



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Beatriz Cerqueira Bento Alves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ácidos Gordos Ómega-3 e o seu Potencial Anti-Inflamatório: Benefícios na Saúde” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Dina Pereira, do Dr. Michael Araújo e do Professor Doutor Luís Loura, 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

1 2 9 0



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Beatriz Cerqueira Bento Alves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ácidos Gordos Ómega-3 e o seu Potencial Anti-Inflamatório: Benefícios na Saúde” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Dina Pereira, do Dr. Michael Araújo e do Professor Doutor Luís Loura, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2020

DECLARAÇÃO DE HONRA

Eu, Beatriz Cerqueira Bento Alves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015246970, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ácidos Gordos Ómega-3 e o seu Potencial Anti-Inflamatório: Benefícios na Saúde” 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, 8 de setembro de 2020.

Beatriz Cerqueira Bento Alves

(Beatriz Cerqueira Bento Alves)

Agradecimentos

Ao meu pai, mãe e irmã. Por serem o meu porto seguro, por serem exemplo de força e trabalho, por me deixarem voar mas festejarem o meu regresso. Pela oportunidade de estudar e de me formar. Pelo amor, carinho e apoio incondicional.

Aos meus tios, tias, primos e primas. Decerto que não há família como a nossa. Não há ninguém tão maluco, ninguém tão barulhento, nem amor tão puro. Obrigada por me apoiarem e acompanharem em todas as etapas da minha vida. Obrigada por sermos tão nós e por me ajudarem a ser eu. Obrigada por me ensinarem que a família é a coisa mais importante da nossa vida. Aos meus avós.

Aos meus amigos de Viana. Por crescermos juntos. Por sermos tão iguais e ao mesmo tempo tão diferentes. Porque por mais que os nossos caminhos sigam em diferentes direções, acabamos por voltar sempre a nós, acabamos por voltar sempre a casa. Que nunca deixemos de celebrar a vida desta maneira tão nossa.

Aos meus amigos de Coimbra. Filipe, obrigada por teres sido como um irmão desde o início até ao fim desta viagem. Joana e Rafaela, obrigada pela amizade verdadeira e pelas horas que passaram a explicar-me matéria. Chica, Zé e Paulo, obrigada pelo companheirismo, espírito e pronúncia do norte.

Aos meus padrinhos e afilhados. Por me ensinarem e deixarem ensinar. Pela amizade e carinho. Pela família que construímos e pelos momentos vividos.

À minha Phartuna – Tuna de farmácia de Coimbra. Pela alegria, pelo espírito, pela vida boémia, pelos ensinamentos e crescimento pessoal. Aos meus pandeiretas, por termos saltado de palco em palco, sempre de sorriso na cara.

À equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Santa Luzia e à equipa da Farmácia Nelsina. Obrigada pela experiência, pelos ensinamentos e por me integrarem tão bem.

Ao Professor Doutor Luís Loura, pela constante disponibilidade, orientação e apoio.

A Coimbra e à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Pelos melhores anos da minha vida.

A todos vós, o meu mais sincero obrigada. Estarei eternamente grata.

Índice

CAPÍTULO I – Relatório do Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução.....	8
2. Unidade Local de Saúde do Alto Minho, E.P.E.	8
3. Análise SWOT	9
3.1 Pontos Fortes.....	9
3.1.1 Rotação pelas diversas tarefas do farmacêutico hospitalar	9
a) Aquisição, Receção e Armazenamento de Produtos Farmacêuticos	9
b) Validação de Prescrições e Distribuição Individual em Dose Unitária.....	10
c) Fracionamento e Reembalagem para Dose Unitária.....	10
d) Distribuição Clássica de Medicamentos e por <i>Stocks Fixos</i>	11
e) Distribuição de Medicamentos Controlados aos Serviços Clínicos	12
f) Dispensa de Medicação em Ambulatório de Farmácia Hospitalar	12
g) Nutrição Parentérica.....	13
h) Produção de Medicamentos Citoxicos	14
i) Produção de Manipulados Não Estéreis.....	14
j) Ensaio Clínico.....	14
3.1.2 Cedência de diversos procedimentos técnicos e material de apoio	15
3.1.3 Presença de mais estagiários.....	15
3.2 Pontos Fracos	15
3.2.1 Curta duração do estágio	15
3.2.2 Estágio maioritariamente observacional.....	16
3.2.3 Pouco contacto com ensaios clínicos.....	16
3.3 Oportunidades.....	16
3.3.1 Visualização do percurso do medicamento	16
3.3.2 Realização de um projeto	17
3.4 Ameaças	17
3.4.1 Plano curricular do MICE	17
3.4.2 Dificil acesso à carreira	17
4. Conclusão.....	18
5. Referências Bibliográficas	19
6. Anexo	20

CAPÍTULO II - Relatório do Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	22
1. Introdução.....	23
2. A Farmácia Nelsina.....	24
3. Análise SWOT	24
3.1 Pontos Fortes.....	24
3.1.1 Localização e público da farmácia	24
3.1.2 Aprendizagem progressiva.....	25
3.1.3 Equipa de trabalho	26
3.1.4 Estagiária única	26
3.2 Pontos Fracos	27

3.2.1	Limitações nas prestações de serviços farmacêuticos.....	27
3.2.2	Ausência de produção de medicamentos manipulados	27
3.2.3	Insegurança no aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica..	28
3.3	Oportunidades.....	28
3.3.1	Faturação de receitas às entidades responsáveis.....	28
3.3.2	Elevado contacto com produtos ortopédicos	29
3.3.3	Procura de medicamentos equivalentes para utentes emigrantes e estrangeiros....	29
3.4	Ameaças	30
3.4.1	Pandemia de COVID-19	30
3.4.2	Rutura de stocks a nível nacional	31
3.4.3	Associação dos nomes comerciais com os princípios ativos.....	32
4.	Conclusão.....	32
5.	Referências Bibliográficas	33

CAPÍTULO III – Monografia “Ácidos Gordos Ómega-3 e o seu Potencial Anti-Inflamatório: Benefícios na Saúde”

	Resumo.....	35
	Abstract.....	36
	Lista de Abreviaturas	37
1.	Introdução.....	39
2.	Caraterísticas gerais dos ácidos gordos.....	40
2.1	Estrutura e nomenclatura dos ácidos gordos	40
2.2	Metabolismo dos ácidos gordos ómega-3 e ómega-6.....	41
3.	Os efeitos anti-inflamatórios dos ácidos gordos ómega-3	42
3.1	Produção de eicosanóides	42
3.2	Mediadores especializados na pró-resolução	44
3.3	Redução da quimiotaxia de leucócitos.....	45
3.4	Redução da expressão da molécula de adesão e da interação leucócito-endotélio.....	46
3.5	Redução da produção de citocinas inflamatórias.....	47
3.6	Diminuição da reatividade das células T	48
4.	Mecanismos subjacentes às ações anti-inflamatórias dos ácidos gordos ómega-3	50
4.1	Alteração da composição dos ácidos gordos dos fosfolípidos da membrana celular.....	50
4.2	Sinalização inflamatória mediada pelo NF-κB.....	51
4.3	Fator de transcrição anti-inflamatório PPAR-γ.....	52
4.4	Recetor acoplado à proteína G - GPR120.....	53
5.	Benefícios na saúde.....	54
5.1	Obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares	54
5.2	Desenvolvimento cerebral/ Saúde Mental.....	55
5.3	Asma.....	56
5.4	Artrite reumatoide	57
6.	Conclusões e perspetivas futuras	58
7.	Referências Bibliográficas	60
8.	Anexo	67

CAPÍTULO I

Relatório do Estágio em Farmácia Hospitalar

Unidade Local de Saúde do Alto Minho, E.P.E - Hospital de Santa Luzia

Lista de Abreviaturas

AO – Assistente Operacional

AT – Assistente Técnico

CFLH – Câmara de Fluxo Laminar Horizontal

CTX – Medicamento Citotóxico

FH – Farmacêutico Hospitalar

HCB – Hospital Conde de Bertiandos

HSL – Hospital de Santa Luzia

MEP – Medicamento Estupefaciente e Psicotrópico

MHD – Medicamento Hemoderivado

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

NT – Nutrição Parentérica

PF – Produto Farmacêutico

PV – Prazo de Validade

SF – Serviços Farmacêuticos

SI – Sistema Informático

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities e Threats*

TSDT – Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica

ULSAM – Unidade Local de Saúde do Alto Minho

I. Introdução

Em termos curriculares, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) oferece aos seus educandos a oportunidade de realizar um estágio nas distintas áreas de intervenção farmacêutica, possibilitando um contacto de proximidade com o mundo profissional. Com vista no término do MICF, a aplicação dos conteúdos adquiridos ao longo de, aproximadamente, 5 anos, agora numa vertente mais prática, mostra-se fundamental no processo de aprendizagem e formação dos estudantes.

O papel do farmacêutico em meio hospitalar sempre me suscitou grande interesse e curiosidade, sendo que, tendo na minha posse essa oportunidade, não hesitei em agarrá-la. A relação de proximidade do farmacêutico não só com o medicamento, mas também com o doente, com outros profissionais de saúde, e, acima de tudo, com a terapêutica medicamentosa dos doentes, é, na minha opinião, o que torna esta carreira farmacêutica tão aliciante.

Sendo natural do Minho, o meu interesse voltou-se de imediato na Unidade Local de Saúde do Alto Minho, E.P.E. (ULSAM), nomeadamente no Hospital de Santa Luzia (HSL), situado em Viana do Castelo. Realizei, então, o meu estágio em Farmácia Hospitalar nos seus serviços farmacêuticos (SF), nos meses de janeiro e fevereiro, sob a orientação da Dra. Dina Pereira e do Dr. Rui Pedro Pires. No presente relatório e tendo como base uma análise SWOT fundamentada (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) construirei uma reflexão crítica do meu estágio curricular.

