 50 mL de bicarbonato de sódio a 1.4% do frasco de 500 mL; 3 Medir 30 mL de nistatina e adicionar ao frasco de bicarbonato de sódio; 4 Medir 20 mL de clorhexidina e transferir para o frasco de bicarbonato de sódio; 5 Homogeneizar; 6 Medir o pH; 7 Lavar o material utilizado; 8 Secar o material.

ANEXO IV – Pedido de Autorização de Medicação à Comissão de Farmácia e Terapêutica.

Pedido de Autorização de Medicação à Comissão de Farmácia e Terapêutica
AMBULATÓRIO E HOSPITAL DE DIA

A preencher pelo secretariado dos Serviços Farmacêuticos:

Número de Pedido: _____ - **Data receção:** ___ / ___ / _____

A preencher pelo médico prescriptor:

1. PRESCRIÇÃO						
Serviço		Médico				
Data		Diretor de Serviço				
2. DOENTE						
Número de Processo			Nome (3 Iniciais do apelido + 2 iniciais do nome próprio)			
Dados Demográficos	Sexo	Idade	Peso (Kg)	Altura (cm)	Superfície Corporal	ECOG
3. MEDICAMENTO						
Substância(s) ativa(s)			Nome comercial			
Via de administração			Dose			
Posologia			Duração do tratamento			
Indicações terapêuticas propostas						
As indicações constam do RCM	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (anexar bibliografia de suporte)		Estratégia terapêutica e Esquema posológico de acordo com o RCM		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (anexar bibliografia de suporte)	
4. FUNDAMENTAÇÃO CLÍNICA						
Diagnóstico / situação clínica						
Outra terapêutica em curso ou já efetuada para esta situação						
Alternativa Terapêutica						

ANEXO V – Cartão kanban (exemplo).

KANBAN <i>(Serviço)</i>	
CÓDIGO	<input type="text"/>
DESIGNAÇÃO	<input type="text"/>
LOCALIZAÇÃO ARMAZÉM GERAL	<input type="text"/>
PONTO ENCOMENDA	STOCK MÁXIMO
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Nº CAIXAS	Nº CAIXAS
<input type="text"/>	<input type="text"/>

ANEXO VI – Requisição de Psicotrópicos e Estupefacientes, Modelo nº 1509 (exclusivo da Imprensa Nacional-Casa da Moeda).

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/83, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º _____ Anexo X

Serviços Farmacêuticos do _____

SERVIÇO SALÁ _____ Código _____

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código		

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

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. legível) _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____ Recebido por (ass. legível) _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____
---	---	--

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

ANEXO VII – Requisição de Medicamentos Hemoderivados.

Número de série _____

VIAFARMÁCIA

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

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____

Médico <i>(Nome legível)</i> N.º Mec. _____ ou Vinheta Assinatura _____ Data ____/____/____	Identificação do doente <i>(nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i> <i>Após etiqueta autocollante corrigida ou outra. Enviar todos aumentantes com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas</i>	Quadro A
REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA <i>(A preencher pelo médico)</i> Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i> Dose/Frequência _____ Duração de tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____		Quadro B

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º ____/____ <i>(*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</i>				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ____/____/____	Farmacêutico _____	N.º Mec. _____		

() Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia*

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

I. Instruções relativas à documentação:
 A requisição, constituída por 2 vias (VIAFARMÁCIA E VIASERVICO), é enviada nos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.
 VIASERVICO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.
 VIAFARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, podem ser feitos pelos serviços de imunohemoterapia.

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:
 a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.
 b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

ANEXO VIII – Reconciliação Terapêutica na Admissão.

HOSPITAL DE BRAGA, EPE

RECONCILIAÇÃO TERAPÊUTICA NA ADMISSÃO

Critério de inclusão (selecionar o aplicável):

- Prescrição de 9 ou mais fármacos no domicílio
- Prescrição de anticoagulantes
- Prescrição de antiparkinsonianos
- Prescrição de imunossuppressores
- Prescrição de terapêutica biológica
- Doente em hemodiálise
- Doente transplantado

Recolha da informação referente aos medicamentos prescritos no domicílio (assinalar pelo menos 2 opções):

- Familiares/Cuidadores
- Processo Clínico
- Doente
- Outro
- Qual? _____

HB / Telef:

Nome do doente

Morada

Data Nasc: _____ Idade: _____
 Resp: Serviço Nacional Saúde
 N.º Bnf: _____
 Episódio: Internamentos / _____
 Data: _____ Hora: _____
 Serviço: Int. Piso 4-T - Medicina Interna
 Valência: Medicina Interna Entf. Cama: _____
 Episódio ACSS: _____

A RECONCILIAÇÃO TERAPÊUTICA DEVERÁ ESTAR TERMINADA 48H APÓS ADMISSÃO

Medicamentos Prescritos no Domicílio				Medicamentos Prescritos na Admissão				Discrepância	Alteração da prescrição
Medicamento	Dose	Frequência	Via de Administração	Medicamento	Dose	Frequência	Via de Administração	Sim/Não	Sim/ Não
Acenocumarol	1mg	1+0+1	PO					Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Bisoprolol	10mg	1+0+0	PO	BISOPROLOL	10	1+0+0	ORAL	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
Omeprazol + H2O	40mg	1+0+0	PO					Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Ranfartibevela	0,5g	1+0+0	PO					Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Lorazepam	4mg	1+0+0	PO	IVROSEMIDA	20	3x DIA	IV	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Tamoxifeno	20mg	1+0+0	PO	TAMOXIFENO	20	1+0+0	ORAL	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
Aspirina	100mg	0+1+0	PO					Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Dantroleno	15mg	1+0+0	PO	DANTROLENO	15	1+0+0	ORAL	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Metoprolol	15mg	0+0+1	PO					Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Enfermeiro (rubrica, n.º mec., data): _____				Farmacêutico (rubrica, n.º mec., data): _____				Médico (rub., n.º mec., data): _____	

Relatório do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária



Orientado pela Dra. Nicole Dinis Couceiro

Lista de Abreviaturas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

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

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças)

1. Introdução

A elaboração do presente relatório, efetuada de acordo com as Normas Orientadoras da Unidade Curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, assume a forma de uma análise SWOT, técnica de planeamento estratégico, para diagnóstico e análise dos pontos Fortes (*Strengths*), Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) e refere-se à frequência do estágio em farmácia comunitária que decorreu na Farmácia Cruz, em março, maio, junho, julho e agosto de 2020.

Esta análise pretende descrever sucintamente e analisar de forma fundamentada e crítica, as tarefas desempenhadas e as atividades desenvolvidas em farmácia comunitária com as quais tive a oportunidade de contactar, a adequação da aprendizagem adquirida ao longo do percurso académico à prática profissional, bem como, a valorização resultante da frequência do estágio face às perspetivas profissionais futuras.

2. Farmácia Cruz

A Farmácia Cruz Unipessoal Lda. é constituída pela Farmácia Cruz e pela Farmácia S. Damião. A Farmácia Cruz está localizada no Largo D. João Crisóstomo, 32, na cidade de Cantanhede e a Farmácia S. Damião situa-se no Largo do Terreiro, 1, em Cordinhã.

Tem como missão “*servir, informar e formar todos os utentes de forma proactiva, promovendo a saúde e prevenindo a doença com simpatia e disponibilidade sempre com elevado grau de rigor, profissionalismo e ética*” (1).

O quadro de pessoal integra 9 farmacêuticos, 1 técnica de farmácia e 1 técnica auxiliar de farmácia.

Esta farmácia serve uma população heterogénea, mas predominantemente idosa, residente na cidade de Cantanhede e localidades limítrofes. Muitos dos utentes revelam dificuldades relativas à posologia e utilização dos medicamentos, as quais são potenciadas pelo facto de alguns viverem de forma isolada e serem possuidores de uma baixa literacia. Estes constrangimentos são superados no caso da Farmácia Cruz através do auxílio atento, próximo e extremamente qualificado, característico da equipa de profissionais que a integram.

3. Análise SWOT

3.1. Pontes Fortes

3.1.1. Acolhimento e integração

Todos os profissionais com que me deparei, demonstraram desde o início do estágio uma atitude positiva e acolhedora, bem como grande disponibilidade para esclarecimento de potenciais dúvidas. Esta atitude foi fortemente motivadora, facilitou de forma acentuada a minha integração na equipa e incentivou-me a alcançar os objetivos desejados, a aprimorar o

meu conhecimento e a contribuir, dentro das minhas possibilidades, para acrescentar valor ao serviço atualmente vigente.

3.1.2. Planeamento das atividades a desenvolver pelo estagiário

A disponibilização atempada do plano de conhecimentos a adquirir ao longo do estágio, revelou-se uma ferramenta preciosa para a realização das tarefas que me foram sendo atribuídas.

O encadeamento lógico de atividades, os documentos fornecidos e o auxílio prestado por todos os elementos da equipa, possibilitaram-me a aquisição e a retenção de conhecimentos de forma prática e coerente, contribuíram para a execução fluida das diversas tarefas e evidenciaram a complexidade e relevância das funções do farmacêutico em farmácia comunitária.

3.1.3. Relações interpessoais

Ao longo deste percurso, presenciei um esforço e motivação contínuos, um ótimo trabalho em equipa, uma boa relação e comunicação entre os diversos profissionais de saúde. Assim, através da execução das diversas tarefas e interajudas, os colaboradores complementam-se, contribuem para a inovação e para a obtenção dos melhores resultados. Este ambiente influiu de forma muito positiva na minha aprendizagem e integração na equipa.

3.1.4. Flexibilidade do horário

Foi-me concedida a possibilidade de desenvolver as atividades de estágio em horários diferenciados, incluindo feriados e fins de semana, fator que se revelou de grande importância na medida em que me permitiu aferir a preponderância das tarefas típicas de cada período do dia, bem como a confrontação com uma maior diversidade de casos, decorrentes da diversificação do tipo de população que procura a farmácia, geralmente mais idosa durante a manhã e mais heterogénea para o final do dia.

Esta flexibilidade permitiu-me ainda minimizar as limitações decorrentes da interrupção do estágio, impostas pela situação resultante da emergência da COVID-19.

3.1.5. Contacto com as diversas atividades desenvolvidas na farmácia comunitária

Considero que um dos pontos fortes mais relevantes consistiu na possibilidade de contactar diretamente com as diversas atividades da farmácia comunitária, contacto esse, que me permitiu adquirir e consolidar conhecimentos teóricos e práticos, dos quais realço: organização da farmácia, aprovisionamento e armazenamento, dispensa de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, cuidados de saúde prestados pela farmácia, preparação de manipulados, contabilidade e gestão; ferramentas e conhecimentos que considero

fundamentais para o desempenho da minha futura atividade profissional. A enumeração exaustiva das atividades desenvolvidas, devido ao seu número e diversidade, extravasa o âmbito e objetivo deste relatório, pelo que identificarei apenas aquelas que considero terem assumido maior relevância na minha aprendizagem e mais influentes na minha futura atividade profissional.

O Estágio iniciou-se com uma breve apresentação das instalações da farmácia e das operações executadas em cada divisão.

Comecei por aprender a trabalhar com as principais funções do Sifarma 2000[®], a rececionar e a conferir encomendas, a proceder à arrumação da medicação e de outros produtos farmacêuticos, o que contribuiu para a minha familiarização com os mesmos e com a sua disposição na farmácia. Aprendi ainda a calcular as margens e a registar preços.

Foram-me indicados os principais fornecedores (Plural e Empifarma) bem como a necessidade de um acompanhamento criterioso dos preços, condições promocionais e descontos que os mesmos apresentam e que assumem especial relevância na rentabilidade da farmácia.

Tive a oportunidade de executar notas de devolução aos fornecedores, quando os produtos se encontravam próximo do fim de validade ou vinham com alguma inconformidade.

Aprendi a fazer encomendas instantâneas, manuais e diárias, de modo a repor o *stock* de produtos na farmácia e a suprir as necessidades dos utentes.

Tive a oportunidade de colaborar na organização de lineares e montras, de proceder a regularizações de crédito e a reservas.

Familiarizei-me com as promoções em vigor e formas de as processar.

Analisei, interpretei e aviei receitas manuais, receitas eletrónicas materializadas e receitas eletrónicas desmaterializadas ou sem papel.

A execução destas tarefas de caráter prático, permitiu-me aplicar conceitos de indicação farmacêutica, tecnologia farmacêutica, farmácia galénica e de farmacologia, adquiridos ao longo do curso.

O contacto direto com os utentes e o inestimável contributo das orientações e conselhos dos profissionais da farmácia, permitiu-me aperfeiçoar a minha postura, melhorar a qualidade do atendimento e aumentar a minha autoconfiança, fatores que considero fundamentais para um bom desempenho profissional.

3.1.6. Variedade de produtos de venda livre

A existência na farmácia de uma grande variedade de produtos de venda livre, como medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), cosméticos, suplementos alimentares,

produtos homeopáticos, dispositivos médicos, produtos de uso veterinário, entre outros, possibilitou-me conhecer muitas marcas existentes no mercado e a sua indicação, cruciais para um aconselhamento correto, amplo e fundado.

Esses conhecimentos permitiram-me proceder a alguns aconselhamentos após a atenta e necessária avaliação da relação risco/benefício.

3.1.7. Possibilidade em integrar reuniões internas

A possibilidade de integrar reuniões internas permitiu-me contactar de perto com problemas que a farmácia enfrenta e reconhecer a importância fundamental da comunicação e do trabalho em equipa para a sua superação. Ao integrar estas reuniões consegui ter uma noção muito próxima e objetiva do complexo e fascinante “mundo do trabalho” que se avizinha.

3.1.8. Preparação de medicamentos manipulados

Considero um ponto forte no meu estágio, já que me permitiu colocar em prática conhecimentos adquiridos em aulas de farmácia galénica e tecnologia farmacêutica e experienciar uma área que nem todas as farmácias disponibilizam.

Dou especial ênfase a duas preparações para uso externo: uma preparação com vaselina e enxofre indicada para a escabiose e um manipulado para calosidades contendo vaselina e ácido salicílico e saliento a sua preparação e o preenchimento da ficha de manipulado, o cálculo do preço, a emissão do rótulo, bem como a dispensa do produto.

3.1.9. Entrega ao domicílio e em lares

Tive a oportunidade de acompanhar deslocações para entrega domiciliária de medicamentos e produtos de saúde e para entrega de medicação em lares. Estas ações reforçaram a minha convicção sobre a relevância do farmacêutico no apoio e na prestação de serviços de saúde a utentes com dificuldades de locomoção.

As ações inerentes à preparação na farmácia dos medicamentos e produtos de saúde para venda domiciliária, ou entrega em lares, permitiram-me ainda a familiarização com o sistema informático.

3.1.10. Autonomia nas tarefas e carácter prático do estágio

A execução de tarefas de forma autónoma, possibilitou-me aumentar a autoconfiança, desenvolver a capacidade de resolução de problemas, adquirir novas habilidades devido à constante busca pela melhoria, definir de forma mais eficiente as prioridades de cada atividade, tendo ainda gerado um motivador sentimento de pertença e integração na equipa e, de certa forma, ter contribuído para a obtenção de resultados.

O caráter prático do estágio permitiu-me adquirir competências profissionais e *soft skills* cruciais para estar melhor preparada para o “mundo do trabalho” e possibilitou-me colocar em prática competências adquiridas ao longo do curso.

De seguida, estão enunciados 4 casos práticos que considero terem sido relevantes para a minha formação.

Caso prático 1 – Medicamento Sujeito a Receita Médica (MSRM)

Uma adulta com cerca de 35 anos dirige-se à farmácia com o intuito de obter um medicamento para uma possível infeção urinária da sua filha de 8 anos. Afirma que a mesma tem dificuldade e sente um ligeiro ardor ao urinar. Refere umas saquetas de granulado que tomou quando também teve infeção urinária e pergunta se pode utilizar as mesmas na sua filha, uma vez que foi efetivo no seu caso, ou se lhe podia ceder outro tipo de medicamento para resolver a situação.

Questionei qual o medicamento a que se referia tendo respondido tratar-se de um antibiótico. Comuniquei-lhe que não seria possível a cedência de antibióticos sem receita médica, mas que em todo o caso, os medicamentos apenas devem ser administrados aos utentes a quem foram prescritos.

Após questionada, a senhora afirmou que a criança apresentava esses sintomas há 3 dias.

Face à possibilidade de se tratar de uma infeção urinária, aconselhei que a criança fosse presente a uma consulta médica.

A senhora não concordou, ausentou-se sem a medicação, demonstrando a intenção de a adquirir noutra farmácia.

O uso indiscriminado de antibióticos contribui para o aumento das resistências bacterianas, das taxas de infeções hospitalares, do tempo de internamento e da mortalidade, com o conseqüente agravamento da saúde pública e da situação financeira do Sistema Nacional de Saúde (SNS). Estes constrangimentos podem ser combatidos com o auxílio dos farmacêuticos, profissionais de saúde cujo papel abarca a promoção da correta utilização dos medicamentos e a ajuda no controlo de resistências bacterianas. Neste sentido, embora não tenha procedido a nenhuma dispensa, nem dissuadido a utente das suas intenções, julgo ter agido de forma profissional e eticamente correta.

Caso prático 2 – MNSRM

Um senhor, adulto, queixava-se de obstipação e pretendia adquirir “Dulcolax®”.

Perguntei há quanto tempo apresentava essa dificuldade tendo o mesmo respondido “há 2 dias”.

Questionado se estava a tomar algum medicamento para a obstipação, afirmou que estava a tomar o “Dulcolax[®]” (laxante de contacto) diariamente.

Após ter sido questionado, revelou que não estava a tomar qualquer tipo de medicação e que não tinha outros problemas de saúde.

Comecei por aconselhar a adoção de medidas não farmacológicas: beber muitos líquidos, fazer uma dieta rica em fibras, fazer caminhadas; tendo o mesmo declarado já fazer tudo isso sem resultados.

Procurei tranquilizar o utente informando-o que a obstipação só deveria ser objeto de preocupação caso se prolongasse por mais de 3 dias e aconselhei o utente a adquirir um suplemento para facilitar a digestão e equilibrar a flora intestinal, mas o mesmo insistiu na intenção de adquirir laxante.

Sugeri um laxante osmótico (lactulose), o qual se apresentava como mais adequado à situação e se revelava muito menos agressivo que o “Dulcolax[®]”, tendo, no entanto, o cuidado de informar que o mesmo não tem um efeito imediato. Ainda o aconselhei a consultar um médico no caso do agravamento ou persistência dos sintomas.

O utente aceitou adquirir o laxante que lhe recomendei e assegurou pretender seguir as minhas orientações.

Caso prático 3 – MNSRM-EF

Uma jovem de 25 anos dirigiu-se à farmácia com a intenção de adquirir a pílula do dia seguinte. Após ter sido questionada, respondeu que a relação sexual desprotegida se tinha realizado no dia anterior. Perguntei se utilizava regularmente algum método contraceptivo, ao que respondeu negativamente. Após mais algumas questões, constatei que a relação desprotegida se tinha realizado no período fértil, pelo que optei por ceder o levonorgestrel (pílula que tem eficácia até 72h após a relação sexual).

Informei que o levonorgestrel, à semelhança de outros contraceptivos de emergência, apresenta alguns efeitos secundários (vómitos, tonturas, cefaleias...) e que a sua eficácia não se deve assumir como absoluta, pelo que o recurso ao mesmo apenas deve ser feito em ocasiões excecionais. Transmiti ainda que para uso regular deverão ser adotadas outras opções contraceptivas, como métodos hormonais e não-hormonais.

Comuniquei que deveria proceder à toma do contraceptivo o mais rapidamente possível uma vez que a sua eficácia diminui ao longo do tempo.

Avisei ainda que caso vomitasse num período de 3h após a administração da pílula deveria fazer outra dose.

Aconselhei a utente a utilizar um método contraceptivo barreira nas relações seguintes (durante, pelo menos, os 7 dias seguintes) como forma de evitar uma possível gravidez indesejada e doenças sexualmente transmissíveis.

Informei a utente que em caso de atraso da menstruação por mais de 5 dias deveria realizar um teste de gravidez.

Caso prático 4 – MNSRM e cosmética

Apresentou-se na farmácia uma utente com cerca de 45 anos evidenciando um eritema solar. Afirmava sentir a pele extremamente quente e solicitava ajuda para a resolução do problema. Aconselhei-a a ingerir muita água e a resguardar-se do sol, principalmente nas horas de maior calor, a utilizar um creme protetor e reparador (“Biafine[®]”) e água termal (da “Ávene[®]”) para acalmar e refrescar a pele. Sugeri a colocação da água termal no frigorífico e a aplicação de compressas dessa água fresca na zona afetada.

Caso continuasse a sentir a pele muito quente recomendei a utilização de um pós-solar refrescante, o qual deveria igualmente ser refrescado no frigorífico para potenciar os seus efeitos.

Perguntei se possuía um protetor solar SPF 50+ e como respondeu afirmativamente, sugeri a sua utilização frequente, com a recomendação adicional de o colocar cerca de 30 min antes de sair à rua.

3.1.11. Desenvolvimento de competências de comunicação, aplicação de conhecimentos adquiridos e valorização do farmacêutico

Este estágio permitiu-me melhorar os conhecimentos e as competências adquiridas ao longo do curso, aperfeiçoou a minha capacidade de comunicar com clareza, assertividade, precisão e de forma adequada às características do interlocutor; evidenciou a importância de adotar uma postura reveladora de interesse e disponibilidade na interação com os utentes; acentuou a minha capacidade de autocontrolo em situações críticas e de identificar estratégias capazes de superar barreiras na comunicação e na interação com os utentes e com os profissionais de saúde da mesma equipa.

Evidenciou também o forte impacto das ações do farmacêutico na saúde e bem-estar dos utentes bem como a grande complexidade e diversidade das suas funções.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Dificuldade inicial em associar os nomes comerciais aos princípios ativos

A dificuldade inicial em associar nomes comerciais aos respetivos princípios ativos dificultou em parte o meu atendimento ao público, na medida em que não conseguia identificar de forma célere o produto que os utentes requisitavam.

3.2.2. Insegurança e dificuldade inicial no atendimento aos utentes

Fui confrontada desde o início com uma luta constante entre a minha vontade de prestar um bom aconselhamento e serviço ao público e a minha inexperiência, insegurança e receio de cometer algum erro suscetível de prejudicar a vida de outrem.

Estes constrangimentos foram combatidos com a minha enorme vontade em aprender e em responder às inquietações dos utentes e com o espírito de equipa e apoio incondicional de todos os elementos da farmácia.

3.2.3. Impossibilidade de trabalhar com a nova versão do Sifarma

A Farmácia Cruz dispõe de uma excelente ferramenta informática de gestão e atendimento designada Sifarma 2000[®], a qual permite auxiliar o controlo de *stocks*, a gestão de prazos de validade e etiquetagem, a leitura de receitas médicas eletrónicas, o acompanhamento do histórico do utente, a deteção de contraindicações e interações medicamentosas, entre outros. Esta aplicação garante qualidade, segurança no atendimento e maior cuidado na dispensa do medicamento, bem como um auxílio no aconselhamento ao utente.

A oportunidade que me foi proporcionada com a utilização da versão 2000, foi de grande importância para a minha aprendizagem, fornecendo-me bases e rotinas que certamente serão facilitadoras para a utilização de versões posteriores. Considero, no entanto, que teria sido uma mais-valia para o meu estágio a utilização do novo módulo de atendimento do Sifarma, mais intuitivo e com novas e importantes funções, o qual, em contrapartida, à semelhança do que se passará num alargado universo de farmácias, apenas será instalado na Farmácia Cruz a partir do mês de outubro.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Participação em várias ações de formação

Foi-me possibilitada a oportunidade de assistir *online* a formações sobre cosméticos, suplementos alimentares e sobre a organização e o funcionamento da farmácia (kaizen). Considero estas formações de extrema importância, uma vez que garantem a validação de conhecimentos, atualizam informações adquiridas e aperfeiçoam métodos de organização, com a consequente melhoria no atendimento ao público e na rentabilidade da farmácia. Ainda

motivam, preparam e fomentam a autoconfiança da equipa, ajudando a manter o foco nas diversas funções e a aumentar a produtividade.

As formações que considero mais relevantes constam no ANEXO I.

3.3.2. Medidas de segurança face à pandemia por COVID-19

A farmácia desenvolveu o seu próprio plano de contingência e adequou procedimentos para fazer face à pandemia, o qual permitiu implementar de forma rápida e eficaz, as medidas de segurança consideradas necessárias para os possíveis cenários de crise (2).

Embora a pandemia se tenha revelado como ameaça na medida em que obrigou à interrupção do estágio, também se revelou como uma oportunidade, uma vez que pude colaborar na implementação dos procedimentos e medidas de segurança, bem como assistir de perto ao modo de atuar dos profissionais de saúde nestas circunstâncias excepcionais.

3.3.3. Estágio numa outra farmácia

Durante alguns dias tive a oportunidade de estagiar na Farmácia S. Damião, pertencente à Farmácia Cruz, o que me permitiu contactar com um grupo de utentes com diferentes necessidades e personalidades, com uma organização espacial diferente, circunstâncias que implicaram um ajuste da minha conduta de forma a providenciar um atendimento personalizado e adequado a essas novas circunstâncias.

3.3.4. Dispensa de medicamentos hospitalares em farmácia comunitária face à situação pandémica SARS-CoV-2

De entre as várias medidas extraordinárias implementadas de modo a prevenir a transmissão do vírus SARS-CoV-2, destaco a que permitiu o fornecimento, em farmácias comunitárias, de medicamentos anteriormente cedidos de forma exclusiva em regime ambulatorio nas farmácias hospitalares. Esta medida permitiu minimizar as deslocações aos estabelecimentos hospitalares, assegurando o acesso aos medicamentos em locais de maior proximidade, contribuindo dessa forma para a proteção dos utentes em condições mais vulneráveis (3).

Esta decisão revelou-se como uma oportunidade, na medida em que pude testemunhar e participar do fornecimento de medicamentos e assegurar aos utentes um serviço relevante que em circunstâncias normais não teria sido possível.

3.4. Ameaças

3.4.1. Pausa no estágio devido à pandemia por COVID-19

A ocorrência da situação pandémica originada pela COVID-19 e a conseqüente determinação por parte da Faculdade da interrupção do estágio por um período indeterminado, apresentou-

se como uma forte ameaça para a realização do estágio e conseqüentemente para a minha aprendizagem.

O estágio esteve interrompido por 46 dias. Durante esse período de interrupção, procurei manter presentes os conhecimentos adquiridos, sendo certo que este objetivo não foi perfeitamente atingido. Foi um período de incerteza e estagnação de conhecimentos.

O estágio reiniciou-se no dia 4 de maio com limitações de horário, de contacto com os utentes e com os restantes profissionais da farmácia. Houve a necessidade de adotar novos procedimentos, nomeadamente a divisão do trabalho por equipas e por turnos.

A interrupção do estágio e a posterior redução da carga horária diária, implicou a necessidade de relembrar grande parte dos conhecimentos adquiridos e a reformulação do horário, bem como, dos prazos de entrega e defesa dos relatórios e da monografia, os quais por esse facto tiveram de ser adiados.

3.4.2. Impossibilidade de assistir a formações presenciais face à pandemia

A impossibilidade de assistir a formações presenciais limitou em muito a minha aprendizagem, uma vez que não tive a oportunidade de conhecer diversos dos produtos do mercado em primeira mão. Muitas das ações de formação planeadas e que poderiam ter sido uma ferramenta preciosa para melhorar as capacidades de atendimento foram canceladas.

3.4.3. Limitações na determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

A pandemia obrigou à pausa na determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos aos utentes, dos quais realço, a medição da pressão arterial, da frequência cardíaca, da glicémia e da colesterolémia. Mesmo após a reabertura, o receio por parte dos utentes em frequentar a farmácia fez com que este tipo de serviço continuasse muito reduzido.

A comunicação com o utente durante as medições é crucial para a adoção de estilos de vida saudáveis, para apelar à correta toma dos medicamentos, para a monitorização dos parâmetros e fidelização do utente. Face à situação pandémica, a execução de ações relacionadas com esta temática e o contacto e a comunicação com os utentes sofreram uma limitação acentuada.

4. Considerações Finais

A realização do estágio em farmácia comunitária afirmou-se como um fator de primordial importância na minha formação académica e profissional, tendo-me permitido adquirir novas competências, consolidar e aplicar os conhecimentos obtidos ao longo do percurso académico, através da execução, em ambiente real de trabalho, das funções inerentes à profissão de farmacêutico em farmácia comunitária.

A Farmácia Cruz, revelou-se um local de excelência para a realização do estágio, uma vez que o número e a qualidade do seu quadro de profissionais, a diversidade dos produtos, a heterogeneidade dos utentes e a diversidade de situações a que diariamente dá resposta, se apresentaram como adequadas para que o estagiário possa desenvolver nas melhores condições, a extensa e variada lista de tarefas referidas ao longo do presente relatório.

A participação diária na execução das tarefas (desde as típicas do *back office* até às que implicaram um contacto direto com os utentes) executadas com autonomia, mas sob atento acompanhamento e supervisão dos profissionais da Farmácia Cruz, revelaram-se extremamente úteis na superação dos receios e inseguranças que inicialmente senti. Permitiram igualmente obter uma acentuada melhoria da autoconfiança, do autocontrolo, das capacidades de relacionamento pessoal, do conhecimento das normas, dos procedimentos, dos produtos, bem como o reforço das minhas capacidades pessoais e competências profissionais, as quais serão certamente muito úteis no desempenho da minha futura atividade profissional.

5. Referências Bibliográficas

- (1) **Farmácia Cruz (sobre)** - [Em linha] [Consult. 1 mar. 2020]. Disponível em: https://www.facebook.com/pg/farmaciacruz.cantanhede/about/?ref=page_internal
- (2) DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Circular Normativa nº03/2020: Infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19)-Farmácias Comunitárias** [Em linha], atual. 2020. [Consult. 2 ago. 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3584301/Orienta%FF%FF%FF%FFes%2Bt%FF%FFcnicas%2Bpara%2Bfarm%FF%FFcias/a7c224f8-9051-068a-1703-e7e783cd68da>
- (3) INFARMED, I. P. - **Circular Normativa N.º 005/CD/550.20.001. Orientações sobre acesso de proximidade a medicamentos dispensados em regime ambulatorio de farmácia hospitalar no atual contexto de pandemia por COVID-19.** [Em linha], atual. 2020. [Consult. 12 ago. 2020]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/3624277

6. Anexo

ANEXO I – Lista de algumas formações frequentadas aquando o estágio.