2. Unidade Local de Saúde do Alto Minho, E.P.E.

A ULSAM é uma organização focada na gestão integrada da saúde dos cidadãos do distrito de Viana do Castelo. É constituída por 2 hospitais, nomeadamente, o HSL – Viana do Castelo, onde é sedeadada, e o Hospital Conde de Bertiandos (HCB) – Ponte de Lima, 12 centros de saúde (Arcos de Valdevez, Barroelas, Caminha, Darque, Melgaço, Monção, Paredes de Coura, Ponte da Barca, Ponte de Lima, Valença, Viana do Castelo e Vila Nova de Cerveira), 1 unidade de saúde pública e 2 unidades de convalescença, na qual uma pertence à Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados. ¹

Os SF encontram-se no 3º piso do HSL (à exceção dos SF de Ponte de Lima que se encontram no HCB), cuja direção técnica compete ao Dr. Rui Pedro Pires. A equipa deste serviço conta, atualmente, com 9 farmacêuticos hospitalares (FH), 10 técnicos superiores de

diagnóstico e terapêutica (TSDT), 2 assistentes técnicos (AT) e 9 assistentes operacionais (AO). O horário de funcionamento do SF é das 9h às 20h, e o da farmácia do ambulatório das 9h às 17h.

3. Análise SWOT

A análise SWOT contém uma parte interna, onde surgem os pontos fortes, *Strengths*, e os pontos fracos, *Weaknesses*. Já na parte externa, podemos contar com as oportunidades, *Opportunities*, e com as ameaças, *Threats*.

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Rotação pelas diversas tarefas do farmacêutico hospitalar

Os farmacêuticos hospitalares (FH) fazem parte duma equipa multidisciplinar e ativa, responsável pela realização de várias tarefas desde a seleção, armazenamento e manipulação até à distribuição de medicamentos e produtos farmacêuticos, de modo a assegurar a terapêutica medicamentosa aos doentes, bem como a sua qualidade, eficácia e segurança.² O FH realiza as diversas tarefas da sua responsabilidade rotativamente, pelo que tive oportunidade de participar em todas e observar diversos métodos de trabalho, o que, na minha opinião, se torna um ponto forte. Seguem-se os diversos serviços com que contactei.

a) Aquisição, Receção e Armazenamento de Produtos Farmacêuticos

Regra geral, a aquisição de produtos farmacêuticos (PF) pelos SF é realizada pelo FH responsável, em conjunto com os Serviços de Aprovisionamento, com base no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e na Adenda de medicamentos do hospital produzida pela Comissão de Farmácia e Terapêutica. Podem ainda ser adquiridos por empréstimos de outros hospitais ou consignações, sendo que, quando é necessário um medicamento que não tenha Autorização de Introdução de Mercado em Portugal, é imprescindível uma autorização do INFARMED, importando o PF através de uma Autorização de Utilização Especial.

Outra ferramenta implementada para a otimização da gestão dos PF é o *Kanban*[®], um cartão que é colocado na embalagem correspondente ao número de PF mínimo, indicando que deve ser efetuada uma nova aquisição. Neste cartão está descrito o “ponto de encomenda” e a “quantidade a encomendar”, estando esta última uniformizada com as necessidades dos doentes da ULSAM.

O papel do FH na receção e armazenamento dos PF passa essencialmente por verificar as condições de armazenamento e auxiliar o AO e TSDT em caso de dúvida, sendo estes os principais responsáveis por este procedimento técnico. O TSDT e o AO devem verificar a composição quantitativa e qualitativa da encomenda, o prazo de validade (PV) e o lote. De seguida, o armazenamento dos PF deve ter em conta os princípios “*First Expired, First Out*” e “*First in, First Out*” para que sejam utilizados primeiro os PF com menor PV.

No caso de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), medicamentos hemoderivados (MHD) e medicamentos para ensaios clínicos, a sua receção e armazenamento é da responsabilidade do FH. A receção é semelhante à descrita anteriormente, com exceção dos MHD, onde é verificado o boletim analítico e o certificado de Autorização da Utilização do Lote, cedido pelo INFARMED. Os MEP são armazenados em local de acesso restrito (cofre e armário fechado) e os restantes nos locais habituais.

b) Validação de Prescrições e Distribuição Individual em Dose Unitária

Chegam, ao sistema informático (SI) utilizado pela ULSAM, as prescrições informáticas de cada doente internado, contendo os seus dados pessoais, da sua medicação e ainda, ocasionalmente, anotações necessárias. O FH encarrega-se da sua validação, caso estas se encontrem conformes, e a informação passa a estar disponível para o TSDT que se ocupa da preparação dos carrinhos de dose unitária, onde uma gaveta corresponde a uma só cama.

A distribuição individual em dose unitária é, então, a dispensa de medicamentos necessários a cada doente internado, nas respetivas doses e quantidades, para um período de 24 horas. O TSDT conta com a ajuda de um aparelho denominado *Kardex*[®], que armazena os medicamentos na forma unitária, e que, ao receber a informação da prescrição informática validada, disponibiliza a localização do medicamento, permitindo ao TSDT retirá-lo do *Kardex*[®] e coloca-lo no carrinho.

c) Fracionamento e Reembalagem para Dose Unitária

Por vezes são necessárias doses de formas farmacêuticas sólidas orais para dose unitária que não existem na forma comercial, recorrendo ao seu fracionamento e obtenção de doses menores, quando permitido. Uma vez que neste processo é aberto o blister, segue-se a reembalagem destes PF assegurando a sua proteção e integridade, sendo que o seu prazo de validade passa para $\frac{1}{4}$ do prazo definido pelo fabricante, embora nunca superior a 6 meses. Na nova embalagem é descrita a denominação comum internacional, nome comercial, dose, fabricante, lote e o novo PV.

Para a realização destas funções, o HSL possui uma *Medical Packaging*[®] que é utilizada na reembalagem manual de PF fracionados e/ou outros onde não seja possível a mesma operação de forma automática e uma máquina *Blispack*[®] que auxilia na reembalagem automática de uma grande parte dos PF. O processo de reembalagem dos PF está sujeito a validação do FH, e a sua preparação cabe, essencialmente, ao TSDT.

d) Distribuição Clássica de Medicamentos e por Stocks Fixos

A distribuição clássica de PF inicia-se através da sua requisição pelo enfermeiro responsável do serviço, de modo a repor o *stock* presente, de acordo com a quantidade e periodicidade previamente estabelecida. O TSDT organiza o carro com a respetiva medicação, realiza o seu débito e o AO transporta-o até ao serviço requisitante.

De modo a que a responsabilidade não caísse apenas na pessoa que efetua o pedido, foram instituídos outros sistemas de distribuição. Assim, a distribuição de PF por reposição de stocks nivelados permite o abastecimento de PF aos serviços segundo níveis anteriormente estabelecidos, de acordo com as suas necessidades. Nos SF da ULSAM este sistema de distribuição é utilizado quando é impossível a distribuição em dose individual em dose unitária, através de carros ou tabuleiros, *Pyxis*[®], ou Armazéns Avançados.

Carros ou tabuleiros – método constituído por dois módulos, sendo que um fica no serviço requisitante e o outro nos SF, cujo carregamento e registo cabe ao TSDT. Dentro do período definido, há troca do módulo utilizado pelo serviço, por outro com o *stock* máximo.

Pyxis[®] – aparelhos organizados por gavetas que contém PF segundo níveis máximos e mínimos pré-definidos, controlados eletronicamente e geridos pelo SI existente na ULSAM. Deste modo, sempre que um profissional de saúde (autorizado) necessita de um PF do *Pyxis*[®], tem de se identificar, aceder ao registo do doente e respetiva prescrição e, só assim, a gaveta do medicamento pretendido abre possibilitando a sua utilização, sendo que o seu débito fica registado. A reposição destes níveis é da responsabilidade dos TSDT que obtém uma listagem dos PF abaixo do *stock* mínimo obtida pela consola central, exceto no caso de MHD, onde a mesma tarefa é realizada pelo FH. Na reposição dos MEP, o FH acede ao *stock* em falta, prepara a quantidade necessária (assegurando sempre um *stock* para 48h) e o seu transporte até ao *Pyxis*[®] é efetuada pelo TSDT.

Armazéns Avançados – armários de armazenamento de PF identificados com o respetivo código de barras. O SF realiza a transferência real e informática dos PF, ao invés do débito de consumo a determinado serviço. Quando o enfermeiro retira um PF deve registar o

movimento no SI, permitindo aos SF conhecer o *stock* do armazém do serviço a qualquer momento, o que possibilita um alargamento do período entre cada reposição.

e) Distribuição de Medicamentos Controlados aos Serviços Clínicos

Certos medicamentos utilizados em contexto hospitalar estão sujeitos a legislação especial e procedimentos que visam a sua segurança e controlo nos SF e serviços clínicos, como é o caso dos MHD, MEP, epoietinas e medicamentos experimentais.

Para a requisição de MHD o médico deve enviar o pedido aos SF em impresso próprio que será sujeito a validação pelo FH. É atribuído um nº sequencial à requisição e registada a quantidade, fornecedor e lote, bem como o nº de certificado do INFARMED. Após a identificação dos PF com os dados do doente, o pedido é enviado aos serviços clínicos através do AO e é realizada a saída no SI e em impresso próprio.

De modo semelhante, para a requisição de MEP o médico deve enviar o pedido em impresso próprio, referindo o doente ao qual se destina o MEP, a dosagem, bem como a sua assinatura e nº mecanográfico. Após a verificação destes requisitos, o FH acede ao cofre de acesso restrito, satisfaz o pedido e envia o mesmo numa caixa selada juntamente com o impresso próprio que contém a sua assinatura. O pedido é enviado aos serviços clínicos pelo AO e é efetuada a sua saída no SI, sendo também associado o pedido ao médico prescritor.

Devem ser registadas todas as cedências dos medicamentos experimentais de acordo com o respetivo protocolo. O FH deve certificar-se que o medicamento experimental é entregue ao profissional de saúde responsável pela sua administração ao participante, bem como fornecer a informação necessária, de modo a aumentar a sua adesão ao ensaio. Para a dispensa de epoietinas é necessário uma justificação clínica, e, caso esta se apresente, o AO realiza o seu transporte, acompanhando-se de um impresso próprio.

f) Dispensa de Medicação em Ambulatório de Farmácia Hospitalar

Alguns medicamentos são dispensados a doentes em regime de ambulatório, como é o caso de medicação para Cancro, Esclerose Múltipla, Esclerose Lateral Amiotrófica, Hepatite B, Hepatite C e VIH. São medicamentos que requerem um grande controlo e atenção, além de serem comparticipados pelo Estado. Assim, a maior parte é cedida para um período de um mês, exceto medicamentos para VIH, que são fornecidos para três meses, e no caso de doença oncológica para dois meses. Existe a possibilidade de solicitar dispensa de medicação para um período superior ao estipulado, estando sujeito a aprovação pela Comissão Administrativa.

O FH tem acesso à prescrição eletrónica do doente através do SI que possibilita a validação da mesma, a averiguação da adesão do doente. A cedência dos medicamentos é

sujeita a registo do respetivo grupo terapêutico, quantidade a sair, lote e PV. Para doentes com dificuldade na deslocação até aos SF, foi estabelecido um procedimento que permite o envio da medicação de ambulatório para os centros de saúde, facilitando o acesso à mesma.

É também responsabilidade do FH informar o doente de modo a proporcionar uma correta utilização dos medicamentos, contactar o médico caso se depre com alguma inconformidade e contribuir para a deteção de reações adversas que possam decorrer da utilização dos medicamentos.

g) Nutrição Parentérica

O FH recebe, no SI, a prescrição médica para a realização de nutrição parentérica (NP), nutrição artificial que utiliza uma veia central ou periférica com o objetivo de administrar os nutrientes necessários ao doente. Para tal, existem vários tipos de bolsas de NP, nomeadamente: bolsa periférica 1300 kcal, com eletrólitos; bolsa central 1600 kcal, com eletrólitos; bolsa central 1600 kcal, sem eletrólitos e bolsa central 2200 kcal (frequentemente utilizada em doentes que se encontram com dieta nula).

É criado um formulário para o doente, onde constam as suas informações pessoais e relativamente à sua NP, como por exemplo, tipo de bolsa de NP, data de início e fim da NP e débito a realizar. Sempre que possível, são analisados os parâmetros bioquímicos do doente, de modo a verificar as suas necessidades e confirmar a adequação do tipo de bolsa de nutrição. Para cada doente são preparadas etiquetas onde estão mencionadas as quantidades dos componentes a adicionar, informações relativas ao doente, lote da bolsa de NP e PV, seguidas da assinatura do FH que as preparou. É necessário a dupla verificação por parte de outro FH e também anexar um exemplar da etiqueta de modo a garantir a segurança.

A fim de obter uma preparação estéril, o procedimento técnico é realizado numa câmara de fluxo laminar horizontal (CFLH), que deve ser sempre limpa pelo AO antes de ser utilizada. O FH e o TSDT entram na CFLH, após a devida desinfeção e esterilização, procedendo à preparação das bolsas, onde são aditivadas e homogeneizadas, sendo possível um controlo visual. Por questões de gestão de recursos, são utilizadas bolsas já comercializadas, sendo, normalmente, necessário aditivar apenas os oligoelementos e as vitaminas hidro e lipossolúveis. Existem também bolsas de NP destinadas ao serviço de neonatologia, sendo que estas necessitam de grande atenção por parte do FH e do TSDT, uma vez que são bolsas personalizadas e preparadas de raiz.

Por fim, o FH coloca as bolsas de NP num saco protetor, colando as etiquetas correspondentes a cada doente, na bolsa e no saco. O TSDT confirma as etiquetas e as bolsas são seladas e enviadas para os respetivos serviços. Todas as terças e sextas-feiras são enviadas

amostras das bolsas preparadas, para ser realizado o controlo microbiológico, nomeadamente, um exame bacteriológico em meio aeróbio, e outro anaeróbio.

h) Produção de Medicamentos Citotóxicos

Os medicamentos citotóxicos (CTX) são armazenados em locais específicos, tendo um armário e um frigorífico destinados aos mesmos. A sua preparação é executada pelo TSDT numa camara de fluxo laminar vertical, na sala limpa. Inicialmente, o FH encarrega-se de organizar o plano a realizar no dia seguinte, preparando o protocolo dos doentes, bem como os cálculos necessários para a produção de CTX. Um segundo FH valida os cálculos, prepara o material necessário, transfere os mesmos por uma adufa (de modo a chegar ao TSDT), regista os lotes, e, numa fase final, realiza o débito dos materiais e medicamentos utilizados.

De notar que o FH procura sempre alcançar a gestão mais económica dos medicamentos, de forma a diminuir o seu desperdício e gastos. Encontra-se em constante contacto com os profissionais de saúde responsáveis pelo Hospital de Dia, assegurando a terapêutica de cada doente e respetivas doses, e de modo a que não se alongue o tempo de espera dos mesmos.

i) Produção de Manipulados Não Estéreis

No que diz respeito à manipulação de formas farmacêuticas não estéreis, o FH é responsável pela ficha técnica onde se encontra o procedimento a seguir e cálculos, bem como pela validação dos lotes e PV das matérias-primas, das medições, das pesagens e do lote e data de produção. Cabe ao TSDT a preparação do manipulado não estéril, o registo de todos os cálculos, medições, pesagens, e ainda a colocação de etiquetas com as informações necessárias sobre o manipulado e o doente ao qual se destina. Por fim, o operador (TSDT) e o responsável pela validação (FH) assinam a Ficha Técnica.

j) Ensaio Clínicos

A função do FH neste campo prende-se com a supervisão geral do circuito do ME no meio hospitalar, nomeadamente: a realização de treinos específicos de acordo com cada protocolo; a receção e armazenamento dos ME em armário/frigorífico de acesso restrito destinados unicamente aos mesmos; o registo da temperatura e reporte de eventuais desvios ao promotor; a dispensa do ME segundo prescrição do médico e registo atualizado de todo o circuito do ME no dossiê do ensaio.

3.1.2 Cedência de diversos procedimentos técnicos e material de apoio

De início, foi-me cedido um plano pormenorizado do estágio que iria realizar, onde constavam as atividades a ser efetuadas bem como as respetivas semanas, permitindo uma melhor organização, compreensão e integração de cada estudante neste estágio.

Da mesma forma, vários materiais de apoio foram disponibilizados aos estagiários, tais como os procedimentos técnicos atualizados e implementados referentes à execução das diversas tarefas dos SF da ULSAM. Assim, foi possível uma leitura e estudo prévio dos mesmos de modo a que, quando estivéssemos perante uma nova tarefa, já houvesse algum conhecimento acerca da mesma, facilitando o processo de aprendizagem.

3.1.3 Presença de mais estagiários

Durante o meu período de estágio no HSL, tive oportunidade de contactar com mais estagiárias do MICF e do curso profissional de TSDT, sendo que, não havia mais do que uma estagiária em cada tarefa, de modo a não prejudicar o bom funcionamento dos SF.

Esta experiência foi, na minha opinião, muito positiva, uma vez que permitiu um maior companheirismo e aproveitamento do estágio, bem como a troca de opiniões profissionais.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Curta duração do estágio

O estágio em farmácia hospitalar resume-se a 280 horas, que, no meu caso, ocupou os meses de janeiro e fevereiro. Neste período foi possível contactar e obter uma noção generalizada do papel do FH e do funcionamento dos SF, no entanto, é curto para que o estagiário possa obter conhecimento total e dominar as técnicas utilizadas para cada área com a autonomia e confiança necessária.

Além disso, o período em que o estágio é realizado gera várias disparidades. Sendo janeiro o início de um novo ano civil surgiram diversas situações características, servindo como exemplo, vários doentes requererem o “Pedido de Autorização para Dispensa Alargada de Medicação”, que é obrigatório renovar todos os anos. Penso que o alargamento do período de estágio hospitalar seria benéfico, na medida em que possibilita aos seus estudantes uma maior experiência e profissionalização no meio hospitalar.

3.2.2 Estágio maioritariamente observacional

O papel do farmacêutico em meio hospitalar, é, sem dúvida alguma, de grande responsabilidade, logo, não foi possível grande execução prática por parte dos estagiários em tarefas como preparação de bolsas de nutrição parentérica e de citotóxicos. No entanto, obtivemos sempre explicações teóricas enquanto observávamos o FH, com vista a não prejudicar a nossa aprendizagem.

Apesar de considerar esta situação um ponto fraco, tenho plena noção de que toda a equipa se esforçou ao máximo para rentabilizar a nossa ajuda e atribuir tarefas que estavam a nosso alcance, possibilitando um ótimo estágio.

3.2.3 Pouco contacto com ensaios clínicos

Neste estágio, foi-nos proporcionada uma pequena reunião com uma farmacêutica monitora de ensaios clínicos que nos veio elucidar acerca do circuito dos ensaios clínicos, as suas diferentes fases, em que consistem, a função do FH nos ensaios clínicos, entre outros, o que se traduziu numa experiência bastante enriquecedora.

Contudo, não foi possível observar a dispensa de um ME ou o contacto do FH com o ensaio clínico e/ou participante, numa vertente mais prática, o que me leva a considerar que houve uma escassa proximidade dos estagiários com os ensaios clínicos.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Visualização do percurso do medicamento

Nos SF da ULSAM, poucas são as áreas que tem contacto direto com o doente, apenas no atendimento em regime de ambulatório é que tal se verifica. Além do conhecimento adquirido acerca do funcionamento dos SF e das tarefas do FH, foi-me permitido acompanhar tanto os TSDT como os AO na distribuição dos PF para os diversos serviços clínicos, e a própria interação entre os diversos profissionais de saúde que participam na terapêutica medicamentosa do doente.

Assim, pude observar o percurso dos medicamentos desde a sua saída dos SF até, por exemplo, à unidade de Hospital de Dia e todo o processo dos CTX até à administração ao doente; ao serviço de Psiquiatria, onde existe um maior controlo dos PF; ou até a distribuição de MHD (medicamentos que requerem especial controlo e segurança) aos serviços clínicos requisitantes.

3.3.2 Realização de um projeto

No decurso do estágio, foi proposto pelo Dr. Rui Pedro Pires, diretor técnico do serviço, a realização de um projeto a meu critério, de modo a fomentar o espírito crítico e complementar o processo de aprendizagem dos estagiários que passam pelo seu serviço.