Data	Formações (em formato webinar)
04/03/20	Gama Ávene®
19/05/20	Proteção Solar, mesmo em casa! (Ávene®)
19/05/20	A importância da farmácia na gestão nutricional do idoso
20/05/20	Q10: Energia para o coração
20/05/20	Cuidar das irritações cutâneas causadas pelo uso dos meios de proteção (A-Derma®)
20/05/20	Marketing para a farmácia em tempos de pandemia
21/05/20	Os cuidados essenciais para a pele do bebé (Klorane®)
26/05/20	Cuide das rugas em casa (Ávene®)
28/05/20	Cuidados capilares (Klorane®)
28/05/20	Máscaras e equipamento de proteção individual
02/06/20	Formação da Nancare®
03/06/20	Sangramento gengival (Arthrodont®)
03/06/20	Anthelios solares (La Roche Posay®)
04/06/20	Preparar pele para o verão (Elancyl®)
05/06/20	Manchas, como prevenir e cuidar (Ducray®)
08/06/20	Os novos solares corpo e cabelo (Klorane®)
09/06/20	Pele com vermelhidão (Ávene®)
15/06/20	O avanço da terapêutica do doente com dermatite
23/06/20	Cutalgan®, o spray que acalma o desconforto cutâneo (A-Derma®)
25/06/20	Skin and Cancer, o cuidado da pele do doente oncológico (Ávene®)
07/07/20	Cleanance Woman® (Ávene®)
14/07/20	Como cuidar da pele durante a gravidez e no pós-parto
05/08/20	Novo módulo de atendimento do Sifarma

Esclerose Múltipla: mecanismos moleculares
da doença e potencial terapêutica com
células estaminais mesenquimais



Orientado pela Professora Doutora Maria Celeste Lopes

Resumo

A esclerose múltipla é uma doença inflamatória crônica autoimune do sistema nervoso central que afeta milhões de pessoas, especialmente jovens adultos, encontrando-se disseminada de forma variável por todo o mundo. A etiologia da doença é ainda uma incógnita, no entanto, foram identificados fatores imunológicos, ambientais e genéticos que a podem despoletar. As opções terapêuticas para formas avançadas e progressivas da doença ainda são muito limitadas, demonstrando-se eficazes na redução do número de surtos e a evitarem a acumulação de lesões inflamatórias, mas ineficazes na interrupção da progressão da doença e incapazes de promover a reparação dos tecidos celulares. Pesquisas e ensaios clínicos recentes têm explorado a aplicação de terapias baseadas na utilização de células estaminais em diversas áreas da saúde, particularmente nas doenças autoimunes, nas quais a esclerose múltipla se integra. A presente monografia, através de uma revisão de literatura, visa sistematizar e atualizar conhecimentos sobre esta patologia, respetivos mecanismos moleculares e avaliar a potencial terapêutica com recurso a células estaminais mesenquimais.

Conclui-se que os mecanismos de ação subjacentes à terapia baseada em células estaminais mesenquimais se processam através da integração e diferenciação das mesmas nos tecidos lesados, da função parácrina e do contato e interação direta célula-célula. Esta terapia apresenta-se como alternativa eficaz aos tratamentos atualmente vigentes, com aptidão para substituir o tecido celular danificado por células funcionais, exercer efeitos imunomoduladores, neuroprotetores, anti-inflamatórios e de reparação celular.

Apesar dos resultados da investigação se apresentarem como auspiciosos, aparentemente seguros e viáveis, ainda são bastante recentes, pelo que se revelam como essenciais novas pesquisas e ensaios clínicos que os possam confirmar e complementar, de forma a fortalecer a sua eficácia e segurança.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla; Células Estaminais Mesenquimais; Mecanismo de ação; Tratamento; Desmielinização.

Abstract

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune inflammatory disease of the central nervous system that affects millions of people, especially young adults, and is spread widely across the world to a greater or less extent. The aetiology of the disease is still unknown, however, it can be triggered by immunological, environmental, and genetic factors. Therapeutic options for advanced and progressive forms of the disease are still very limited, effective in reducing the number of outbreaks and preventing the accumulation of inflammatory lesions, but ineffective in stopping the progression of the disease and unable to promote tissue repair. Recent research and clinical trials have explored the application of therapies based on the use of stem cells in several health aspects, particularly in autoimmune diseases, in which multiple sclerosis is considered.

The present monography, through a literature review, aims to systematize and update knowledge about this pathology, its molecular mechanisms and to evaluate the therapeutic potential using mesenchymal stem cells.

It is concluded that the mechanisms of action underlying therapy based on mesenchymal stem cells are processed through their integration and differentiation in injured tissues, paracrine function and direct cell-cell contact and interaction. This therapy is an effective alternative to the treatments currently in force, with the ability to replace damaged cell tissue with functional cells, exert immunomodulatory, neuroprotective, anti-inflammatory, and regenerative effects. Although the results of the investigation appear to be favourable, apparently safe and viable, it is still quite recent. New research and more clinical trials that can confirm and complement the previous ones are therefore required to strengthen their efficacy and safety.

Keywords: Multiple Sclerosis; Mesenchymal Stem Cells; Mechanism of action; Treatment; Demyelination.

Lista de Abreviaturas

APC – Células Apresentadoras de Antígenos

ATP – Adenosina Trifosfato

BHE – Barreira Hematoencefálica

CE – Células Estaminais

CEM – Células Estaminais Mesenquimais

DC – Células Dendríticas

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

EBV – Vírus Epstein-Barr

EM – Esclerose Múltipla

EMPP – Esclerose Múltipla Primária Progressiva

EMRR – Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente

EMSP – Esclerose Múltipla Secundária Progressiva

GDNF – Fator Neurotrófico Derivado da Glia

HLA – Antígeno Leucocitário Humano

ICAM-I – Molécula de Adesão Intercelular-I

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

MBP – Proteína Básica da Mielina

MHC – Complexo Major de Histocompatibilidade

miRNA – Micro RNA

MOG – Glicoproteína dos Oligodendrócitos da Mielina

mRNA – RNA mensageiro

NK – Células *Natural-Killers*

NO – Óxido Nítrico

PGE2 – Prostaglandina E2

PLP – Proteína Proteolípídica

RM – Ressonância Magnética

RNA – Ácido Ribonucleico

SCI – Síndrome Clínica Isolada

siRNA – RNA de interferência

SNC – Sistema Nervoso Central

TGF- β – Fator de Crescimento Transformador Beta

Th – Linfócitos T auxiliares

TNT – *Tunneling Nanotubes*

Treg – Células T reguladoras

UV – Ultravioleta

VCAM-1 – Molécula de Adesão Celular Vascular 1

VE – Vesícula Extracelular

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

1. Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença do sistema nervoso central (SNC), crónica, autoimune e de carácter inflamatório. Envolve danos progressivos na bainha de mielina e axónios, levando à desmielinização, neurodegeneração e perda axonal, com consequentes e graves comprometimentos a nível motor, sensorial e cognitivo. De etiologia desconhecida, afeta aproximadamente 2,3 milhões de pessoas em todo o mundo, especialmente jovens adultos (1-7). Apresenta características heterogéneas que evoluem ao longo do tempo. As manifestações clínicas são progressivas e estão intimamente relacionadas com os locais de desmielinização no SNC (8, 9).

Até o momento, não há cura para a EM (10, 11). As atuais terapias modificadoras permitem diminuir a frequência dos surtos, abrandar a progressão da doença, melhorar a capacidade motora, cognitiva e sensorial dos pacientes, revelando-se, no entanto, incapazes de promover a reparação dos tecidos celulares. Estão frequentemente relacionadas com distúrbios gastrointestinais, cefaleias, erupções cutâneas e em casos mais graves, insuficiência hepática, tumores, linfopenia, entre outros (11-22).

Face a esta realidade, torna-se imperativo o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e que permitam reduzir os efeitos secundários indesejáveis. Estudos recentes realçam progressos inovadores que evidenciam o potencial de diversos tipos de células estaminais (CE) em retardar a atividade da EM e em reparar os danos no SNC. Destacam-se os que incidem sobre as células estaminais mesenquimais (CEM) já usadas terapêuticamente em vários ensaios clínicos (23, 24).

Mediante este contexto, com objetivo de atualizar e sistematizar os conhecimentos acerca da EM, especialmente os relacionados com os mecanismos moleculares da doença e potencial terapêutica com CEM, procedeu-se a uma revisão da literatura através de uma pesquisa bibliográfica com recurso à consulta de dados publicados em: Pubmed, Elsevier, Direção-Geral da Saúde, Infarmed, Infomed, *National Multiple Sclerosis Society*, Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla, entre outros. Selecionaram-se 80 documentos e artigos de acesso livre, relacionados com o tema em foco, redigidos em língua portuguesa e inglesa, publicados nos últimos oito anos.

2. Esclerose múltipla (EM)

2.1. Epidemiologia

Diversas regiões do mundo possuem poucos ou nenhuns registos de dados epidemiológicos sobre a EM (como a América Latina, África Subsaariana e Ásia). A supressão desta carência de dados revela-se urgente e imperiosa de forma a permitir a elaboração de estimativas precisas

e fiáveis que possam servir de base à adoção das ações mais adequadas ao combate às causas e à própria doença (2). Estas limitações são mais acentuadas em países de baixo rendimento *per capita*, os quais possuem além disso, um acesso significativamente menor a medicamentos e às tecnologias mais recentes (por exemplo, equipamento de ressonância magnética cuja disponibilidade tem melhorado desde 2008, mas que ainda se revela insuficiente), a neurologistas e a organizações de suporte (financeiras, informativas, de reabilitação...). Estes fatores dificultam a utilização de critérios robustos de diagnóstico, como é o caso do critério McDonald, o mais utilizado atualmente, fortemente dependente da utilização de equipamentos de ressonância magnética (RM) e de pessoal devidamente habilitado. Estes constrangimentos implicam atrasos significativos no diagnóstico e no tratamento da doença (1).

Embora a EM tenha sido detetada em todas as regiões do mundo, a sua prevalência é muito variável, sendo superior em zonas mais afastadas do equador. Neste sentido, a incidência é mais elevada na América do Norte e em alguns países do norte da Europa (com mais de 120 casos por cada 100 000 habitantes); moderada em alguns países da Europa e Australásia (com 60 a 120 casos por 100 000 habitantes) e inferior no Norte de África, Oriente Médio, América Latina, Ásia, Oceânia, Caribe e África Subsaariana (< 60 casos por 100 000 habitantes) (1, 2). A prevalência da EM registada a nível mundial em 2016 encontra-se ilustrada na Figura 1.

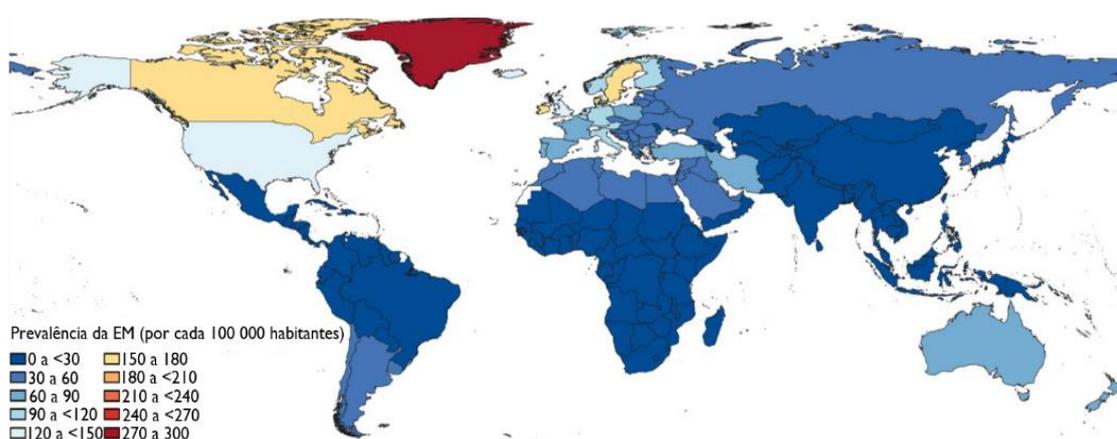


Figura 1. Prevalência da EM a nível mundial em 2016 por 100 000 habitantes, para ambos os sexos. (Figura retirada e adaptada do artigo (2)).

A prevalência global de EM difere substancialmente entre sexos. Na pré-adolescência, é semelhante, no entanto, durante a adolescência, regista-se um aumento de casos no sexo feminino. Este padrão mantém-se até ao final da sexta década de vida, quando a proporção mulheres/homens é de 2/1. Nos idosos, a prevalência continua a aumentar nas mulheres, verificando-se uma atenuação lenta no caso dos homens (2). Esta relação é demonstrada na Figura 2.

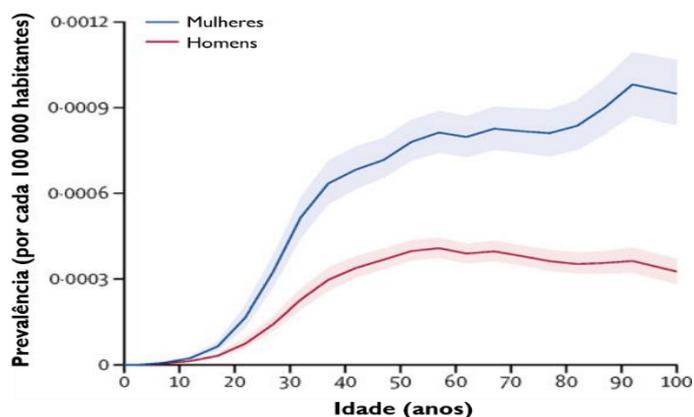


Figura 2. Prevalência da EM padronizada por idade e por sexo (2016). (Figura retirada e adaptada do artigo (2)).

Desde 1990 verificou-se um aumento substancial de casos, especialmente em mulheres e em afro-americanos (1, 2).

O número estimado de pessoas com EM a nível mundial aumentou de 2,1 milhões em 2008 para cerca de 2,3 milhões em 2013. Este valor não se tem alterado significativamente desde então e ainda não está claro se esse aumento se deveu a melhores diagnósticos e relatórios, maior sobrevida ou a outras causas (1, 2).

Em 2016, houve 18 932 mortes em todo o mundo devido à EM, o que corresponde a uma diminuição significativa de 11,5% desde 1990 até 2016 (2).

2.2. Etiologia

Apesar da causa da doença ainda não estar bem determinada, existem vários fatores que a podem despoletar, nomeadamente imunológicos (autoimunidade associada a células T e B autorreativas), ambientais (radiação ultravioleta e vitamina D, exposição ao tabaco e poluição, infeções virais) e genéticos (3, 25-35).

2.2.1. Fatores imunológicos

Pensa-se que a autoimunidade subjacente à aquisição de EM possa ser devida a falhas aquando da exclusão de células imunes ainda em maturação que reajam com antígenos do próprio organismo, tornando-se assim, intolerantes aos seus próprios antígenos. Uma das teorias para esta autoimunidade centra-se na similaridade molecular entre antígenos do próprio organismo e antígenos de organismos estranhos (por exemplo, componentes virais). Vários peptídeos virais e bacterianos compartilham semelhanças estruturais com importantes proteínas da mielina, candidatas a um ataque autoimune, de entre as quais se destacam 3 proteínas: a proteína básica de mielina (MBP), a glicoproteína dos oligodendrócitos da mielina (MOG) e a proteína proteolipídica (PLP) (32, 34).

A autoimunidade poderá ainda resultar de uma infeção no SNC, que ao provocar lesões nos tecidos celulares, liberta antígenos na circulação periférica. Estes antígenos poderão ser

apresentados às células T autorreativas existentes em circulação periférica, provocando, desta forma, a sua ativação (32).

2.2.2. Vitamina D e Exposição solar

Embora não existam evidências concretas, existem fortes indícios que a exposição solar e a vitamina D têm um papel importante na função imunológica e na proteção contra doenças autoimunes, como é o caso da EM (3, 30, 36).

O facto da prevalência de EM ser mais elevada em regiões mais afastadas do equador levou muitos investigadores a crer que níveis baixos desta vitamina, resultantes da reduzida exposição solar, possam contribuir para o surgimento do problema (3, 32, 36).

Num estudo realizado em 2014, concluiu-se que a radiação ultravioleta (UV) B ao nível da pele, influencia respostas imunológicas sistémicas ao induzir células dendríticas (DC) tolerogénicas e células T reguladoras (Treg) responsáveis por atenuar respostas inflamatórias e melhorar os sintomas da doença. Também se verificou que o aumento da exposição aos raios UV durante a infância diminui o risco de desenvolver EM mais tardiamente (30).

2.2.3. Tabaco

O tabagismo, quer ativo quer passivo, é um dos fatores de risco ambientais com impacto mais significativo no surgimento de EM, especialmente em indivíduos com histórico familiar desta patologia (3, 29, 31, 32).

Estudos demonstram que o risco de desenvolver EM aumenta proporcionalmente com a exposição ao tabaco, a qual, está também associada a um estado da doença mais severo, a uma progressão mais rápida da mesma, a sintomas mais significativos e a uma reduzida eficácia de terapias modificadoras da patologia (29, 31).