Desta forma, apresento a capa e o índice do meu projeto intitulado “Proposta de Intervenções Destinadas à Área de Ambulatório dos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde do Alto Minho, E.P.E.”, que se encontra no Anexo.

3.4 Ameaças

3.4.1 Plano curricular do MICF

O plano curricular do MICF está desenhado de modo a abordar as inúmeras áreas de intervenção farmacêutica, o que não torna possível o aprofundamento de todas. Assim, senti que os conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares não são suficientes para o desempenho do papel de um FH, uma vez que, no decorrer do estágio, pude notar alguma falha de bases em áreas como a nutrição parentérica, preparação de CTX e ensaios clínicos, bem como no conhecimento geral dos medicamentos mais frequentemente utilizados na farmácia de ambulatório do hospital.

Apesar de já existir no MICF uma unidade curricular destinada à Farmácia Hospitalar, deveria ser repensado o plano prático e teórico da mesma, tendo em conta a falta de conhecimento das temáticas que acima referi, bem como aproximá-la da realidade do papel do farmacêutico no meio hospitalar. De igual forma, penso que a unidade curricular Nutrição deveria fortalecer o conhecimento dos alunos acerca da nutrição parentérica.

3.4.2 Dificil acesso à carreira

Na minha opinião, a carreira de FH é preferencial à maioria dos recém-formados, no entanto, o número de vagas existentes são escassas, tanto que em 100 profissionais inscritos na Ordem dos Farmacêuticos apenas 8 se encontram a exercer na área de Farmácia Hospitalar.³

Os SF de qualquer hospital são constituídos por equipas multidisciplinares com os mais diversos profissionais. Cada profissional tem as suas tarefas e deveres para o funcionamento dos SF, sendo que nem todas dependem exclusivamente do FH. Também o facto de haver situações em que o FH consegue desempenhar mais do que uma tarefa na sua escala de trabalho, embora sobrecarregado, contribui para o difícil acesso à carreira de FH.

4. Conclusão

A oportunidade de realizar estágio curricular em Farmácia Hospitalar permitiu-me uma melhor compreensão do papel do farmacêutico neste meio, bem como a sua importância. O farmacêutico executa tarefas que necessitam de um vasto conhecimento em diversas áreas e que são de grande responsabilidade, uma vez que deve garantir a qualidade da terapêutica medicamentosa e dos PF aos seus doentes.

Os SF da ULSAM são constituídos por uma equipa dinâmica e multidisciplinar, onde todos participaram, de forma ativa, no meu processo de aprendizagem, dado que estiveram sempre disponíveis para me ensinar e ajudar, tornando possível a compreensão do funcionamento dos SF na sua totalidade.

Este estágio foi, sem dúvida, uma experiência única e enriquecedora, que permitiu alargar os meus conhecimentos acerca da Farmácia Hospitalar. Na minha opinião, é essencial os estudantes do MICF terem oportunidade de realizar estágio em diferentes áreas, nomeadamente em Farmácia Hospitalar, de modo a que a sua formação seja cada vez mais completa nas diversas vertentes da profissão farmacêutica.

5. Referências Bibliográficas

1. Unidade Local de Saúde do Alto Minho, E.P.E.: – **Institucional – Apresentação, missão, Visão e Valores**. [Acedido em 30/01/2020]. Disponível em: <http://www.ulsam.min-saude.pt/category/institucional/>
2. Ministério da Saúde (2005) – Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar: **Manual da Farmácia Hospitalar**. [Acedido em 2/02/2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
3. ROTEIROS FARMACÊUTICOS (2019): – **Distribuição por área de exercício**. [Acedido em 5/02/2020]. Disponível em: <http://www.roteirosfarmaceuticos.pt/pt/indicadores/distribuicao-por-area-de-exercicio>

Índice

Introdução	3
1. Perspetiva Organizacional	4
1.1 Sistema de localização dos medicamentos utilizados no ambulatório	4
1.2 Organização do local de envio de medicação para serviços exteriores ao Hospital de Santa Luzia	5
2. Perspetiva ajuda/apoio ao doente	8
2.1 Brochura de apoio ao doente	8
2.2 Análise superficial dos inquéritos	9
3. Perspetiva de valorização do ato farmacêutico	9
3.1 Atualização e utilização da lista de modo de administração dos medicamentos de ambulatório	9
3.2 Criação da lista de efeitos indesejáveis dos medicamentos de ambulatório	11
4. Perspetiva ecológica	12
4.1 Substituição dos sacos plásticos utilizados no envio de medicação para os serviços externos	12
Conclusão	14
Bibliografia	15
Anexos	16
Anexo 1 – Exemplar da atribuição do código para a localização de cada medicamento	17
Anexo 2 – Lista dos medicamentos existentes no pequeno armazém com a respetiva localização	18
Anexo 3 – Possível ordenação das estantes do pequeno armazém	21
Anexo 4 – Esquemas das rotas de envio de medicação	22
Anexo 5 – Possível organização do local de envio de medicação para serviços externos	23
Anexo 6 – Possível organização do local de envio diário de medicação	24
Anexo 7 – Brochura de apoio ao doente	25
Anexo 8 – Lista acerca do “Modo de administração dos medicamentos de ambulatório”	27
.....	30
Anexo 9 – Lista acerca dos “Efeitos indesejáveis dos medicamentos de ambulatório”	31

Proposta de Intervenções Destinadas à Área de Ambulatório dos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde do Alto Minho, E.P.E.

Beatriz Cerqueira Bento Alves

Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar

Janeiro e Fevereiro de 2020

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Faculdade De Farmácia da Universidade de Coimbra

CAPÍTULO II

Relatório do Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Nelsina

Lista de Abreviaturas

ANF – Associação Nacional de Farmácias

DGS – Direção-Geral da Saúde

FN – Farmácia Nelsina

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

I. Introdução

Enquanto agente de saúde pública e especialista do medicamento, o farmacêutico comunitário deve preocupar-se com a dispensa de medicamentos com o devido aconselhamento e precaução de modo a assegurar uma correta e segura utilização dos medicamentos. Graças à elevada proximidade ao utente, o farmacêutico encontra-se apto para o auxiliar na educação e promoção para a saúde, quer através de medidas farmacológicas como de não farmacológicas.

A farmácia comunitária é, muitas vezes, o primeiro ou o último contacto do utente com um serviço de saúde. Antigamente, o Sr. João recorria à farmácia apenas para levantar os medicamentos prescritos pelo seu médico. Agora, o Sr. João é utente habitual da farmácia e, ao levantar os seus medicamentos, não dispensa de um bom aconselhamento do seu farmacêutico que o ajuda na seleção de umas vitaminas para o filho mais novo, de um cosmético para a pele acneica da filha, um desparasitante para o seu cão e gato e, com os pontos que acumulou no cartão Saúda, ainda leva um produto para a sua mulher. A farmácia é um universo em constante expansão e atualização pelo que o farmacêutico deve estar devidamente educado e preparado para todas as suas vertentes com vista a proporcionar ao utente o melhor atendimento possível e ganhar a sua confiança.

De modo a transpor todos os conhecimentos teóricos obtidos nas unidades curriculares oferecidas ao longo do curso, o término do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) engloba a realização de estágios de carácter curricular, nomeadamente na área da farmácia comunitária. Aliando o material teórico adquirido com as horas de prática num contexto real, o estudante futuro farmacêutico encontra-se preparado para ingressar na atividade profissional.

Posto isto, realizei o meu estágio curricular em farmácia comunitária entre os meses de maio e agosto de 2020, na Farmácia Nelsina (FN) em Viana do Castelo, sob a orientação do Dr. Michael Lopes de Araújo, diretor técnico. Segue-se o relatório referente ao estágio realizado, escrito com base numa análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), refletindo acerca dos seus pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças.

2. A Farmácia Nelsina

A FN encontra-se privilegiadamente localizada na Praça da República de Viana do Castelo desde 1937, data da sua fundação. Apresenta um horário laboral das 8:30h às 20:30h de segunda a sexta-feira, das 9h às 20:30h aos sábados e ainda os dias em que realiza o serviço permanente, alternando com as restantes farmácias do município. Para além disso, este período é alargado nos meses de julho, agosto e setembro devido a uma maior afluência.

A equipa da FN é constituída por 5 farmacêuticos, 1 técnico auxiliar de farmácia e 2 ajudantes técnicos, cuja liderança técnica e científica cabe ao Dr. Michael Lopes de Araújo, diretor técnico, e a propriedade pertence ao Dr. Paulo Vaz e Dr. Manuel Vaz.

A FN encontra-se inserida na rede de Farmácias Portuguesas da Associação Nacional das Farmácias (ANF) usufruindo de serviços como o cartão Saúde e o sistema informático Sifarma 2000®. Os principais armazenistas com quem trabalha são a Cooprofar e a Alliance Healthcare, excetuando casos em que sejam efetuadas encomendas diretamente aos laboratórios.

A FN é constituída pelo piso 0, onde é realizado o atendimento ao público, a prestação de serviços farmacêuticos, a exposição de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e uma zona restrita com arrumação em gavetas de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM). Já no piso 1 consta um armazém para os demais produtos, organizados por ordem alfabética e de acordo com a sua forma farmacêutica e ainda um espaço de *back-office* destinado à organização e receção de encomendas. No piso 2 encontram-se mais espaços de armazenamento de produtos, um gabinete e um pequeno laboratório possuindo o equipamento mínimo previsto na legislação. Por fim, o piso 3 destina-se à preservação de faturas durante 5 anos e de documentos de contabilidade durante 10 anos.

3. Análise SWOT

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Localização e público da farmácia

Tal como foi referido anteriormente, a FN localiza-se na Praça da República de Viana do Castelo, local histórico e bastante central da cidade, oferecendo-lhe uma maior visibilidade. Apresenta-se relativamente perto do Hospital de Santa Luzia, de um centro de saúde, de um centro comercial, várias clínicas dentárias e de outras farmácias.

Graças à sua localização privilegiada, a FN é requisitada por inúmeros turistas e clientes não habituais, apenas pela proximidade e conveniência do momento. Desta forma, uma grande parte destes atendimentos são de aconselhamento de MNSRM, oferecendo-me um maior conhecimento e adequação destes produtos a cada situação, bem como do aconselhamento que deve ser dado ao utente.

Por outro lado, são inúmeros os utentes fidelizados que revelam a sua satisfação e preferência pelos serviços e atendimentos da FN. Assim, é habitual confiarem na FN tanto para a aquisição produtos de saúde e bem-estar, como para o aviamento das suas receitas, maioritariamente de MSRM. Recorrendo ao Sifarma 2000[®] e à ficha dos utentes, tornou-se cada vez mais simples e intuitiva a dispensa destes medicamentos, para além de que era possível averiguar se dispunham de algum plano de comparticipação especial, evitando possíveis erros e insatisfação dos clientes.

3.1.2 Aprendizagem progressiva

O processo de aprendizagem utilizado na FN apresenta um carácter progressivo na medida em que permite ao estagiário, numa primeira fase, ambientar-se aos medicamentos utilizados diariamente no contexto da farmácia comunitária e adequar-se ao próprio modo de funcionamento da farmácia.

Desta forma, as duas primeiras semanas do meu estágio foram focadas no trabalho de *back-office* onde pude contactar com a receção de encomendas (diárias, instantâneas e manuais), devoluções de produtos e explorar melhor o sistema informático Sifarma 2000[®]. Após a receção das encomendas, ocupava-me do seu respetivo armazenamento no piso I, que originou uma aproximação às embalagens dos medicamentos e à associação do nome comercial com o princípio ativo.

Nas semanas seguintes passei a visualizar os atendimentos que eram feitos pela equipa da FN, de modo a observar como se realizava o processo no sistema informático, os aconselhamentos dados, cuidados a ter no ato da dispensa, entre outros aspetos. Auxiliava também na aquisição e arrumação dos medicamentos nas gavetas extensíveis do piso 0. Após estar mais familiarizada com os medicamentos e respetivos locais de arrumação, prossegui para o atendimento ao público, inicialmente acompanhada por outro colega. À medida que fui ganhando mais prática e confiança, pude iniciar os atendimentos sozinha, sabendo que teria um colega por perto para quando necessitasse de ajuda.

Esta forma de aprendizagem gradual revelou-se bastante positiva uma vez que permitiu que fosse aliando os conteúdos teóricos obtidos ao longo do curso com a realidade prática da farmácia. Adquirir atempadamente as competências necessárias para avançar para a fase seguinte possibilitou uma melhor preparação para os atendimentos ao público, dado que nesta fase já me encontrava mais familiarizada com os produtos existentes na farmácia, o seu local de armazenamento, como dirigir o atendimento e como proceder em caso de dúvida.

3.1.3 Equipa de trabalho

No decorrer do meu estágio curricular tive a oportunidade de trabalhar com a equipa da FN, uma equipa multidisciplinar, jovem e dinâmica constituída por 5 farmacêuticos, 1 técnico auxiliar de farmácia e 2 ajudantes técnicos.

Durante as primeiras semanas fui acompanhada por uma ajudante técnica responsável pelo trabalho de *back-office* e pelo diretor técnico da farmácia, o Dr. Michael Araújo. Ao prosseguir para o atendimento ao público, fui ensinada pelos restantes elementos da FN que sempre se preocuparam com a minha aprendizagem e se dispuseram a ajudar.

É notória a entreatajuda e a colaboração de toda a equipa na realização das tarefas que permitem o ótimo funcionamento da FN. O bom ambiente e companheirismo sentido na FN possibilitou um estágio ainda mais enriquecedor, onde todos os membros da equipa me ensinaram, ajudaram e contribuíram ativamente para a minha formação, motivo pelo qual estarei sempre grata.

3.1.4 Estagiária única

Durante o período de estágio que realizei na FN não houve mais nenhum estagiário, tendo sido estagiária única. O receio de ser um estágio constrangedor rapidamente desapareceu e se tornou num ponto bastante positivo. O facto de ser a única estagiária presente permitiu que toda a atenção se focasse em mim e na minha aprendizagem. Toda a equipa se encontrava disponível para me acompanhar, auxiliar e explicar as várias dúvidas que surgiam ao longo dos meses. Assim, com alguém sempre por perto, havia a possibilidade de me corrigir, ajudar e acrescentar informação pertinente, de modo a que fosse ganhando cada vez mais confiança e autonomia.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Limitações nas prestações de serviços farmacêuticos

Devido à atual pandemia de COVID-19, a FN não hesitou em seguir as medidas de prevenção recomendadas pela Direção-Geral da Saúde (DGS), pela Ordem dos Farmacêuticos e pela ANF.¹ Desta forma, houve uma limitação na prestação de serviços farmacêuticos uma vez que estas necessitavam de uma elevada aproximação ao utente, apresentando um elevado risco de contágio. Foram, então, suspensas as habituais medições de glicémia, de ácido úrico, de colesterol e de triglicérides.

Esta situação tornou-se um ponto fraco na realização do estágio curricular uma vez que não pude observar e/ou executar nenhuma das medições mencionadas acima. Pude apenas auxiliar os utentes na medição da pressão arterial, desinfetando a máquina a cada utilização, e na medição do índice de massa corporal, IMC, feita pela balança presente na FN, ambas seguidas pelo aconselhamento farmacêutico adequado a cada situação.

3.2.2 Ausência de produção de medicamentos manipulados

Tal como já foi referido anteriormente, o laboratório da FN possui o mínimo previsto por lei. Não apresentando as condições necessárias para a produção de certos medicamentos manipulados e de modo a satisfazer as necessidades dos seus utentes, a FN dirige estes pedidos à farmácia Serpa Pinto, no Porto. Desta forma, o utente apresenta a receita do medicamento manipulado na FN e é enviada uma cópia da receita por fax para a farmácia Serpa Pinto. Após a sua preparação, o medicamento manipulado é enviado para a FN com o preço de faturação à farmácia e o preço de venda a público.

A produção de medicamentos manipulados é uma área maioritariamente inerente à farmácia comunitária e que visa a produção de medicamentos não disponibilizados pelas indústrias farmacêuticas, de modo a satisfazer as necessidades do utente. Todo o procedimento de preparação e produção do medicamento manipulado, tal como a aquisição das matérias-primas, o seguimento do protocolo laboratorial, o acondicionamento e rotulagem, o preenchimento da ficha de preparação de medicamentos manipulados e a dispensa do medicamento, são da responsabilidade do farmacêutico, revelando-se bastante importante a aquisição destas valências. Assim, a inexistência da produção de medicamentos manipulados na FN mostrou ser um ponto fraco no meu estágio.

3.2.3 Insegurança no aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica

A farmácia comunitária é, muitas vezes, a primeira escolha dos utentes para satisfazer as suas necessidades, sendo o local onde adquirem diversos produtos, dispositivos e serviços farmacêuticos. Além de se certificar da segurança e precauções necessárias à utilização de medicamentos de uso humano, o conhecimento do farmacêutico deve abranger as várias áreas de produtos existentes na farmácia, de modo a que o aconselhamento dos mesmos seja o mais adequado e completo possível.

Durante o decorrer do meu estágio pude observar vários atendimentos inerentes a MNSRM, prestando especial atenção ao aconselhamento prestado e a fatores a ter em conta em cada situação. Estes momentos de aprendizagem foram essenciais para relembrar conhecimentos obtidos em diferentes unidades curriculares e aplicá-los num contexto real, porém, não evitaram que sentisse alguma insegurança no aconselhamento de MNSRM. A diversidade de produtos existentes na farmácia exige conhecimentos em áreas como puericultura, medicamentos de uso veterinário, ortopedia, dispositivos médicos, cosméticos, entre muitos outros. A falta de conhecimentos nestas áreas fez com que necessitasse de ajuda dos colegas, gerando alguma insegurança neste tipo de atendimentos.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Faturação de receitas às entidades responsáveis

Por norma, a realização da faturação das receitas às entidades responsáveis cabe ao Dr. Michael, diretor técnico da FN. No final do mês de julho, o Dr. Michael deu-me a oportunidade de ficar até ao final do último dia do mês, de modo a fechar a caixa e seguir para a faturação das receitas desse mês, que descrevo resumidamente a seguir.

Inicialmente, organizamos as receitas por organismo e separamos os lotes. Verificamos a conformidade das receitas manuais (assinatura do médico, farmacêutico e utente, por exemplo) e conferimos o receituário no Sifarma. O Sifarma fecha todos os lotes no último dia de cada mês, encontrando todas as informações na “Gestão de lotes por faturar”. Para cada organismo devemos imprimir os verbetes dos lotes a faturar e de seguida faturamos à entidade responsável, imprimindo 3 cópias do resumo de lotes e 4 cópias da fatura (3 para a ANF e outra para a contabilidade) que devem ser assinados e carimbados. No final da faturação a todas as entidades, emite-se o documento para a ANF do mês em causa.

3.3.2 Elevado contacto com produtos ortopédicos

A FN apresenta elevada quantidade e diversidade de produtos ortopédicos, sendo inúmeras vezes procurada para este efeito. Conta no seu *stock* com meias/ pés elásticos, órteses de pulso, joalheiras, corretores de postura, cintas, meias de descanso, meias de compressão, entre outros produtos.

Durante a realização do estágio, os casos com que mais vezes me deparei foram casos de caminhantes com entorses leves que essencialmente procuravam pés elásticos e casos de senhoras que procuravam meias de compressão para problemas de circulação. Neste último caso, era aconselhado às utentes que viessem logo de manhã à FN para que fossem retiradas as medidas das pernas enquanto não estivessem muito inchadas, obtendo o número das meias mais correto e eficiente para cada situação.