Por outro lado, há evidências que apontam que a redução da exposição ao tabaco contribui para o desaceleramento da progressão da EM e melhora os sintomas da doença (3, 29).

2.2.4. Poluição

A prevalência de EM é mais elevada em regiões mais poluídas, chegando, em alguns casos, a atingir mais do dobro das taxas registadas em zonas controlo (35).

Os mecanismos prováveis segundo os quais a poluição pode provocar danos significativos a nível cerebral, poderão assumir duas vias: direta e indireta. A primeira em que os poluentes podem atingir o cérebro e deteriorar neurónios e células da glia; a segunda, através da indução a nível periférico da produção de sinais pro-inflamatórios responsáveis pela posterior ativação das células da microglia resultando em inflamação a nível do SNC (35).

As conclusões, apontam que a poluição será um fator etiológico desta doença (35).

2.2.5. Infecções virais

Existem fortes indícios que apontam os vírus como potenciais fatores de risco para a EM, com inflamação, desmielinização e danos nos nervos no SNC (26, 32, 33, 37, 38).

Embora diversos estudos mencionem vários vírus (herpes vírus humano 6, citomegalovírus, herpes simplex vírus I, entre outros) que podem estar relacionados com esta patologia, o que apresenta maior destaque é o vírus Epstein-Barr (EBV), sendo que os anticorpos contra este vírus estão presentes em muito maiores quantidades em pessoas com EM (próximo dos 100%) (26, 32, 33, 37, 38).

Existe a hipótese do EBV ao infectar células B e ao imortalizá-las, provocar uma resposta autoimune inadequada mediada por células T, que resulta da similaridade molecular entre antígenos do vírus e antígenos do SNC. Como tal, esta infecção poderá influir na promoção de uma inflamação persistente no SNC (3, 34, 37, 38). Um possível mecanismo autoimune resultante de uma infecção por EBV está representado na Figura 3.

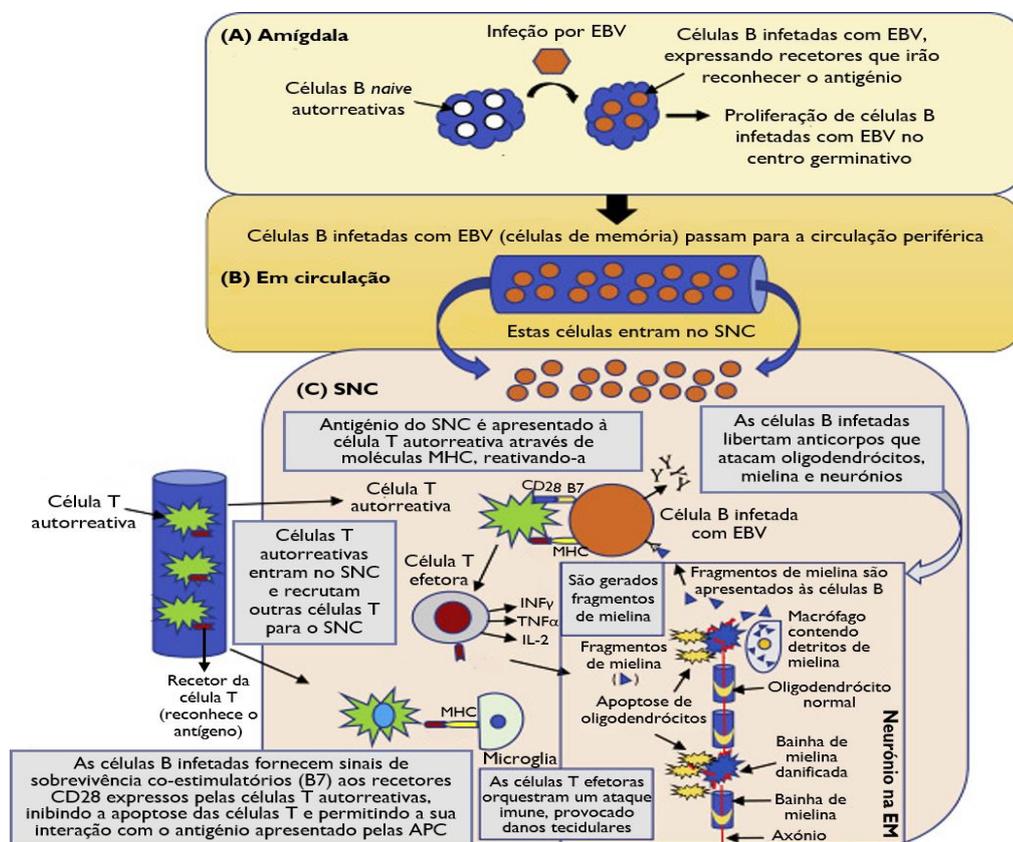


Figura 3. Potencial mecanismo autoimune mediado por células B e T autorreativas decorrente de uma infecção por EBV. (Figura retirada e adaptada do artigo (38)).

2.2.6. Genética

Já foram identificados cerca de 200 genes que podem contribuir para o risco de desenvolver EM (3, 27).

O risco genético mais significativo associado à EM reside no braço curto do cromossoma 6 (6p21), de forma mais concreta no alelo HLA-DRBI*1501. Este alelo está localizado no locus HLA-DRBI pertencente ao Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC), classe II, cujos genes codificam glicoproteínas expressas em células apresentadoras de antígenos (APC) – macrófagos, DC, células B – que vão permitir a posterior apresentação de antígenos a células T auxiliares (Th) (32, 34, 37, 39). Também foi descoberto um locus no cromossoma X que pode contribuir para a suscetibilidade em adquirir EM, o que poderá explicar a maior prevalência da doença no sexo feminino (27).

Verificou-se que em gêmeos verdadeiros, se um deles tiver EM, o risco do outro também desenvolver a doença é de cerca 30%, sendo que para gêmeos falsos, o risco baixa para 2 a 5%. No caso de irmãos (não gêmeos) de um indivíduo com EM, a possibilidade de desenvolver EM é 7 vezes superior à da população em geral. O risco também é significativo, embora inferior, no caso de familiares próximos com EM. Estas descobertas fornecem suporte para uma etiologia genética significativa na EM (3, 32, 39).

2.3. Sintomatologia e diagnóstico

2.3.1. Sintomatologia

Na maioria dos doentes, o curso clínico da doença é caracterizado por exacerbações e remissões em intervalos imprevisíveis durante vários anos. Normalmente, as manifestações clínicas são progressivas e estão intimamente relacionadas com os locais de desmielinização no SNC (8, 9).

Regra geral, os primeiros sintomas correspondem a dormência da face, corpo ou extremidades (braços e pernas); problemas de visão e alterações da função cognitiva (4).

A natureza dos sintomas, geralmente pouco acentuada, não incentiva o doente a procurar atendimento médico e, frequentemente, devido à sua subjetividade, não induzem no profissional de saúde a necessidade de solicitar exames complementares de diagnóstico (40).

Pessoas com EM relatam frequentemente fadiga, fraqueza muscular, problemas na marcha e na coordenação, perturbações sensoriais (dormência e parestesia), espasmos musculares e câibras, distúrbios visuais, tonturas, problemas sexuais, disfunção intestinal, perturbações ao nível da bexiga, dor, alterações na função cognitiva (processamento de informações, memória, concentração, funções executivas...) e distúrbios emocionais (depressão, euforia) (4, 8, 9, 40).

Um dos sintomas mais comuns da EM é a fadiga, ocorrendo em cerca de 80% dos casos, podendo interferir significativamente na capacidade de autonomia de execução de tarefas domésticas e laborais e é uma das principais causas de abandono precoce da atividade profissional (4, 40).

A fraqueza muscular pode ocorrer em qualquer parte do corpo, podendo em certas circunstâncias ser contornada com a prática de exercícios apropriados, estratégias de reabilitação e através da utilização de dispositivos auxiliares da mobilidade (4).

Os problemas na marcha estão entre as limitações de mobilidade mais comuns na EM e decorrem da ataxia sensorial, problemas no equilíbrio, espasmos musculares, fadiga e fraqueza muscular ao nível dos membros inferiores. Estas limitações podem propiciar quedas e consequentemente lesões, redução da mobilidade e da independência da pessoa (4).

A dor é outro dos fatores limitadores da capacidade de execução de tarefas diárias, podendo ser o resultado de danos nos nervos do SNC (dor neuropática) ou devido à fraqueza ou rigidez provocadas por alterações na locomoção (dor musculoesquelética) (4).

2.3.2. Diagnóstico

Atualmente, ainda não existem sintomas nem exames que isoladamente possam garantir um diagnóstico inequívoco para a EM, doença que tem manifestações imagiológicas e clínicas heterogêneas. Aliada a esta realidade, uma vasta gama de condições clínicas pode ser confundida com a EM. Face a estes constrangimentos, o diagnóstico desta patologia revela-se extremamente complexo e sujeito a erros (41, 42).

O diagnóstico é preponderantemente clínico, seguindo os critérios de McDonald de 2017 e é coadjuvado com a realização de meios complementares de diagnóstico de cariz imagiológico e laboratorial, de entre os quais se destacam a ressonância magnética (RM), análises ao líquido cefalorraquidiano (LCR) e ao sangue. A interpretação rigorosa dos exames e a integração da história clínica por um médico experiente são fundamentais para realizar um diagnóstico fidedigno, o qual, deve especificar o fenótipo da doença (remitente-recorrente, progressivo primário ou progressivo secundário), se este se encontra ativo e se é progressivo. Exames subsequentes são essenciais para reavaliar o fenótipo e a progressão da doença e adotar decisões adequadas de tratamento (41-44).

A RM é o método imagiológico não invasivo mais sensível e adequado à geração de imagens cerebrais, da espinal medula e de outras áreas do organismo. É bastante útil na deteção das áreas de desmielinização no SNC, pelo que facilita a monitorização do curso da doença bem como a deteção de características radiológicas atípicas que ponham em causa o diagnóstico (41, 44). É particularmente útil em pessoas que sofreram de apenas um ataque de sintomas semelhantes aos da EM (síndrome clínica isolada – SCI), uma vez que facilita a procura de uma segunda área lesada e a confirmação de que o dano ocorreu em momentos distintos (42, 44). É também ajuda preciosa na avaliação do risco de um segundo ataque (44).

A detecção de certos tipos de proteínas (bandas oligoclonais) no LCR e a sua ausência no sangue é indicativa da existência de danos na mielina. Esta condição revela-se como um fator indiciador da EM, mas não é específica da mesma, sendo insuficiente para confirmar ou rejeitar um diagnóstico desta doença, pelo que os resultados devem ser integrados com a história clínica, exames neurológicos, RM e outros testes (41, 42, 45).

As análises ao sangue, embora não permitam diagnosticar definitivamente a EM, contribuem para a exclusão de condições clínicas que provoquem sintomas semelhantes aos desta patologia (42).

O diagnóstico padrão é feito segundo a Tabela I (40-42, 44, 46):

Tabela I. Diagnóstico segundo os Critérios de McDonald de 2017.

Manifestações Clínicas	Dados adicionais necessários para o diagnóstico da EM
≥ 2 ataques + ≥ 2 lesões OU ≥ 2 ataques + 1 lesão com 1 ataque prévio num local diferente do SNC	Não é requerido mais nenhum dado adicional
≥ 2 ataques + 1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • 1 ataque adicional num local diferente do SNC • RM
1 ataque + ≥ 2 lesões	Disseminação no tempo demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • 1 ataque adicional • RM • Bandas oligoclonais específicas do LCR
1 ataque + 1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • 1 ataque adicional num local diferente do SNC • RM Disseminação no tempo demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • 1 ataque adicional • RM • Bandas oligoclonais específicas do LCR

Se estes critérios forem cumpridos e não houver uma explicação melhor para as manifestações clínicas, o diagnóstico é EM. Se houver suspeita de EM em virtude de uma SCI, mas os critérios não forem completamente atendidos, o diagnóstico deve assumir-se como provável. Se durante a avaliação surgir outro diagnóstico que explique melhor a apresentação clínica, deve-se excluir a possibilidade de EM (41).

Sempre que possível, deve realizar-se RM cerebral em todos os pacientes nos quais o diagnóstico de EM está a ser considerado. Quando as evidências clínicas e de RM são insuficientes, quando a manifestação difere da típica SCI ou quando as características são atípicas, deve equacionar-se a realização de exames de RM à espinal medula ou LCR (41).

É importante enfatizar que os critérios de McDonald devem ser aplicados principalmente em pacientes que apresentaram um SCI típico, o qual consiste num episódio clínico monofásico com sintomas e indícios objetivos que reflitam um episódio desmielinizante inflamatório focal

ou multifocal no SNC com a duração de pelo menos 24 horas, com ou sem recuperação e na ausência de infecção ou febre. Se o paciente for posteriormente diagnosticado com EM, a SCI passa a ser considerado como o primeiro ataque do doente (41).

2.4. Mecanismos moleculares da doença

A EM é uma doença inflamatória crônica autoimune do SNC que afeta predominantemente jovens adultos (geralmente diagnosticada por volta dos 30 anos). É caracterizada por numerosas lesões desmielinizantes conhecidas como “placas” presentes nos nervos óticos, cérebro e espinal medula, que envolvem danos progressivos na bainha de mielina e axônios, provocando desmielinização, degeneração e perda neuronal (1, 2, 5-7, 34). Não sendo uma doença muito frequente, é uma causa potencialmente grave de incapacidade neurológica ao longo da vida adulta (1, 2).

Existe uma multiplicidade de células imunes envolvidas na resposta imunológica anormal. As principais são as células T e B, as quais interagem de forma altamente complexa (3, 5, 6).

Em pacientes com EM, verifica-se uma perda de tolerância aos próprios antígenos por parte de células B e T periféricas. Estas células autorreativas, contrariamente ao que acontece em indivíduos saudáveis, não são removidas, o que contribui para a sua expansão clonal e acumulação (6).

Considera-se que o início da patologia envolve a ativação periférica persistente de linfócitos Th potencialmente reativos a autoantígenos do SNC. Esta ativação processa-se quando os linfócitos B autorreativos interagem com estes linfócitos T (ilustrado na Figura 4) gerando sinais co-estimulatórios cruciais para a ativação destes últimos (5, 6, 34, 47).

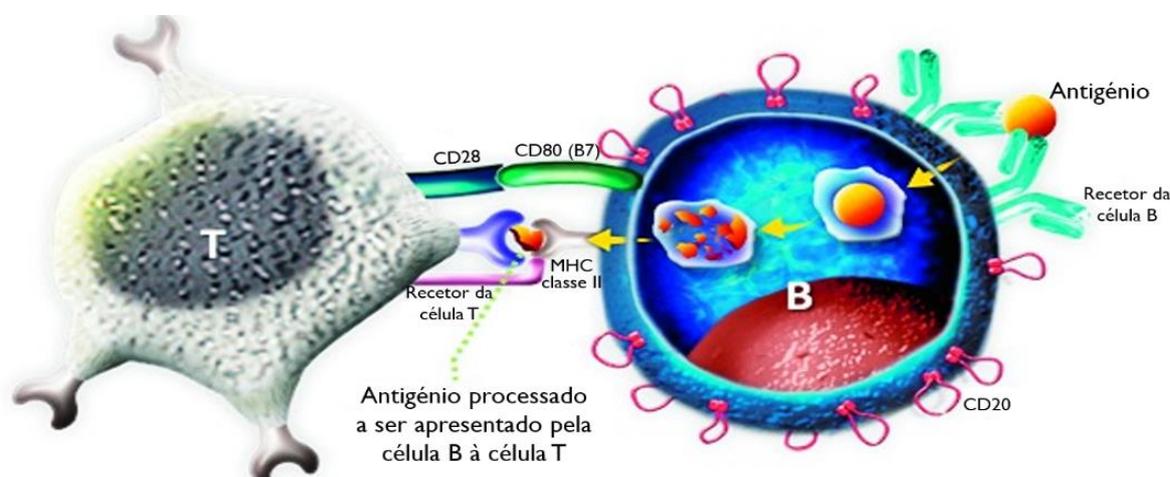


Figura 4. Interação entre as células B e T, crucial para a ativação das mesmas. (Figura retirada e adaptada do artigo (6)).