3.3.3 Procura de medicamentos equivalentes para utentes emigrantes e estrangeiros

Tal como já referi anteriormente, a FN é uma farmácia muito requisitada por turistas e pessoas emigrantes dada a sua excelente localização. Na minha opinião, o constante atendimento deste tipo de utentes revelou-se uma oportunidade já que era necessária uma atenção especial de modo a ir de encontro ao que o utente necessitava e satisfazer as suas necessidades. Além da barreira da comunicação, que só por si já constituía um desafio, por norma estes utentes procuravam um produto similar ao que já utilizam no país onde residem. Desta forma, o utente apresentava-me uma foto ou caixa do medicamento e eu procurava pelo nome comercial na internet de modo a perceber que medicamento era, o(s) princípio(s) ativo(s) e para que fim se destinava. Caso se tratasse de um MNSRM, verificava se possuía no *stock* algum medicamento similar e com os mesmos princípios ativos, confirmando com o utente a necessidade do produto e se se adequava à situação. Exponho a seguir 2 casos práticos que me surgiram dentro desta temática.

Caso I – Um senhor emigrante na casa dos 50 anos mostrou-me uma caixa de um produto francês cuja composição era à base de água do mar e aloé vera. Questionei para que finalidade é que se tratava ao que me respondeu que costumava utilizar aquele produto para lavagem nasal, especialmente quando ficava mais congestionado, como era o caso. Apresentei-lhe o *Rhinomer Aloé Vera® spray* nasal, que possuía a mesma composição do produto que o senhor me tinha pedido inicialmente.

Caso 2 – Um senhor estrangeiro na casa dos 40 anos chega à FN com uma prescrição médica portuguesa, uma vez que veio de férias e não trouxe a sua medicação habitual. Encontra-se um pouco confuso uma vez que no seu país utiliza um medicamento chamado “Tarka[®]” e na nova prescrição o médico receitou-lhe dois medicamentos, nenhum com o nome do que utilizava. Para esclarecer o doente, fomos averiguar a composição do seu medicamento habitual Tarka[®] que é constituído por 180 mg de verapamil e 2 mg de trandolapril. Explicamos ao utente que não havia em Portugal nenhum medicamento similar ao que tomava, motivo pelo qual o médico lhe prescreveu os dois princípios ativos em separado. Na prescrição constava o Isoptin[®] 120 mg, o Isoptin[®] 40 mg e trandolapril 2 mg. Assim, para perfazer a dosagem habitual, o utente devia tomar diariamente 1 comprimido de Isoptin[®] 120 mg + 1 comprimido e meio de Isoptin[®] 40 mg (fazendo um total de 180 mg de verapamil) e 1 comprimido de trandolapril 2 mg.³

Após o atendimento ao utente, o colega que estava comigo ainda me fez refletir acerca da prescrição médica. Tendo em conta que o utente necessitava de fazer uma dose de 180 mg de verapamil, acabaria por ser mais simples para o utente tomar 1 comprimido e meio de Isoptin 120 mg (120 mg + 60 mg) do que tomar 1 comprimido de Isoptin[®] 120 mg mais 1 comprimido e meio de Isoptin[®] 40 mg.

3.4 Ameaças

3.4.1 Pandemia de COVID-19

Se a realização do estágio curricular enquanto primeiro contacto com a farmácia comunitária já é considerado um desafio, este ano superou o esperado. Em março, quando deveria ter iniciado o estágio curricular, deu-se início a uma pandemia causada pelo vírus COVID-19, que além de ter provocado um atraso no período de estágio, fez com que também realiza-se o estágio numa farmácia mais perto do meu local de residência.

Considero que esta pandemia ameaçou o meu estágio e a minha aprendizagem em vários aspetos. A farmácia é um local com elevado risco de contágio devido à quantidade de pessoas que recebe por dia, pela troca de medicamentos, objetos e dinheiro, logo, todo o cuidado era pouco. Como já referi anteriormente, também os meus conhecimentos em alguns dos serviços farmacêuticos praticados na FN ficaram em falta devido ao perigo que constituía para o utente e para o farmacêutico.

Criar uma relação com o utente não é fácil, especialmente enquanto somos estagiários, uma vez que somos “estranhos” no seu ponto de vista e sentem com facilidade a nossa

insegurança no atendimento. A expressão facial, o olhar, o sorriso, entre outros, são ferramentas que ajudam a ultrapassar esta barreira e criar uma relação de empatia com o utente. A utilização de máscara não facilitou em nada este processo já que o utente não conseguia ver completamente o nosso rosto e expressão facial. Também senti uma enorme dificuldade em entender o utente dado que a máscara, além de diminuir o som, não permitia fazer a leitura labial, que era um grande auxílio no atendimento.

Por fim, o facto de estarmos constantemente a exigir ao utente que desinfeta-se as mãos, que colocasse a máscara corretamente e que cumprisse as distâncias de segurança implementadas provocava no utente algum descontentamento e impaciência que depois se transpunham para o seu comportamento durante o atendimento.

3.4.2 Rutura de stocks a nível nacional

Foram vários os medicamentos que se encontraram esgotados no mercado nestes últimos meses. Por exemplo, a rutura do stock de Victan[®] (2 mg de loflazepato de etilo)⁴ causou um enorme transtorno nos utentes devido à inexistência de outro medicamento com o mesmo princípio ativo. Com alguma dificuldade, procurava explicar aos utentes que a FN não possuía o medicamento em stock uma vez que ocorreu um problema a nível da produção do Victan[®] no laboratório, logo não era possível encomendar. Os utentes ficavam muito nervosos e pediam uma solução para a falta deste medicamento, ao que respondia que só podia ser solucionado pelo seu médico através da prescrição de outro medicamento. Tal como o Victan[®], também o Serenal[®] 50 mg acabou por sofrer uma rutura de stock.

A falta de medicamentos sem alternativa terapêutica como o Exjade[®] 360 mg, indicado no tratamento da sobrecarga crónica de ferro devido a transfusões de sangue frequentes⁵, e do Priadel[®], indicado no tratamento agudo e profilático dos episódios maníacos e hipomaníacos das doenças bipolares (entre outros)⁶, constituíram um perigo para os utentes que necessitam desta medicação.

A rutura de stocks destes medicamentos constituíram uma ameaça durante a realização do estágio curricular dado que causava a insatisfação e frustração dos utentes. Estes apresentavam alguma dificuldade em entender que o problema não era da FN mas sim de falhas a nível dos laboratórios, acabando por descarregar a sua frustração nos trabalhadores e na própria farmácia.

3.4.3 Associação dos nomes comerciais com os princípios ativos

São inúmeros os medicamentos que existem na farmácia, não sendo fácil a memorização do nome de todos. Para uma significativa parte dos alunos, o estágio curricular é o primeiro contacto com a farmácia comunitária, pelo que a maioria dos nomes comerciais dos medicamentos são novidade. Deste modo, como grande parte dos utentes procura a medicação pelo nome de marca, torna-se difícil a rápida associação necessária ao momento do atendimento, constituindo uma ameaça para um bom desempenho durante o estágio.

Esta associação entre nomes comerciais e princípios ativos vai sendo atenuado com a experiência e prática profissional, no entanto, não deixa de causar algum constrangimento nos primeiros tempos já que pode originar um aumento da duração do atendimento e/ou insegurança no estagiário por não ter a certeza do princípio ativo do medicamento em questão.

4. Conclusão

O estágio curricular é, sem dúvida, indispensável para a conclusão do MICF na medida em que permite aos seus alunos: consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo dos anos teóricos; integrar na realidade do funcionamento da farmácia comunitária; perceber como comunicar e lidar com os utentes; aprender a trabalhar em equipa na realização das tarefas diárias e necessárias para um bom funcionamento da farmácia; e, acima de tudo, entender a necessidade do farmacêutico comunitário na sociedade e como desempenhar esse papel da melhor forma possível.

Além das faculdades práticas e científicas que adquiri, também senti um crescimento a nível pessoal derivado do sentido de responsabilidade, de gestão, de interesse e dedicação que o desempenho da profissão exige. A preocupação e o foco no bem-estar do utente é, na minha opinião, o mais aliciante desta carreira profissional. Considero que a farmácia é um local onde o farmacêutico é bastante valorizado pelos utentes que procuram a sua ajuda inúmeras vezes e confiam na sua opinião profissional.

Realizar o estágio curricular na Farmácia Nelsina foi uma grande oportunidade e uma experiência excelente. Toda a equipa me ajudou e ensinou durante os 4 meses que lá estive, tendo um enorme impacto na minha formação enquanto farmacêutica e pessoa. Pela forma como me integraram e se preocuparam com a minha aprendizagem, por todo o carinho e simpatia, deixo o meu mais sincero agradecimento.

5. Referências Bibliográficas

1. **ANF, CEDIME – Plano de Contingência COVID-19 Farmácia** [Acedido a 13 de agosto de 2020] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2019/WWW/campanhas/coronavirus/V5_Plano_de_Contingencia_03_04_2020.pdf
2. **INFARMED – Resumo das Características do Medicamento – Isoptin 120 mg** [Acedido a 17 de agosto de 2020] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
3. **INFARMED – Circular informativa n.º 134/CD/100.20.200 de 21/07/2020** [Acedido a 17 de agosto de 2020] Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed-/journal_content/56/15786/3753383
4. **INFARMED – Resumo das Características do Medicamento – Sereenal 50 mg** [Acedido a 17 de agosto de 2020] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
5. **INFARMED – Resumo das Características do Medicamento – Exjade 360 mg** [Acedido a 17 de agosto de 2020] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exjade-epar-product-information_pt.pdf
6. **INFARMED – Resumo das Características do Medicamento – Priadel 400mg.** [Acedido a 17 de agosto de 2020] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

CAPÍTULO III

Monografia

“Ácidos Gordos Ómega-3 e o seu Potencial Anti-Inflamatório: Benefícios na Saúde”

Resumo

Os ácidos gordos polinsaturados incluem classes como os ácidos gordos ómega-3 (AG ω -3) e os ácidos gordos ómega-6 (AG ω -6) essenciais na dieta humana, cuja estrutura dita o seu papel biológico. Enquanto os AG ω -6 estão associados a comportamentos pro-inflamatórios, os ácidos gordos ómega-3 têm vindo a conquistar uma elevada importância devido aos seus efeitos pro-resolutivos e anti-inflamatórios. Os AG ω -3, tal como o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), presentes em grandes quantidades em peixes gordos e óleos de peixe, possibilitam a produção de eicosanóides (tais como prostaglandinas e leucotrienos) biologicamente menos potentes do que os produzidos através da metabolização do ácido araquidónico (ARA), um AG ω -6, e a produção de mediadores especializados na pró-resolução, como é o caso das resolvinas e das protectinas. Igualmente, reduzem a quimiotaxia de leucócitos, a expressão da molécula de adesão, a própria interação leucócito-endotélio, a produção de citocinas inflamatórias e da reatividade das células T. A obtenção destes efeitos anti-inflamatórios ainda não se encontra totalmente esclarecida, porém, mostra-se estar relacionada com a alteração da composição dos ácidos gordos na membrana fosfolipídica (permitindo uma maior metabolização de EPA e/ou DHA ao invés do ARA), com a redução da expressão de genes inflamatórios através da inibição da ativação do Fator Nuclear Kappa B (NF- κ B) e através da ativação do fator de transcrição anti-inflamatório, denominado recetor ativado por proliferadores de peroxissoma tipo gama (PPAR- γ), e do recetor acoplado à proteína G (GPR120). Esta diminuição de eventos inflamatórios e posterior sintomatologia pode, então, ser atenuada pelos AG ω -3, motivo pelo qual apresenta benefícios em patologias inflamatórias crónicas como a asma e a artrite reumatoide, ou até mesmo no desenvolvimento cerebral, obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: inflamação, ácidos-gordos ómega-3, EPA, DHA, eicosanóides, óleo de peixe.

Abstract

Polyunsaturated fatty acids include classes such as omega 3 fatty acids (ω -3 FA) and omega-6 fatty acids (ω -6 FA) essential in the human diet, whose structure dictates their biological role. While ω -6 FA are associated with pro-inflammatory effects, ω -3 FA have managed to gain significant importance due to their pro-resolving and anti-inflammatory effects. The ω -3 FA such as eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), present in large amounts in oily fish and fish oils, enable the production of eicosanoids (such as prostaglandins and leukotrienes), biologically less potent than those produced by the metabolism of arachidonic acid (ARA), an ω -6 FA, and the production of specialized pro-resolving mediators, such as resolvins and protectins. It also decreases leukocyte chemotaxis, adhesion molecule, the own leukocyte-endothelium interaction expression, production of inflammatory cytokines and T-cell reactivity. The achievement of these anti-inflammatory effects is not yet fully understood, but it has been shown to be related to an altered fatty acid composition in membrane phospholipids (allowing metabolism of EPA and/or DHA instead of ARA), decreasing inflammatory gene expression by inhibiting transcription factor nuclear factor kappa B (NF- κ B) activation, and by activating the anti-inflammatory transcription factor named peroxisome gamma proliferator activated receptor (PPAR- γ) and G protein coupled receptor (GPR120). This decrease in inflammatory events and subsequent symptoms can be attenuated by FA ω -3, which is why it has benefits in chronic inflammatory pathologies such as asthma and rheumatoid arthritis, or even in brain development, obesity, diabetes and in cardiovascular diseases.

Keywords: inflammation, omega-3 fatty acids, EPA, DHA, eicosanoids, fish oil.

Lista de Abreviaturas

AG – Ácidos Gordos

AG ω -3 – AG Ómega-3

AG ω -6 – AG Ómega-6

AINE – Anti-Inflamatório Não Esteroide

ALA – Ácido α -Linolénico

ARA – Ácido Araquidónico

AT-SPM – Mediador Especializado na Pró-Resolução Desencadeado pela Aspirina

COX – Ciclooxygenase

CYP450 – Citocromo P450

DHA – Ácido Docosahexaenóico

EET – Ácido Epoxieicosatetraenoico

EPA – Ácido Eicosapentaenóico

fMLP – *N*-formilmetionina-leucil-fenilalanina

GPR – Recetor Acoplado à Proteína G

HETE – Ácido Hidroxieicosatetraenoico

ICAM-I – Molécula de Adesão Intercelular I

IFN- γ – Interferão-gama

IL – Interleucina

I κ B – Subunidade Inibitória do NF- κ B

LA – Ácido Linoleico

LOX – Lipooxygenase

LPS – Lipopolissacárido Bacteriano

LT – Leucotrieno

LX – Lipoxina

MaR – Maresina

mRNA – RNA mensageiro

NF- κ B – Fator Nuclear Kappa B

PDI – Protectina D I

PG – Prostaglandina

PGI₂ – Prostaciclina I₂

PPAR- γ – Recetor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma tipo Gama

PUFA – Ácido Gordo Polinsaturado

RvD – Resolvina de série D

RvE – Resolvina de série E

SDA – Ácido Estearidónico

SPM – Mediadores Especializados na Pró-Resolução

TGF- β – Fator de Transformação do Crescimento Beta

TLR – Recetor do Tipo Toll

TNF – Fator de Necrose Tumoral

TX – Tromboxano

VCAM-I – Molécula de Adesão a Células Vasculares I

I. Introdução

Os lípidos (de origem grega “lipos”, gordura) estão presentes em todas as células e são considerados o quarto maior grupo de moléculas constituintes das mesmas. Apresentam-se como uma classe com uma enorme variedade química e estrutural, sendo o seu fator comum determinado pelo caráter hidrofóbico e baixa ou nenhuma solubilidade em água. Consoante a sua natureza, podem exercer diversas funções biológicas, nomeadamente: armazenamento de energia; principais constituintes estruturais da membrana das células; intervenientes em eventos de sinalização intra e intercelular e desempenho de diversas atividades, tais como o transporte de eletrões, co-fatores de enzimas, hormonais, entre outros.^{1;2}

Os ácidos gordos (AG), principais constituintes lipídicos da membrana celular e importantes armazenadores de energia, são ácidos carboxílicos constituídos por uma cadeia hidrogenocarbonada que pode conter desde 4 a 36 carbonos.¹ Entre estes, encontramos os AG ómega-3 (AG ω -3) e os AG ómega-6 (AG ω -6) cujos efeitos no organismo, embora de elevada importância, são numerosas vezes opostos. Enquanto os AG ω -3 auxiliam na resolução da inflamação, as dietas contendo porções mais elevadas de AG ω -6 estão associadas a processos inflamatórios, constrição dos vasos sanguíneos e agregação plaquetária, pelo que é necessário um especial cuidado e atenção nas quantidades ingeridas de cada um.³

A inflamação é um mecanismo natural de proteção iniciado por uma lesão e/ou infeção. Consiste numa resposta inflamatória local e sistémica que tem como objetivo eliminar o estímulo inicial, promover a reparação e recuperação do tecido e, em caso de infeção, originar uma memória imune de modo a que, num próximo contacto com o organismo invasor, ocorra uma resposta mais rápida e específica.⁴

A resposta inflamatória aguda envolve uma série de alterações celulares, moleculares e fisiológicas, sendo um processo complexo e coordenado. Inicialmente, são produzidos mediadores solúveis tais como citocinas, quimiocinas, radicais livres, eicosanóides (como prostaglandinas), entre outros. Os mesmos foram concebidos pelas células presentes no tecido lesado, nomeadamente, macrófagos, células dendríticas, células endoteliais, fibroblastos, mastócitos e linfócitos. Simultaneamente, verifica-se uma regulação positiva das moléculas de adesão celular nos leucócitos e células endoteliais circulantes, conduzindo à exsudação de proteínas e influxo de granulócitos do sangue.⁴

Assim, uma resposta inflamatória adequadamente controlada é essencial para a manutenção da homeostase e do estado de saúde. Contudo, quando esta regulação falha, podem surgir danos excessivos e irreparáveis nos tecidos do hospedeiro, motivando uma

condição de doença caracterizada por elevadas concentrações de células e marcadores inflamatórios nos seus tecidos e circulação sistêmica, como se verifica, especialmente, na asma e na artrite reumatóide.⁵

As propriedades anti-inflamatórias dos AG ω -3 já se encontram bem documentadas, e, conseqüentemente, ponderado o seu potencial terapêutico em doenças inflamatórias crônicas. Revela-se, então, de elevado interesse o estudo e a compreensão das ações anti-inflamatórias exercidas pelos AG ω -3, bem como dos mecanismos associados, já que um aprimorado conhecimento biológico e farmacológico dos mesmos possibilitará a identificação de possíveis alvos terapêuticos com vista à modulação de doenças inflamatórias.⁶

2. Características gerais dos ácidos gordos

2.1 Estrutura e nomenclatura dos ácidos gordos

Os AG de origem natural dividem-se em três categorias consoante o número de ligações duplas presentes nas suas cadeias carbonadas: ácidos gordos saturados, que não possuem nenhuma ligação dupla; ácidos gordos monoinsaturados, com uma única ligação dupla; e ácidos gordos poliinsaturados (PUFA), que podem possuir duas ou mais ligações duplas.³ De acordo com o número de carbonos presentes na sua cadeia, os AG podem ter vários comprimentos, sendo que os AG de cadeia curta contêm entre 1 a 6 carbonos (C1-C6), os AG de cadeia média de 7 a 14 carbonos, os AG de cadeia longa de 14 a 18 carbonos (principais AG presentes na dieta) e os AG de cadeia muito longa com 20 ou mais carbonos.