As células T autorreativas após ativação, têm a capacidade de se ligar à barreira hematoencefálica (BHE) através da expressão de moléculas de adesão, de alterar a

permeabilidade da BHE recorrendo a quimiocinas e metaloproteínases da matriz e migrar até ao SNC onde poderão ser reativadas. Esta reativação processa-se quando as moléculas do MHC de classe II expressas à superfície das APC (DC, macrófagos e células B) apresentam o antígeno ao linfócito T, desencadeando um processo inflamatório que leva à libertação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias que contribuem para a deterioração adicional da permeabilidade da BHE, bem como ao recrutamento de células inflamatórias adicionais (células Th, células T citotóxicas, monócitos, células *natural-killer* – NK, células B...) e à ativação persistente de macrófagos e das células da microglia, com os consequentes danos na mielina e nas fibras nervosas, perda de oligodendrócitos e inflamação persistente (3, 5, 6, 47). Este percurso encontra-se representado resumidamente na Figura 5.

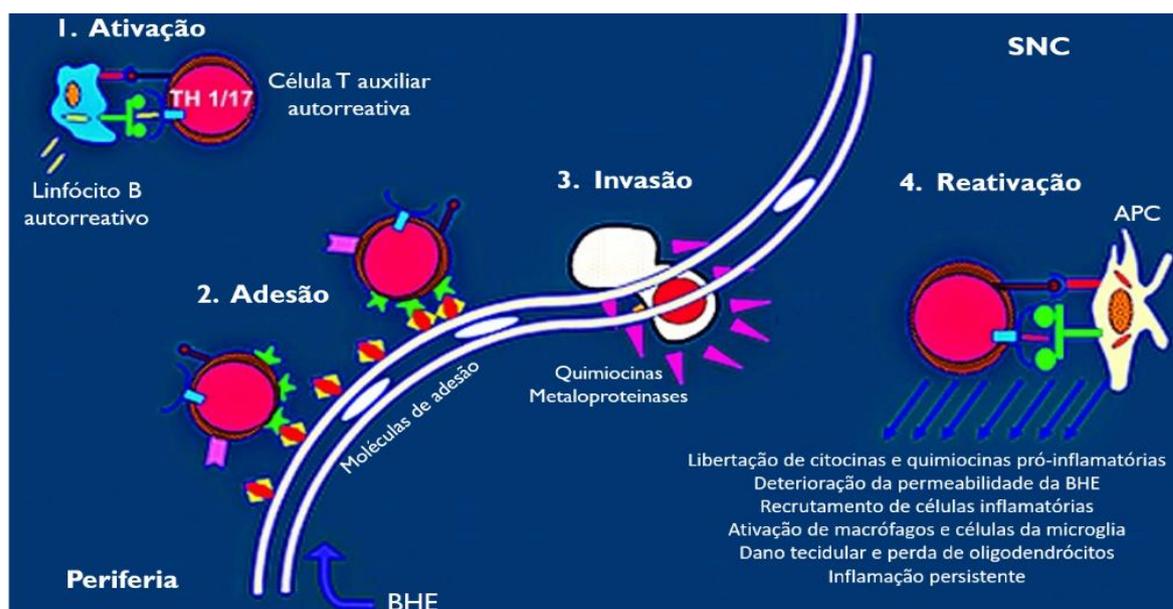


Figura 5. Imunopatogénese da EM. (Figura retirada e adaptada do artigo (6)).

Simultaneamente, as células B são ativadas e diferenciam-se em plasmócitos, produzindo anticorpos contra componentes da mielina, axónios e neurónios, que vão contribuir para os danos no SNC. Além disso, libertam citocinas que vão afetar a atividade das células Treg, modulando a resposta das células T. Na EM, as células Treg não funcionam corretamente e, portanto, não desativam efetivamente a inflamação (3, 6).

A localização das lesões na EM pode ser extremamente variável e é um fator muito importante que determina a apresentação clínica da doença (6).

Os eventos inflamatórios na EM duram, geralmente, entre vários dias a duas semanas. As células residuais e os precursores de oligodendrócitos presentes no SNC são posteriormente ativados e começa a etapa de remielinização dos axónios. A espessura da bainha de mielina recém-formada nunca será totalmente restaurada, fazendo com que as fibras remielinizadas tenham uma condutividade mais lenta quando comparada com as fibras intactas. Além disso, a

bainha de mielina restaurada também difere na composição porque contém certas isoformas consideradas funcionalmente insuficientes e vulneráveis à inflamação (6).

A EM possui características heterogêneas que evoluem ao longo do tempo. Numa primeira fase a doença é potencialmente reversível em certa medida pela remielinização e numa segunda fase torna-se potencialmente irreversível devido à perda axonal crítica (6, 7, 37).

3. Tipos de Esclerose Múltipla

Os fenótipos da EM podem ser recorrentes ou progressivos. Em 2013, foram definidos pelo *International Advisory Committee on Clinical Trials of MS*, 4 fenótipos: Síndrome Clínica Isolada (SCI), Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente (EMRR), Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP) e Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP) (48, 49).

3.1. Síndrome Clínica Isolada (SCI)

A SCI é presentemente reconhecida como a primeira apresentação clínica de uma doença que evidencia características de desmielinização inflamatória as quais poderão potencialmente corresponder à EM (5, 48-50).

A SCI pode ser ativa (se apresentar atividade adicional determinada por recidivas e/ou atividade na imagem por RM) ou inativa. Se for ativa e atender aos critérios de diagnóstico da EM, passa a ser classificada como EMRR (5, 48-50).

3.2. Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente (EMRR)

A EMRR é o fenótipo mais comum da doença (85 a 90% dos casos). É caracterizada por episódios de pelo menos 24 horas de agravamento agudo do funcionamento neurológico (recaídas ou exacerbações), que se manifestam pelo surgimento de novos sintomas ou pelo agravamento de sintomas já existentes, intercalados com períodos de recuperação parcial ou completa sem aparente progressão da doença (remissões) (5, 7, 40, 49-51).

A EMRR pode ser caracterizada como ativa (com recaídas e/ou evidência de nova atividade na imagem por RM) ou inativa (48-50).

As recaídas estão intimamente relacionadas com a progressão da doença nos primeiros 5 anos e a sua frequência pode variar de doente para doente e durante o curso da patologia (5, 7).

Durante as remissões, os sintomas podem desaparecer sem causar aumento no nível de incapacidade ou desaparecer parcialmente resultando num aumento de incapacidade (48-50).

Pacientes com EM, geralmente, recuperam mais facilmente de um ataque no início do curso clínico (7).

Durante o curso da EMRR (Figura 6), as recaídas diminuem na sua frequência ao longo do tempo e por vezes desaparecem completamente. Na maioria dos casos, a EMRR evolui para

um aumento insidioso e gradual da incapacidade, passando, nestas circunstâncias, a ser classificada como EMSP, a qual se manifesta geralmente dentro de 10 a 20 anos após a apresentação inicial da doença (5, 7, 40, 51).

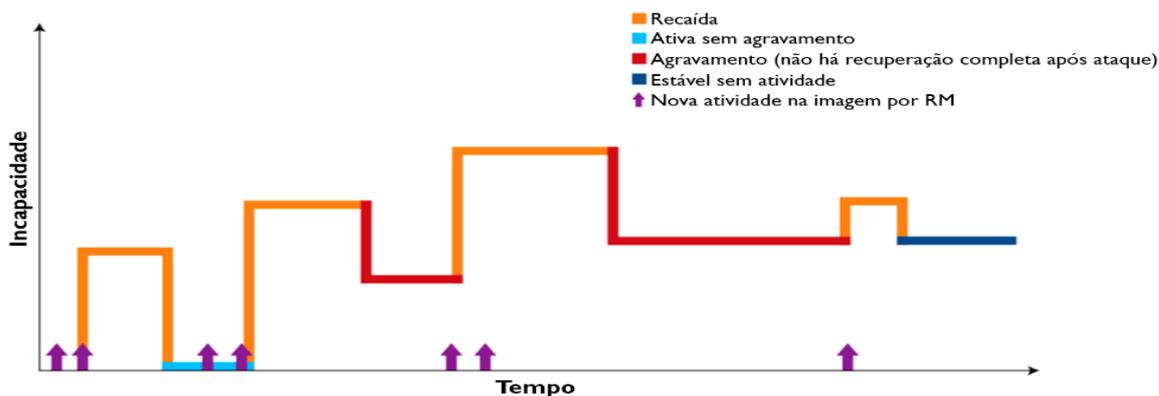


Figura 6. Curso da EMRR. (Figura retirada e adaptada do artigo (50)). Copyright © 2020, Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine by Cold Spring Harbor Laboratory Press.

3.3. Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP)

A maioria dos casos de EMRR converte-se em EMSP (5, 40, 48-51).

A EMSP é maioritariamente diagnosticada de forma retrospectiva por uma história de agravamento gradual da função neurológica (acúmulo de incapacidade) com poucas ou nenhuma recaídas, após um curso inicial recorrente-remitente da doença (5, 40, 48-51).

A EMSP pode ainda ser caracterizada como ativa (com recaídas e/ou evidência de nova atividade na imagem por RM) ou inativa; com progressão (evidência de agravamento da doença ao longo do tempo) ou sem progressão (5, 48-50).

O curso da EMSP encontra-se ilustrado na Figura 7.

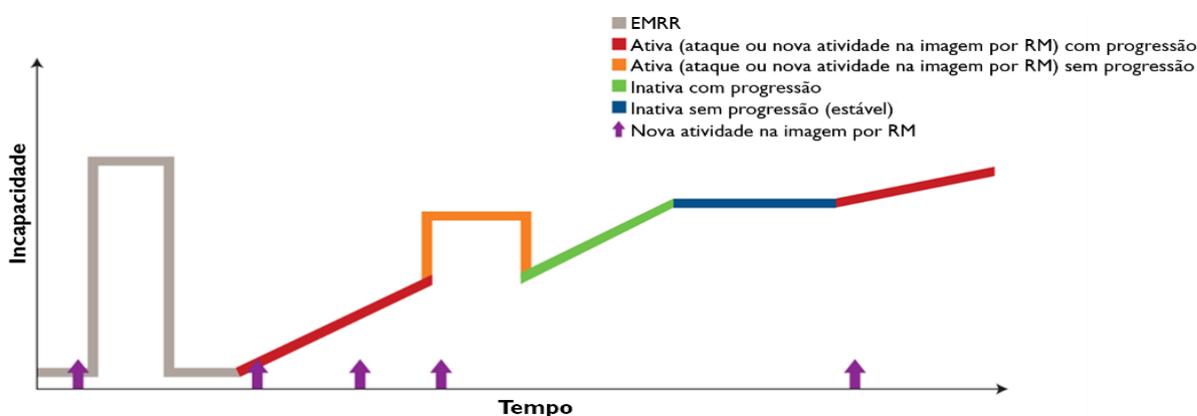


Figura 7. Curso da EMSP. (Figura retirada e adaptada do artigo (50)). Copyright © 2020, Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine by Cold Spring Harbor Laboratory Press.

3.4. Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP)

Aproximadamente 15% dos casos com EM, são diagnosticados com EMPP. Este fenótipo é caracterizado pelo agravamento progressivo e insidioso da função neurológica (acumulação de

incapacidade) desde o início dos sintomas, diferenciando-se da EMSP pela ausência de recidivas ou remissões antecedentes (5, 7, 40, 48-51).

A EMSP e a EMPP assumem uma taxa de agravamento e características fisiopatológicas sensivelmente semelhantes (48).

A EMPP tende a manifestar-se numa idade mais avançada (entre os 50 e 60 anos) em comparação com a EMRR (entre os 30 e 40 anos). Na EMPP a proporção de género aproxima-se de 50:50, enquanto que na EMRR é 2 a 3 vezes mais frequente no sexo feminino (5, 7).

A EMPP pode ainda ser caracterizada como ativa ou inativa, bem como, com progressão ou sem progressão (48-50).

O curso da EMPP encontra-se ilustrado na Figura 8.

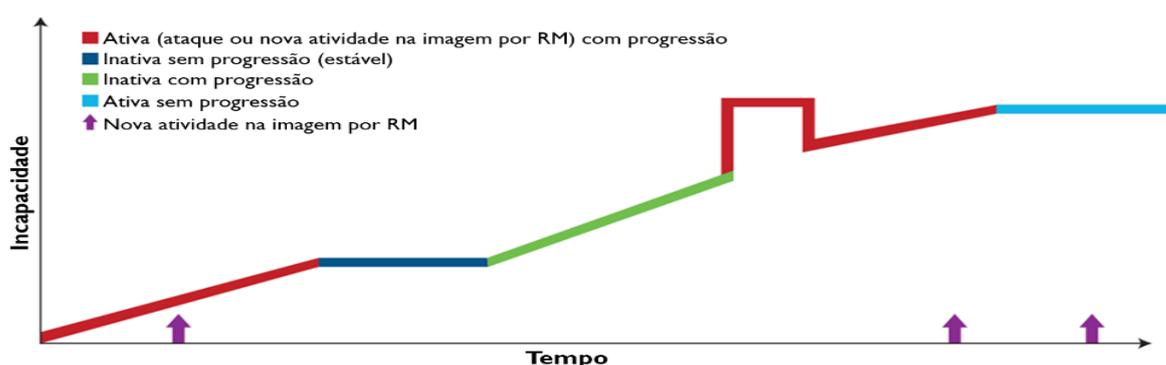


Figura 8. Curso da EMPP. (Figura retirada e adaptada do artigo (50)). Copyright © 2020, Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine by Cold Spring Harbor Laboratory Press.

4. Esclerose Múltipla: Terapêutica

Atualmente não existe cura para a EM, no entanto, o seu tratamento é possível através de uma abordagem multidisciplinar, baseada em regras gerais de atuação e orientada para as necessidades de cada doente (10, 11).

O tratamento assenta em 3 diferentes abordagens: tratamento dos surtos, dos sintomas e modificador da doença (11, 37, 52).

4.1. Tratamento dos surtos

Esta abordagem terapêutica é utilizada após um surto de EM, de forma a controlar a inflamação aguda. Os ataques agudos de EM, normalmente, são objeto de tratamento de curta duração (3 a 5 dias) com administração intravenosa (IV) de corticosteróides em doses elevadas. Nos doentes com contraindicação e/ou surtos resistentes à corticoterapia pode-se optar por terapêuticas de 2ª linha, como as imunoglobulinas ou plasmaferese (10, 46, 52).

4.2. Tratamento dos sintomas

A terapêutica sintomática visa aliviar os sintomas resultantes da disfunção neurológica (espasticidade, fadiga, depressão, dor...) e melhorar a qualidade de vida do doente, podendo ser dividida em 2 áreas: farmacológica e não farmacológica (reabilitação) (10, 37, 46, 52).

Regra geral, estes tratamentos não são específicos para EM (anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos, gabapentina...), no entanto, existem várias terapias sintomáticas cujo licenciamento é especialmente dirigido a esta patologia, nomeadamente o Sativex® (para a espasticidade) e a fampridina (para as dificuldades na locomoção) (37).

4.3. Tratamento Modificador da Doença

A terapêutica modificadora da doença é aplicável à grande maioria dos casos de EM e tem como objetivos modificar a evolução da patologia, reduzindo o número dos surtos ou diminuindo a progressão da incapacidade (10, 11, 37).

Os principais fatores a considerar aquando a seleção de entre os fármacos disponíveis são: forma clínica da doença; comorbilidades ou outros tratamentos; avaliação do perfil de segurança e eficácia de cada fármaco; atividade diária e preferência de cada doente e a monitorização da adesão (10).

Em Portugal, os fármacos modificadores da doença utilizados são: formulações de interferão β ; acetato de glatirâmero; fumarato de dimetilo; teriflunomida; alemtuzumab; fingolimod; mitoxantrona; natalizumab; cladribina e ocrelizumab (10, 11, 46, 53).

A terapêutica modificadora da EM de 1ª linha, 2ª linha ou para escalonamento terapêutico deve ser realizada conforme a Tabela 2 (10, 54, 55).

Tabela 2. Terapêutica Modificadora da Esclerose Múltipla em adultos.

Fármacos	SCI	EMRR	EMRR grave em rápida evolução	EMSP com surtos	EMPP
<i>Formulações de IFN-β</i>	1ª linha	1ª linha		1ª linha	
<i>Acetato de glatirâmero</i>	1ª linha	1ª linha			
<i>Fumarato de dimetilo</i>		1ª linha			
<i>Teriflunomida</i>	1ª linha	1ª linha			
<i>Alemtuzumab</i>			1ª linha		
<i>Fingolimod</i>		2ª linha	1ª linha		
<i>Mitoxantrona</i>				2ª linha	
<i>Natalizumab</i>		2ª linha	1ª linha		
<i>Cladribina</i>		2ª linha	1ª linha		
<i>Ocrelizumab</i>					1ª linha

A terapêutica de 2.ª linha com cladribina, fingolimod ou natalizumab está recomendada na EMRR ativa com resposta insuficiente a pelo menos um fármaco de 1ª linha.

Informações sobre a eficácia, mecanismo de ação, efeitos adversos e posologia dos medicamentos mencionados na Tabela 2, constam do ANEXO I (11, 13-22, 37, 56, 57).

Na EM progressiva as opções terapêuticas são reduzidas, sendo essencial atuar na fase inicial da doença de forma a obter os melhores resultados possíveis e a reduzir o ritmo de evolução e intensidade da patologia (6, 7).

A monitorização da eficácia terapêutica deve ser efetuada anualmente, pelo menos, até aos 5 anos de EM (10, 11).

4.4. Potencial Terapêutica com Células Estaminais Mesenquimais (CEM)

As opções terapêuticas para a EMSP e EMPP ainda são muito limitadas. As terapias aprovadas para esta patologia têm-se demonstrado eficazes na redução do número de surtos e a evitar a acumulação de lesões inflamatórias, no entanto, são ineficientes na promoção da reparação de tecidos celulares e na interrupção da progressão da doença (12).

Estudos têm revelado potenciais benefícios da utilização de CE na medicina regenerativa, área multidisciplinar cujo foco incide na reparação, substituição e/ou regeneração de células/órgãos lesados ou na proteção de células danificadas e vulneráveis (12, 23, 24).

As CE são células indiferenciadas que se caracterizam pela sua capacidade de autorrenovação indefinida e por se diferenciarem em vários tipos de células especializadas no nosso organismo (23, 24).

Existem 5 tipos de CE: hematopoiéticas, mesenquimais, neurais, embrionárias humanas e pluripotentes induzidas (12, 23).

As CE hematopoiéticas são células imaturas encontradas na medula óssea e no sangue, capazes de originar todas as células que compõem o sangue e o sistema imunológico (23).

As CEM são células pluripotentes que podem ser encontradas em vários locais do organismo. Para fins terapêuticos, as mais utilizadas provêm da medula óssea, tecido adiposo e do sangue do cordão umbilical. São capazes de se diferenciar em vários tipos de células (condrócitos, miócitos, osteoblastos, cardiomiócitos, células neuronais, células pulmonares...) e, em certas circunstâncias, aparentam ser capazes de modificar as funções imunológicas (23, 58-62).

As CE neurais são células especializadas responsáveis pela reparação da mielina, podendo derivar de outros tipos de CE, como por exemplo as mesenquimais (23).

As CE embrionárias humanas são células derivadas de embriões capazes de produzir todo o tipo de células do organismo. A sua utilização é controversa devido às normas éticas e ao seu potencial tumoral (23, 61).

As CE pluripotentes induzidas são obtidas através de técnicas de reprogramação genética que permitem a passagem de células somáticas diferenciadas a um estado pluripotente. Existem preocupações relacionadas com o seu potencial uso terapêutico, uma vez que podem originar tumores (23, 61, 63).

Existem pesquisas e progressos inovadores relacionados com o potencial de muitos tipos de CE em retardar a atividade da EM e em reparar os danos no SNC, de entre os quais se destacam os estudos com CEM (23, 24).

Embora este tipo de abordagem seja muito promissor e com capacidade para se assumir como forma eficaz de terapia alternativa aos tratamentos da EM atualmente vigentes, os resultados nesta área de investigação ainda são bastante recentes, pelo que se revelam necessárias pesquisas e ensaios clínicos que os possam complementar, cujas conclusões serão essenciais para determinar quais as células e métodos de administração ideais e para aferir a segurança e a efetividade desta terapia (12, 23, 62).

4.4.1. CEM: mecanismos de ação na terapia

Após serem recolhidas e isoladas, as CEM são semeadas e expandidas *in vitro*, em meio de cultura apropriado ao seu crescimento, e de seguida, transferidas em maior número para o organismo (o método de administração mais comum é pela via IV). Antes da transferência, é possível proceder à modificação das CEM, no sentido de promover a reparação da mielina e/ou aumentar a sua capacidade em suprimir respostas imunes responsáveis por danificar o SNC. O transplante pode ser autólogo (quando as CEM são originárias do indivíduo que as vai receber) ou alogénico (sendo as CEM transplantadas, originárias de terceiros) (58, 62, 64).

Os mecanismos de atuação das CEM ainda não são totalmente compreendidos, no entanto é possível destacar os seguintes aspetos que as tornam desejáveis como terapia: substituição do tecido celular danificado por células funcionais através da integração e diferenciação das CEM, imunomodulação e reparação celular (60, 64-66).

A atividade imunomoduladora, responsável pelas principais ações terapêuticas das CEM, corresponde à modulação da resposta imune inata (macrófagos, células NK, DC) e da resposta imune adaptativa (células T e B), através dos seguintes métodos (24, 58, 60, 67-73):

- inibição da proliferação e diferenciação de várias células imunes, como células NK, células Th (CD4+), células T citotóxicas (CD8+) e células B (com a consequente supressão das suas funções e produção de anticorpos);
- estimulação e proliferação de células Treg, apoptose de células T ativadas e modulação das respostas imunes das células T, o que contribui para a tolerância imunológica aos próprios antigénios;
- indução da diferenciação de células T *naive* em células Treg, o que contribui para a diminuição do número de células Th;
- indução da conversão do fenótipo pró-inflamatório no anti-inflamatório em macrófagos (M1 → M2), em células T (Th1 → Th2) e na microglia;

- inibição da maturação e ativação de DC; modulação da resposta das DC e diminuição do número de astrócitos.

A neuroproteção e a reparação celular característica das CEM pode ser devida: à diminuição da infiltração de leucócitos no SNC, o que reduz os sinais inflamatórios e protege os axónios e as bainhas de mielina; à diminuição da IL-6 com a consequente restauração da função da BHE, contribuindo para a menor infiltração de células inflamatórias; à supressão de moléculas de superfície (α -integrina e ICAM-1) expressas em linfócitos e de moléculas de adesão expressas em células endoteliais, que desempenham um papel na migração transendotelial; à redução da proliferação de células T reativas à mielina; à modulação da resposta de várias células imunes e aos fatores de crescimento e vesículas extracelulares (VE) secretadas pelas CEM (60, 67).

Os potenciais mecanismos de ação subjacentes à terapia baseada em CEM processam-se através da integração e diferenciação das CEM nos tecidos lesados, da função parácrina (a mais importante) e do contato e interação direta célula-célula (58-60, 64, 66, 69, 70, 74, 75).

4.4.1.1. Diferenciação e integração nos tecidos lesados

A integração das CEM nos tecidos lesados (representada na Figura 9) tem revelado resultados promissores no tratamento de doenças neurodegenerativas, como é o caso da EM, retardando significativamente a perda de neurónios motores e, demonstrando-se segura em modelos experimentais animais (60).

As CEM têm a capacidade de se deslocar para os locais lesionados e de inflamação, onde se diferenciam em várias linhagens de células funcionais (neurónios, oligodendrócitos), substituindo as inviáveis e danificadas, compensando a perda de mielina, com a consequente redução das lesões ao nível do SNC (59, 60, 66, 76).



Figura 9. Mecanismo de ação subjacente à terapia baseada em CEM, processado através da diferenciação e integração das CEM nos tecidos lesados. (Figura retirada e adaptada do artigo (60)).

O potencial de diferenciação das CEM varia com a origem do tecido celular, a idade do dador, a cultura celular, entre muitos outros fatores, demonstrando-se necessária a realização de

novas pesquisas, cujos resultados permitam esclarecer os mecanismos de ação e aperfeiçoar a eficácia da diferenciação (60).

4.4.1.2. Função parácrina

O principal mecanismo subjacente à terapia baseada em CEM é a função parácrina (representada na Figura 10), a qual consiste na secreção de uma ampla gama de fatores solúveis e VE com efeitos imunomoduladores, neuroprotetores e reparadores em células vizinhas presentes nos locais de inflamação (58, 60, 69, 74).

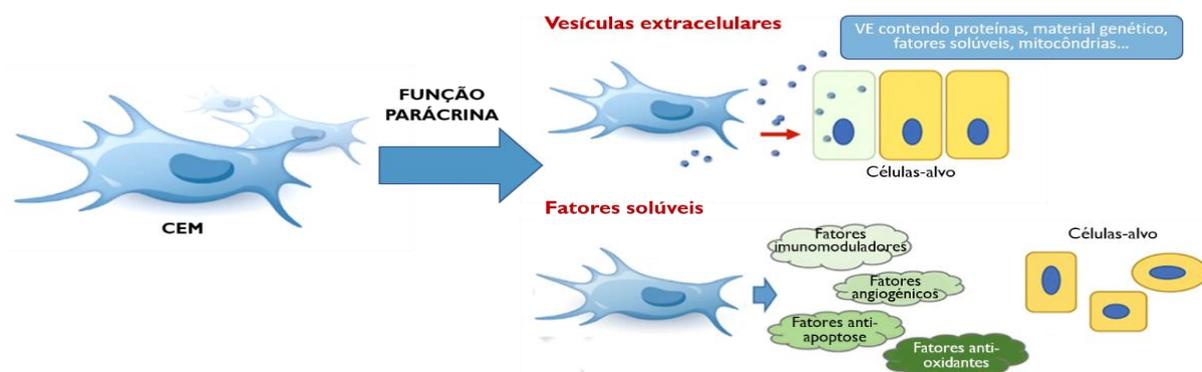


Figura 10. Mecanismo de ação subjacente à terapia baseada em CEM, processado através da função parácrina. (Figura retirada e adaptada do artigo (60)).

Relativamente aos fatores solúveis, podemos caracterizá-los em fatores imunomoduladores (TGF- β , NO, PGE2...), angiogênicos, anti-apoptóticos (BCL-2, TGF- β ...) e em fatores antioxidantes (GDNF...) (58, 60, 69, 74).

Os fatores solúveis apoiam o crescimento, a sobrevivência, a diferenciação e a reparação (remielinização) celular (ex.: através dos fatores tróficos TGF- β e CX3CLI), diminuem a inflamação através da redução dos fatores pró-inflamatórios, contribuem para a homeostase e para o aumento da migração de precursores de oligodendrócitos para as regiões desmielinizadas (60, 64, 66, 70, 71, 76).

As VE são vesículas heterogêneas compostas por uma bicamada fosfolipídica, libertadas por quase todas as células, que funcionam como mediadores da comunicação intercelular transportando proteínas (enzimas, citocinas, fatores de crescimento...), lípidos, RNA mensageiro (mRNA) e microRNA (miRNA), RNA de interferência (siRNA), ácido desoxirribonucleico (DNA), fatores solúveis, mitocôndrias..., até às células-alvo e desencadeando vias de sinalização intracelulares específicas (69, 72, 75).

As VE são geralmente classificadas de acordo com o seu tamanho, origem intracelular e marcadores de superfície, em três tipos principais: exossomas (40 a 150 nm, criados pela via endocítica, a partir de compartimentos internos e, libertados por exocitose); microvesículas (de 100 a 1 000 nm, produzidas a partir da superfície celular e libertadas diretamente da

membrana plasmática) e, corpos apoptóticos (até 5 000 nm, formados aquando da apoptose e libertados a partir da membrana plasmática) (60, 68, 75).

As VE secretadas pelas CEM medeiam funções semelhantes às células que as originam (24). Possuem efeitos imunomoduladores, anti-inflamatórios (reduzem os níveis de citocinas inflamatórias e aumentam a expressão de citocinas anti-inflamatórias), promovendo ainda, a homeostase, a reparação e a sobrevivência celular (58, 60, 68, 71-73).

Estudos evidenciam que a transferência de miRNA para as células-alvo através de VE derivadas de CEM, pode exercer um impacto significativo na expressão de mRNA de células B e afetar milhares de genes, alguns dos quais se revelam importantes na imunomodulação. Deste modo, a sinalização, interação e tráfego celular e respostas imunes sofrem alterações relevantes (71). As VE derivadas de CEM, em particular os exossomas, demonstraram a capacidade de diminuir a infiltração de linfócitos através da BHE e o recrutamento de células inflamatórias. A sua administração profilática originou uma redução significativa na desmielinização, aumentou o número de fibras e melhoria da espessura das bainhas de mielina, com diminuição na gravidade da patologia (73).

As VE derivadas das CEM têm ainda a capacidade de transferir mitocôndrias para as células hospedeiras vulneráveis. Estas mitocôndrias desempenham papéis importantes na regulação da fosforilação oxidativa, na geração de adenosina trifosfato (ATP), na sobrevivência das células recetoras e na indução do fenótipo anti-inflamatório dos macrófagos (24, 60, 68).

4.4.1.3. Contacto e interação direta célula-célula

O contacto direto célula a célula (ilustrado na Figura 11) permite que as CEM desempenhem funções imunomoduladoras e promovam a viabilidade celular (60).

As CEM expressam à sua superfície, integrinas e moléculas de adesão (CAM-1, VCAM-1), que lhes permitem modular a atividade dos linfócitos T, através da inibição de células Th e T citotóxicas e da indução das células Treg. Ainda reduzem a citotoxicidade das células NK, modulam as respostas das DC e promovem a passagem dos macrófagos de um fenótipo pró-inflamatório para anti-inflamatório (60).

As CEM têm a capacidade de transferir diretamente mitocôndrias para as células lesadas através de *tunneling nanotubes* (TNT) e *gap junctions*, as quais, como já foi referido no tópico anterior, desempenham papéis importantes na regulação da fosforilação oxidativa, na produção de ATP, na sobrevivência das células recetoras e na indução do fenótipo anti-inflamatório dos macrófagos (24, 60, 68).

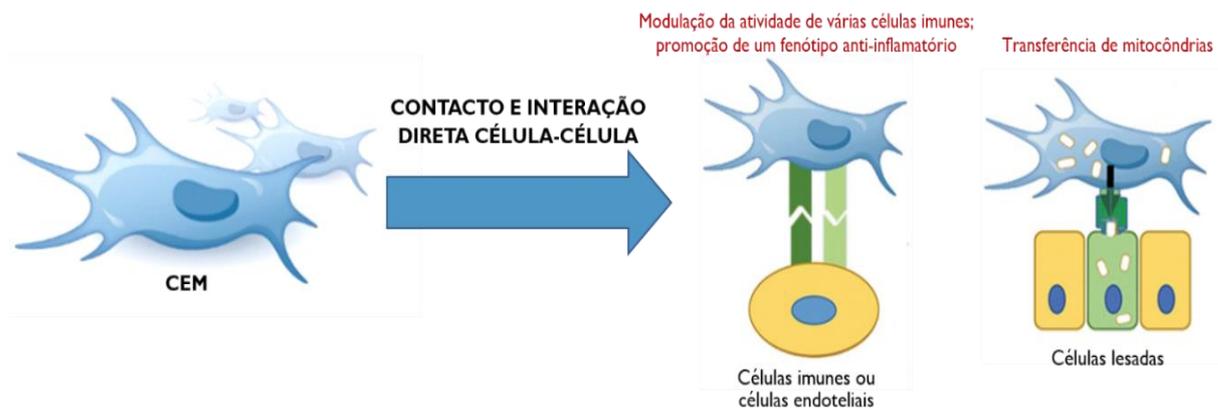


Figura 11. Mecanismo de ação subjacente à terapia baseada em CEM, processado através do contacto e interação direta célula a célula. (Figura retirada e adaptada do artigo (60)).

4.4.2. CEM: vantagens, desvantagens e riscos na terapia

Vantagens:

A terapêutica atualmente utilizada na EM apenas reduz a inflamação do SNC e minimiza o surgimento de novos ataques, no entanto, não tem nenhum efeito no processo de remielinização e neuroregeneração. Nas fases mais avançadas da doença, como é o caso da EMSP, as opções terapêuticas e a sua eficácia são limitadas, pelo que, a terapia baseada em CEM poderá potencialmente preencher estas lacunas (59, 65, 70, 76).

A utilização de novas abordagens terapêuticas com CEM, segundo resultados de diversos ensaios pré-clínicos e clínicos apresenta-se como uma opção promissora, potencialmente segura, eficaz e viável, podendo realçar-se as seguintes vantagens (12, 59, 60, 64, 67, 76, 77):

- Propriedades imunomoduladoras, reparadoras e neuroprotetoras, com efeitos favoráveis no tratamento da EM através da potenciação da neurogênese, modulação da inflamação, eliminação de agregados proteicos anormais, diminuição das lesões cerebrais, melhorias na função cognitiva e motora e diminuição da gravidade da doença com segurança, o que, conseqüentemente melhora a qualidade de vida desses pacientes (59, 60, 70, 76, 77).
- Comparativamente a outras CE, as CEM possuem um bom perfil de biossegurança e menor risco de tumorigenicidade; baixa imunogenicidade permitindo transplantes autólogos e alogênicos, o que as torna uma ferramenta promissora para a terapia celular e regeneração tecidual; facilidade de obtenção e de isolamento através de inúmeras fontes e facilidade de cultivo *in vitro* (12, 59, 60, 65, 67, 68, 78).
- Vários estudos mostraram que as CEM “escapam” ao sistema imunológico, portanto tornam-se bem toleradas pelo organismo e podem ser transplantadas para um hospedeiro alogênico, reduzindo a probabilidade de rejeição ao transplante, sem necessidade de imunossupressão. Vários mecanismos foram sugeridos para explicar a não rejeição das CEM pelo organismo, nomeadamente: baixa imunogenicidade; interferência nas respostas

de várias células imunes (DC, T, NK...) e pouca ou nenhuma expressão das principais proteínas da classe II do complexo major de histocompatibilidade (58, 78).

- Alta capacidade de migrar para os locais lesados, de se diferenciar em vários tipos celulares diferentes, incluindo células neurais e, de se proliferar rapidamente (78).
- A sua utilização não levanta praticamente questões éticas, contrariamente ao que se verifica com o uso das CE embrionárias (78).
- As propriedades regenerativas e imunomoduladoras das CEM permitem que elas sejam uma nova estratégia para o tratamento de uma ampla variedade de doenças, incluindo doenças autoimunes, doenças dos ossos e cartilagens, doenças cardiovasculares, doenças hepáticas, doenças neurodegenerativas, lesões da espinal medula... (60, 74).
- As incidências de eventos adversos (infecções, cancro...) não são significativas nos pacientes que receberam transplante de CEM e não foram observados efeitos adversos graves resultantes da terapia (74, 78).

Desvantagens:

- Dificuldade na identificação da fonte ideal de CEM e das vias de administração que melhor contribuem para a eficácia e segurança do tratamento (12, 66, 78).
- Dificuldades na obtenção de populações celulares puras (58, 78).
- As características (marcadores de superfície, heterogeneidade das células...), potencial terapêutico (diferenciação, proliferação...) e a qualidade e os números de CEM isolados, variam e dependem das características do dador (idade, por exemplo), da fonte das CEM e das condições de cultura (60, 66, 78).
- Obtenção de um número insuficiente de CEM; mudanças morfológicas, aumento da probabilidade de transformação maligna e a perda de potencial de diferenciação resultantes de culturas a longo prazo (78).
- O elevado custo e as dificuldades na produção a longo prazo (69).

Riscos

- A obtenção de CEM a partir da medula óssea e do tecido adiposo requer procedimentos invasivos (78).
- Existe uma ampla discussão sobre o potencial risco tumoral após o transplante (78).
- As células imunológicas onde as CEM atuam, desempenham papéis importantes na defesa do hospedeiro contra infecções e na vigilância imunológica contra tumores, pelo que, podem surgir algumas consequências desfavoráveis em pacientes imunodeprimidos (74).

4.4.3. CEM: Perspetivas de utilização futura

Diversos fatores têm contribuído para que se verifiquem melhorias significativas na eficácia, segurança e qualidade na utilização das CEM, nomeadamente:

- utilização da biotecnologia, que tem permitido projetar as CEM de forma a sobreexpressar ou regular genes escolhidos (60, 79).
- uso de biorreatores, que asseguram a produção de células em escala industrial em microambientes controlados, com padronização e uniformidade das condições de cultura, de forma a gerar populações homogêneas e específicas de CE (79, 80).
- controlo das condições de cultura e a melhoria na aquisição, isolamento e forma de administração das CEM (12, 58, 66, 78, 79).
- recurso à administração de VE derivadas das CEM, as quais ultrapassam a BHE mais facilmente e podem transportar diversas proteínas e genes específicos, que se revela mais segura e menos invasiva que a utilização das próprias células (60, 69, 71, 79).

Estas melhorias, aliadas à capacidade das CEM de proceder à reparação, substituição e/ou regeneração de células/órgãos lesados e à proteção de células danificadas e vulneráveis, fundamentam a possibilidade da utilização terapêutica das CEM e das VE derivadas deste tipo de células nos vários tipos de EM, principalmente nos estádios mais avançados em que as terapias aprovadas se têm demonstrado ineficientes na promoção da reparação de tecidos celulares e na interrupção da progressão da doença. Há indicações que a terapia com CEM na EM será mais vantajosa se aplicada em conjunto com agentes terapêuticos já vigentes ou com outras CE (12, 23, 24, 79).

5. Considerações Finais

As causas da EM, não estão ainda bem determinadas. No entanto, foram identificados fatores imunológicos (autoimunidade associada a células T e B autorreativas), ambientais (radiação UV, vitamina D, tabaco, poluição, infeções virais) e genéticos. que a podem despoletar.

Diversas regiões do mundo, nomeadamente países de baixo rendimento *per capita*, têm poucos ou nenhuns registos de dados epidemiológicos sobre a EM e escassos meios humanos e materiais especializados. Estes constrangimentos dificultam a produção de estimativas precisas e fiáveis, a subsequente utilização de critérios robustos de diagnóstico, como é o caso do critério McDonald e geram atrasos significativos no conhecimento e tratamento da doença. O curso clínico da EM é caracterizado por exacerbações e remissões em intervalos imprevisíveis durante vários anos. Normalmente, as manifestações clínicas (fadiga, fraqueza muscular, alterações na função cognitiva e na marcha, distúrbios emocionais, entre outros), são progressivas e estão intimamente relacionadas com os locais de desmielinização no SNC.

Foi identificada uma multiplicidade de células imunes envolvidas na resposta imunológica anormal. As principais são as células T e B, reativas a autoantígenos do SNC, as quais interagem de forma altamente complexa e contribuem para o meio inflamatório propício aos danos na mielina, nas fibras nervosas e na perda de oligodendrócitos.

Atualmente não existe cura para a EM. O seu tratamento assenta em 3 diferentes abordagens: tratamento dos surtos, dos sintomas e modificador da doença. As terapias aprovadas têm-se demonstrado ineficientes na promoção da reparação de tecidos celulares e na interrupção da progressão da doença.

Pesquisas recentes têm revelado o potencial de muitos tipos de CE em retardar a atividade da EM e reparar os danos no SNC. Neste universo, destacam-se os estudos com CEM, tipo de células que apresentam a capacidade de migrar para locais lesionados, de se diferenciarem em várias linhagens celulares (incluindo as neurais), de modular a ação de vários tipos de células imunes do sistema imunológico inato e adaptativo, de melhorar a viabilidade e a proliferação celular, de regenerar e proteger tecidos celulares, de promover um ambiente anti-inflamatório e de reparar o tecido celular lesionado. Caracterizam-se ainda, pelo seu fácil isolamento e expansão *in vitro*, escassez de problemas éticos, segurança, possibilidade de transplante autólogo e baixo potencial tumoral.

As melhorias verificadas na segurança, eficácia e qualidade no desenvolvimento de fármacos baseados em CEM, aliadas às propriedades terapêuticas referidas, fundamentam e fazem antever o incremento da sua utilização nos vários tipos de EM, principalmente nos estádios mais avançados em que as terapias aprovadas se têm demonstrado ineficientes.

Embora esta abordagem terapêutica seja muito promissora e com capacidade para se assumir como alternativa e ou como complemento eficaz aos tratamentos atualmente vigentes, os resultados nesta área de investigação ainda são bastante recentes, por vezes contraditórios e incompletos, pelo que se revelam necessárias novas pesquisas e ensaios clínicos que permitam maximizar o seu potencial, superar as desvantagens e minimizar os riscos.

6. Referências Bibliográficas

- (1) THOMPSON, Alan J.; BANEKE, Peer - **Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World** [Em linha] [Consult. 9 fev. 2020]. Disponível em: www.msif.org
- (2) WALLIN, Mitchell T. *et al.* - Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**. ISSN 14744465. 18:3 (2019) 269–285. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30443-5.
- (3) **What Causes MS? : National Multiple Sclerosis Society** - [Em linha], atual. 2016. [Consult. 1 mar. 2020]. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/What-Causes-MS>
- (4) **MS Symptoms : National Multiple Sclerosis Society** - [Em linha] [Consult. 19 mar. 2020]. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/MS-Symptoms>
- (5) YAMOUT, Bassem I.; ALROUGHANI, Raed - Multiple Sclerosis. **Seminars in Neurology**. ISSN 10989021. 38:2 (2018) 212–225. doi: 10.1055/s-0038-1649502.
- (6) LAZIBAT, Ines - Multiple Sclerosis: New Aspects of Immunopathogenesis. **Acta Clinica Croatica**. ISSN 03539466. 57:2 (2018) 352–361. doi: 10.20471/acc.2018.57.02.17.
- (7) SEGAL, Benjamin M. - Multiple Sclerosis. Em **Clinical Immunology: Principles and Practice** [Em linha] [Consult. 26 mar. 2020]. Disponível em: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780702068966000661?scrollTo=%23h10000233>. p. 891–902.
- (8) ZHOU, Jie *et al.* - **Neuromuscular Disorders Including Malignant Hyperthermia and Other Genetic Disorders**. Em [Em linha] [Consult. 6 fev. 2020]. Disponível em: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323596046000353?scrollTo=%23h10001231>. p. 1113–1144.
- (9) PASTERNAK, Jeffrey J.; LANIER, William L. - **Diseases Affecting the Brain. Em Stoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease** [Em linha]. [S.l.] : Elsevier, 2018 [Consult. 6 fev. 2020]. Disponível em: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323401371000132?scrollTo=%23top>. p. 199–237.
- (10) COMISSÃO NACIONAL DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA - **Orientação N° 4.1**

janeiro/2019, Utilização de fármacos para o tratamento da esclerose múltipla [Em linha], atual. 2019. [Consult. 3 abr. 2020]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_auth%3DE

- (11) **DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE - Terapêutica Modificadora da Esclerose Múltipla em Idade Pediátrica e no Adulto, Norma nº 005/2012 de 04/12/2012 atualizada a 31/07/2015** [Em linha], atual. 2015. [Consult. 3 abr. 2020]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0052012-de-04122012.aspx>
- (12) OLIVEIRA, Ana Gabriela *et al.* - Growing evidence supporting the use of mesenchymal stem cell therapies in multiple sclerosis: A systematic review. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**. ISSN 22110348. 38:2020) 101860. doi: 10.1016/j.msard.2019.101860.
- (13) **Resumo das Características do Medicamento: Avonex® (interferão beta 1a)** - [Em linha] [Consult. 5 abr. 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_pt.pdf
- (14) **Resumo das Características do Medicamento: Copaxone® (acetato de glatirâmero)** - [Em linha] [Consult. 5 abr. 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- (15) **Resumo das Características do medicamento: Tecfidera® (fumarato de dimetilo)** - [Em linha] [Consult. 6 abr. 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_pt.pdf
- (16) **Resumo das Características do Medicamento: Aubagio® (teriflunomida)** - [Em linha] [Consult. 5 abr. 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_pt.pdf
- (17) **Resumo das Características do Medicamento: Gilenya® (fingolimod)** - [Em linha] [Consult. 5 abr. 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_pt.pdf
- (18) **Resumo das Características do Medicamento: Tysabri® (natalisumab)** - [Em

- linha] [Consult. 5 abr. 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_pt.pdf
- (19) **Resumo das características do medicamento: Ocrevus® (ocrelizumab)** - [Em linha] [Consult. 4 abr. 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_pt.pdf
- (20) **Resumo das Características do Medicamento: Mitoxantrona Accord® (mitoxantrona)** - [Em linha], atual. 2017. [Consult. 5 abr. 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- (21) **Resumo das Características do medicamento: Mavenclad® (cladribina)** - [Em linha] [Consult. 6 abr. 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_pt.pdf
- (22) **Resumo das Características do Medicamento: Lemtrada® (alemtuzumab)** - [Em linha] [Consult. 5 abr. 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_pt.pdf
- (23) NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY - **Stem Cells in MS: National Multiple Sclerosis Society** [Em linha] [Consult. 8 abr. 2020]. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/Research/Research-News-Progress/Stem-Cells-in-MS>
- (24) CSETE, Marie - Regenerative Medicine. Em **Transfusion Medicine and Hemostasis** [Em linha] [Consult. 8 abr. 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813726-0.00086-6>. ISBN 978-0-12-813726-0. p. 527–531.
- (25) NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY - **Immune-Mediated Disease: National Multiple Sclerosis Society** [Em linha], atual. 2012. [Consult. 1 mar. 2020]. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Definition-of-MS/Immune-mediated-disease>
- (26) **Accessibility: National Multiple Sclerosis Society** - [Em linha] [Consult. 1 mar. 2020]. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/What-Causes-MS/Viruses>
- (27) PATSOPOULOS, Nikolaos A. *et al.* - Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. **Science**. ISSN 10959203. 365:6460 (2019). doi: 10.1126/science.aav7188.
- (28) TORO, Jaime *et al.* - Vitamin D and other environmental risk factors in Colombian

patients with multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**. ISSN 22110356. 41:2020) 101983. doi: 10.1016/j.msard.2020.101983.

- (29) STROUP, Tiffani - Multiple Sclerosis and Smoking. National Multiple Sclerosis Society (2015).
- (30) BREUER, Johanna *et al.* - Ultraviolet B light attenuates the systemic immune response in central nervous system autoimmunity. **Annals of Neurology**. ISSN 03645134. 75:5 (2014) 739–758. doi: 10.1002/ana.24165.
- (31) HEDSTRÖM, AK; OLSSON, T.; ALFREDSSON, L. - Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**. ISSN 1352-4585. 22:8 (2016) 1021–1026. doi: 10.1177/1352458515609794.
- (32) FABIAN, MICHELLE T.; KRIEGER, STEPHEN C.; LUBLIN, Fred D. - Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System-ClinicalKey. Em **Bradley's Neurology in Clinical Practice** [Em linha] [Consult. 9 fev. 2020]. Disponível em: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323287838000806?scrollTo=%23h10000806>
- (33) NOURBAKHS, Bardia *et al.* - Heterogeneity in association of remote herpesvirus infections and pediatric MS. **Annals of Clinical and Translational Neurology**. ISSN 23289503. 5:10 (2018) 1222–1228. doi: 10.1002/acn3.636.
- (34) RAMASAMY, Ranjan; MOHAMMED, Fiyaz; MEIER, Ute-C. - HLA DR2b-binding peptides from human endogenous retrovirus envelope, Epstein-Barr virus and brain proteins in the context of molecular mimicry in multiple sclerosis. **Immunology Letters**. ISSN 01652478. 217:2020) 15–24. doi: 10.1016/j.imlet.2019.10.017.
- (35) TÜRK BÖRÜ, Ülkü *et al.* - Air pollution, a possible risk factor for multiple sclerosis. **Acta Neurologica Scandinavica**. ISSN 0001-6314. 2020) ane.13223. doi: 10.1111/ane.13223.
- (36) DELUCA, H. F.; PLUM, L. - UVB radiation, Vitamin D and multiple sclerosis. **Photochemical and Photobiological Sciences**. ISSN 14749092. 16:3 (2017) 411–415. doi: 10.1039/c6pp00308g.
- (37) DOBSON, R.; GIOVANNONI, G. - Multiple sclerosis – a review. **European Journal of Neurology**. ISSN 14681331. 26:1 (2019) 27–40. doi: 10.1111/ene.13819.
- (38) BAR-OR, Amit *et al.* - Epstein–Barr Virus in Multiple Sclerosis: Theory and Emerging

- Immunotherapies. **Trends in Molecular Medicine**. ISSN 14714914. 2019). doi: 10.1016/j.molmed.2019.11.003.
- (39) BARANZINI, Sergio E.; OKSENBERG, Jorge R. - The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. **Trends in Genetics**. ISSN 01689525. 33:12 (2017) 960–970. doi: 10.1016/j.tig.2017.09.004.
- (40) CALABRESI, Peter A. - Multiple Sclerosis and Demyelinating Conditions of the Central Nervous System. Em **Goldman's Cecil Medicine** [Em linha]. 2. ed. [S.l.] : Elsevier, 2020 [Consult. 9 fev. 2020]. Disponível em: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323532662003830?scrollTo=%23h0000414>. ISBN 9781437716047. p. 2433–2442.
- (41) THOMPSON, Alan J. *et al.* - Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. **The Lancet Neurology**. ISSN 14744422. 17:2 (2017) 162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- (42) **National Multiple Sclerosis Society: Diagnosing MS** - [Em linha] [Consult. 21 mar. 2020]. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/Diagnosing-MS>
- (43) DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE - **Organização de Cuidados na Esclerose Múltipla, Orientação n° 021/2012 de 04/12/2012** [Em linha], atual. 2012. [Consult. 21 mar. 2020]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0212012-de-04122012-png.aspx>
- (44) **Magnetic Resonance Imaging (MRI) : National Multiple Sclerosis Society** - [Em linha] [Consult. 21 mar. 2020]. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/Diagnosing-Tools/MRI>
- (45) **Cerebrospinal Fluid (CSF) : National Multiple Sclerosis Society** - [Em linha] [Consult. 21 mar. 2020]. Disponível em: [https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/Diagnosing-Tools/Cerebrospinal-Fluid-\(CSF\)](https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/Diagnosing-Tools/Cerebrospinal-Fluid-(CSF))
- (46) MARK KEEGAN, B. - Multiple Sclerosis. Em **Conn's Current Therapy 2020** [Em linha] [Consult. 21 mar. 2020]. Disponível em: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323711845001658?scrollTo=%23h0000265>
- (47) GARG, Neeta; SMITH, Thomas W. - An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. **Brain and Behavior**. 5:9 (2015) 362. doi:

10.1002/brb3.362.

- (48) LUBLIN, Fred D. *et al.* - Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. **Neurology**. ISSN 0028-3878. 83:3 (2013) 278–286. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560.
- (49) NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY - **Types of MS: National Multiple Sclerosis Society** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 30 mar. 2020]. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>
- (50) KLINEOVA, Sylvia; LUBLIN, Fred D. - Clinical Course of Multiple Sclerosis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. ISSN 2157-1422. 8:9 (2018) a028928. doi: 10.1101/cshperspect.a028928.
- (51) GOLDSMITH, Corey; DEGENHARDT MMSC, Alexandra - Multiple Sclerosis. **Em Ferri's Clinical Advisor 2020** [Em linha] [Consult. 21 mar. 2020]. Disponível em: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323672542005799?scrollTo=%23hl0000288>. p. 925–927.
- (52) **Tratamento da esclerose múltipla** - [Em linha] [Consult. 3 abr. 2020]. Disponível em: <https://www.roche.pt/sites-tematicos/esclerose-multipla/tratamento-da-esclerose-multipla>
- (53) SOCIEDADE PORTUGUESA DA ESCLEROSE MÚTIPLA - **Infarmed aprova novo medicamento no tratamento da Esclerose Múltipla em Portugal - SPEM** [Em linha] [Consult. 4 abr. 2020]. Disponível em: <http://spem.pt/infarmed-aprova-ocrevus/>
- (54) SOCIEDADE PORTUGUESA DA ESCLEROSE MÚTIPLA - **Infarmed divulga restrições ao tratamento com Lemtrada - SPEM** [Em linha] [Consult. 4 abr. 2020]. Disponível em: <http://spem.pt/infarmed-divulga-restricoes-tratamento-lemtrada/>
- (55) INFARMED - Circular Informativa N.º 188/CD/550.20.001, 26 de novembro/2019, Lemtrada (alemtuzumab) – medidas de minimização de risco de efeitos indesejáveis. [s.d.].
- (56) ELSEVIER POINT OF CARE - **Multiple sclerosis** [Em linha] [Consult. 6 fev. 2020]. Disponível em: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-3a8d3d82-9370-4097-98da-960ee9016f2e?scrollTo=%23clinical-presentation-heading-8
- (57) CHAVES, Claudia J. - Multiple sclerosis. Em **Netter's Neurology** [Em linha] [Consult. 7 abr. 2020]. Disponível em: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B97>

8032355476300039X?scrollTo=%23h0000337. p. 406–416.

- (58) GAZIT, Zulma *et al.* - Mesenchymal Stem Cells. Em **Principles of Regenerative Medicine** [Em linha]. [S.l.] : Elsevier, 2019 [Consult. 8 abr. 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809880-6.00014-X>. ISBN 9780128098806. p. 205–218.
- (59) JAFARZADEH BEJARGAFSHE, Mohammadmahdi *et al.* - Safety and efficacy of stem cell therapy for treatment of neural damage in patients with multiple sclerosis. **Stem Cell Investigation**. ISSN 23130792. 6:2019) 44–44. doi: 10.21037/sci.2019.10.06.
- (60) FAN, Xing-Liang *et al.* - Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy. **Cellular and Molecular Life Sciences**. ISSN 1420-682X. 2020) 1–24. doi: 10.1007/s00018-020-03454-6.
- (61) MARY E. KING, PhD - **Stem cells: What we know** [Em linha] [Consult. 10 abr. 2020]. Disponível em: <http://momentummagazineonline.com/stem-cells-know/>
- (62) NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY - **Mesenchymal Stem Cells and iPSCs: National Multiple Sclerosis Society** [Em linha] [Consult. 8 abr. 2020]. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/Research/Research-News-Progress/Stem-Cells-in-MS/Mesenchymal-Stem-Cells>
- (63) FREEDMAN, Benjamin S. - Stem Cells, Kidney Regeneration, and Gene and Cell Therapy in Nephrology. Em **Brenner & Rector's THE KIDNEY** [Em linha] [Consult. 10 abr. 2020]. Disponível em: https://www.clinicalkey.com/service/content/pdf/watermarked/3-s2.0-B978032353265500085X.pdf?locale=pt_BR&searchIndex=. p. 2663.
- (64) COHEN, Jeffrey A. *et al.* - Pilot trial of intravenous autologous culture-expanded mesenchymal stem cell transplantation in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**. ISSN 1352-4585. 24:4 (2018) 501–511. doi: 10.1177/1352458517703802.
- (65) FERNÁNDEZ, Oscar *et al.* - Adipose-derived mesenchymal stem cells (AdMSC) for the treatment of secondary-progressive multiple sclerosis: A triple blinded, placebo controlled, randomized phase I/II safety and feasibility study. **PLOS ONE**. ISSN 1932-6203. 13:5 (2018) e0195891. doi: 10.1371/journal.pone.0195891.
- (66) CUASCUT, Fernando; HUTTON, George - Stem Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis: Current Perspectives. **Biomedicines**. ISSN 2227-9059. 7:2 (2019) 26. doi: 10.3390/biomedicines7020026.
- (67) LOTFY, Ahmed *et al.* - Mesenchymal stem cells as a treatment for multiple sclerosis: a

focus on experimental animal studies. **Reviews in the Neurosciences**. ISSN 2191-0200. 31:2 (2020) 161–179. doi: 10.1515/revneuro-2019-0040.

- (68) ZHOU, Yueyuan *et al.* - The Immunomodulatory Functions of Mesenchymal Stromal/Stem Cells Mediated via Paracrine Activity. **Journal of Clinical Medicine**. ISSN 2077-0383. 8:7 (2019) 1025. doi: 10.3390/jcm8071025.
- (69) GOMZIKOVA, M. O.; RIZVANOV, James V - Therapeutic Application of Mesenchymal Stem Cells Derived Extracellular Vesicles for Immunomodulation. **Front. Immunol.** 10:2019) 2663. doi: 10.3389/fimmu.2019.02663.
- (70) BARATI, Shirin *et al.* - Effect of mesenchymal stem cells on glial cells population in cuprizone induced demyelination model. **Neuropeptides**. ISSN 01434179. 75:2019) 75–84. doi: 10.1016/j.npep.2019.04.001.
- (71) KHARE, Drirh *et al.* - Mesenchymal Stromal Cell-Derived Exosomes Affect mRNA Expression and Function of B-Lymphocytes. **Frontiers in Immunology**. ISSN 1664-3224. 9:2018) 3053. doi: 10.3389/fimmu.2018.03053.
- (72) LAI, Peilong *et al.* - Novel insights into MSC-EVs therapy for immune diseases. **Biomarker Research**. ISSN 2050-7771. 7:1 (2019) 6. doi: 10.1186/s40364-019-0156-0.
- (73) HOSSEINI SHAMILI, Fazileh *et al.* - Immunomodulatory properties of MSC-derived exosomes armed with high affinity aptamer toward myelin as a platform for reducing multiple sclerosis clinical score. **Journal of Controlled Release**. ISSN 01683659. 299:2019) 149–164. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.02.032.
- (74) LIANG, Jun *et al.* - Safety analysis in patients with autoimmune disease receiving allogeneic mesenchymal stem cells infusion: a long-term retrospective study. **Stem Cell Research & Therapy**. ISSN 1757-6512. 9:1 (2018) 312. doi: 10.1186/s13287-018-1053-4.
- (75) SPEES, Jeffrey L.; LEE, Ryang Hwa; GREGORY, Carl A. - Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. **Stem Cell Research & Therapy**. ISSN 1757-6512. 7:1 (2016) 125. doi: 10.1186/s13287-016-0363-7.
- (76) YAN, Li *et al.* - Intrathecal delivery of human ESC-derived mesenchymal stem cell spheres promotes recovery of a primate multiple sclerosis model. **Cell Death Discovery**. ISSN 2058-7716. 4:1 (2018) 89. doi: 10.1038/s41420-018-0091-0.

- (77) RIORDAN, Neil H. *et al.* - Clinical feasibility of umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cells in the treatment of multiple sclerosis. **Journal of Translational Medicine**. ISSN 1479-5876. 16:1 (2018) 57. doi: 10.1186/s12967-018-1433-7.
- (78) MUSIAŁ-WYSOCKA, Aleksandra; KOT, Marta; MAJKA, Marcin - The Pros and Cons of Mesenchymal Stem Cell-Based Therapies. **Cell Transplantation**. ISSN 0963-6897. 28:7 (2019) 801–812. doi: 10.1177/0963689719837897.
- (79) YOUSEFI, Forouzan *et al.* - Various strategies to improve efficacy of stem cell transplantation in multiple sclerosis: Focus on mesenchymal stem cells and neuroprotection. **Journal of Neuroimmunology**. 328:2019) 20–34. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.11.015.
- (80) STEPHENSON, Makeda; GRAYSON, Warren - Recent advances in bioreactors for cell-based therapies. **F1000Research**. ISSN 2046-1402. 7:2018) 517. doi: 10.12688/f1000research.12533.1.

7. Anexo

ANEXO I – Fármacos Modificadores da Doença e respectivas eficácias, mecanismos de ação, efeitos adversos e posologia simplificada.

Fármacos	Mecanismo de ação	Efeitos adversos	Posologia simplificada
<i>Interferões beta</i> (eficácia moderada)	Acredita-se que promovam uma mudança do ambiente inflamatório para anti-inflamatório, além de estabilizarem a BHE.	Comuns: Síndromes pseudogripais, distúrbios gastrointestinais, erupção cutânea	<u>Interferão beta-1a:</u> Intramuscular (IM) → 1x/semana. Subcutânea (SC) → 3x/semana. <u>Interferão beta-1b:</u> Administração SC a cada 2 dias. <u>Peginterferão:</u> Administração SC única nos dias 1, 15 e 29. Depois administração a cada 14 dias.
<i>Acetato de glatirâmero</i> (eficácia moderada)	Pensa-se que atue em células imunes inatas (modulam funções das células B e T) induzindo a secreção de citocinas anti-inflamatórias e regulatórias.	Comuns: cefaleias, lipoatrofia, artralgia	Administração por via SC, 1x por dia ou 3x por semana, dependendo da dose.
<i>Fumarato de dimetilo</i> (eficácia moderada/alta)	Acredita-se que tenha propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias.	Comuns: distúrbios gastrointestinais, rubor facial	Administração diária por via oral (2x/dia). Dose inicial baixa com aumentos graduais subsequentes.
<i>Teriflunomida</i> (eficácia moderada)	Pensa-se que ao inibir a síntese da pirimidina, bloqueia a proliferação de células em divisão, reduzindo o número de linfócitos.	Comuns: distúrbios gastrointestinais, aumento das transaminases	Via oral, 1x por dia.
<i>Fingolimod</i> (eficácia alta)	Impede a saída dos linfócitos B e T dos gânglios linfáticos (incluindo os autorreativos)	Comuns: lombalgia, aumento das enzimas hepáticas	Via oral, 1x por dia.
<i>Natalizumab</i> (eficácia muito alta)	Suprime a atividade inflamatória no local da doença e inibe o recrutamento de células imunes para os locais de inflamação.	Comuns: cefaleias, vômitos, infecão das vias urinárias, artralgia, fadiga	Dose administrada sob a forma de perfusão IV, 1x de 4 em 4 semanas.
<i>Ocrelizumab</i> (eficácia muito alta)	Reduz a atividade das células B, aliviando os sintomas ou abrandando a progressão da EM.	Comuns: prurido, erupção cutânea, dificuldades respiratórias	As 2 primeiras perfusões IV são administradas com 2 semanas de intervalo e as perfusões seguintes são administradas a cada 6 meses.
<i>Alemtuzumab</i> (eficácia muito alta)	Pensa-se que haja eliminação de células B e T e a repopulação de linfócitos (reduz potencial para surto; atrasa progressão da EM)	Comuns: doenças autoimunes da tireoide, cefaleias, rash cutâneo	Via IV. 2 ciclos de tratamento inicial e, se necessário, até 2 ciclos de tratamento adicionais.
<i>Cladribina</i> (eficácia alta)	Pensa-se que o seu efeito predominante nos linfócitos T e B interrompe a cascata de acontecimentos imunitários fundamentais para a EM.	Comuns: linfopenia	Via oral. 2 ciclos de tratamento. Após conclusão, não são necessários mais tratamentos com cladribina nos anos 3 e 4.
<i>Mitoxantrona</i> (eficácia muito alta)	Inibe as células B e T, a proliferação de macrófagos e prejudica a apresentação de antígenos e a secreção de certas citocinas inflamatórias.	Comuns: vômitos, alopecia	Administração IV. Repetir dose a cada 1-3 meses.

Anexo baseado em (11, 13-22, 37, 56, 57).