7

Assim, a estrutura química dos AG é apresentada da seguinte forma: o número de átomos de carbono, o número de ligações duplas e o grupo ómega (ω). Por exemplo, o ácido docosahexaenóico (DHA) é definido como C22:6 ω -3, o que significa que possui 22 átomos de carbono, seis ligações duplas e pertence à classe ω -3 uma vez que apresenta a primeira ligação dupla entre o terceiro e quarto carbono contado a partir do carbono metílico, definido como carbono ω -1. Determinados AG que se encontram mais frequentemente na natureza são dotados de nomes comuns, tais como ácido palmítico, ácido linoleico e ácido araquidónico.⁸

2.2 Metabolismo dos ácidos gordos ómega-3 e ómega-6

Tem vindo a ser estabelecido que o ácido linoleico (LA) e o ácido α -linolénico (ALA), provenientes da dieta, desempenham um importante papel na manutenção dos níveis de AG ω -6 e AG ω -3 nos tecidos. O ALA é considerado como o precursor essencial dos AG ω -3 de cadeia longa, uma vez que é a partir da sua metabolização que são originados os restantes AG da série ω -3. De forma semelhante, o LA é definido como o precursor dos AG ω -6 de cadeia longa.⁹ Algumas algas, plantas superiores, fungos e animais primitivos possuem enzimas, tais como as Δ 12 dessaturases, que convertem o ácido oleico em LA, e as Δ 15 dessaturases que, por sua vez, convertem o LA em ALA. No entanto, determinados animais, incluindo a espécie humana, não apresentam estas enzimas, sendo impossível converter o ácido oleico em LA e ALA. Desta forma, o LA e o ALA são considerados AG essenciais na dieta humana, uma vez que têm de ser adquiridos através da mesma.³

A biossíntese de PUFAs de cadeia longa nos animais, que ocorre principalmente no retículo endoplasmático das células hepáticas, inicia-se com a participação da enzima Δ 6 dessaturase que insere no LA e no ALA uma ligação dupla entre o sexto e sétimo carbono a partir do terminal carboxílico. Neste pressuposto, é gerado o ácido γ -linoleico, C18:3 ω -6 (no LA) e o ácido estearidónico (SDA), C18:4 ω -3 (no ALA). Através da elongação da cadeia hidrogenocarbonada, aos AG previamente formados são acrescentados dois carbonos pela elongase Δ 6 específica, dando origem ao ácido dihomo- γ -linoleico, C20:3 ω -6, e ao ácido eicosatetraenóico, C20:4 ω -3, respetivamente. De seguida, a Δ 5 dessaturase promove uma nova dessaturação através da adição de uma ligação dupla no quinto carbono, dando origem ao ácido araquidónico (ARA), C20:4 ω -6, e ao ácido eicosapentaenóico (EPA), C20:5 ω -3, respetivamente.¹⁰ Na chamada via de Sprecher, nos mamíferos, o EPA é sujeito a dois ciclos sucessivos de elongação, sendo gerado o ácido docosapentaenóico, C22:5 ω -3. Posteriormente, é formado o ácido tetracosapentaenóico, C24:5 ω -3, que através de uma Δ 6 dessaturação produz o ácido tetracosahexaenóico, C24:6 ω -3. Por fim, este PUFA de 24 carbonos é sujeito a uma β -oxidação no peroxissoma onde perde dois dos seus carbonos e origina o DHA, C22:6 ω -3, sendo este o produto final.¹¹ (Figura 1)

Os PUFAs ω -3 e ω -6 competem pelas mesmas enzimas dessaturases e elongases já que ambos necessitam destas para a bioconversão do LA e do ALA nos respetivos PUFAs de cadeia longa e/ou muito longa. Consequentemente, a sua formação dependerá do rácio de AG ω -6/ ω -3 ingeridos na dieta. Uma vez que os níveis do ALA ingeridos na dieta humana são

geralmente inferiores aos do LA, os níveis plasmáticos e celulares de AG ω -6 tendem a ser mais elevados do que os níveis de AG ω -3.^{3; 12}

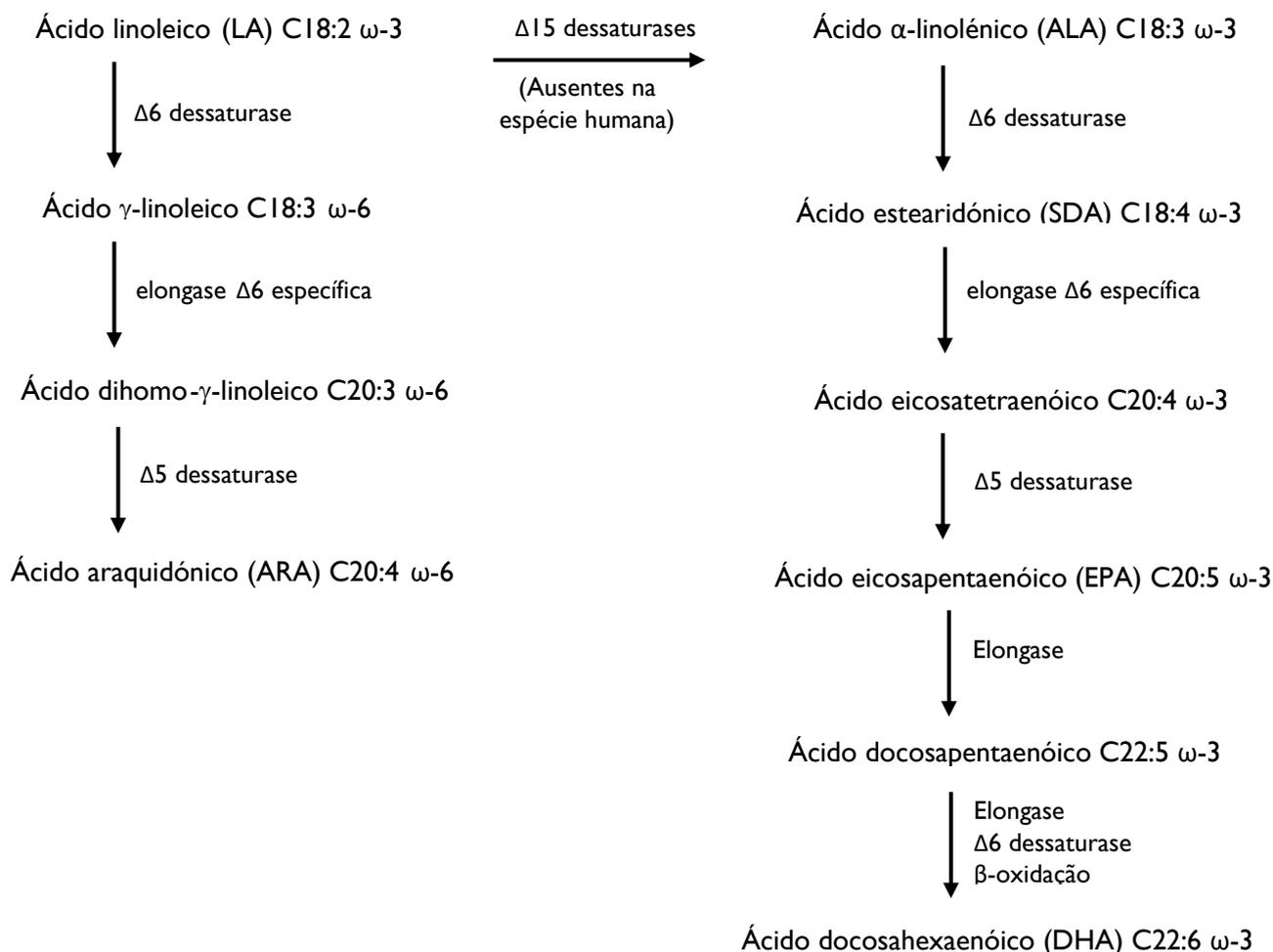


Figura 1 - Biossíntese de PUFAs de cadeia longa.
Adaptado de CALDER, Philip C (2013)²³

3. Os efeitos anti-inflamatórios dos ácidos gordos ómega-3

3.1 Produção de eicosanóides

Os produtos originados na metabolização de AG ω -6 e ω -3, nomeadamente, o ARA, o EPA e o DHA, são precursores de um leque de mediadores com enorme relevância fisiológica, os eicosanóides. Estes são PUFAs oxidados e bioativos com uma ação de sinalização local e que regulam um diverso conjunto de processos inflamatórios e homeostáticos. O nome deriva da palavra grega – *eikosi* – vinte, já que o seu precursor, o ARA ou o EPA, possui 20 carbonos.⁸

O ARA é o principal substrato para a síntese de eicosanóides devido à sua prevalência na membrana fosfolipídica das células envolvidas nos processos inflamatórios. O processo inicia-se, então, com a ativação das enzimas fosfolipase A2 através de estímulos inflamatórios, libertando-se o ARA da posição *sn*-2 dos fosfolípidos da membrana ou da posição *sn*-2 dos diacilgliceróis, agora pela ação da diacilglicerol lipase. Na sua forma livre, o ARA serve de substrato para as seguintes enzimas: ciclooxigenases (COX), dando origem a prostaglandinas (PGs) e tromboxanos (TXs); lipooxigenases (LOX), formando leucotrienos (LTs) e lipoxinas (LXs); e para o citocromo P450 (CYP450), produzindo o ácido hidroxieicosatetraenoico (HETE) e o ácido epoxieicosatetraenoico (EET).¹³

Da metabolização do ARA surgem PGs e TXs de série 2, e LTs e LXs de série 4. Estas PGs de série 2 (tal como a PGE2) e os LTs de série 4 são mediadores e reguladores bem conhecidos da inflamação e ligam-se a recetores específicos, normalmente recetores acoplados à proteína G (GPR), pelo que a sua síntese e ação constituem alvos para vários medicamentos anti-inflamatórios. Um estímulo inflamatório clássico induz a ação da COX-2 nas células inflamatórias, que resulta num aumento das PGs, enquanto a COX-1 ocupa-se da manutenção celular.^{13; 14} O estado fisiológico resultante dependerá de vários fatores, nomeadamente, as células envolvidas, a natureza do estímulo, as quantidades dos diferentes eicosanóides, bem como o seu tempo de formação e a sensibilidade das células e tecido alvo. A título exemplificativo, enquanto os monócitos produzem elevadas quantidades de PGE2, os neutrófilos e mastócitos produzem muita PGD2.⁵

Os eicosanóides provenientes do ARA são associados, maioritariamente, às suas características pró-inflamatórias, tais como o reconhecimento da PGE2 como um importante mediador inflamatório, do TXA2 como ativador da agregação plaquetária e de vasoespasmos e a responsabilidade da prostaciclina I2 (PGI2) na dilatação dos vasos sanguíneos.⁸ No entanto, esta associação é, por vezes, demasiado generalizada, dado que atualmente já foram identificados ambos os efeitos pro e anti-inflamatórios da PGE2, bem como os efeitos anti-inflamatórios da LXA4 derivada do ARA.⁵

De forma semelhante, o EPA serve de substrato para as enzimas COX, LOX e para o CYP450, originando eicosanóides tais como as PGs e TXs embora, nestes casos, de série 3 e LTs de série 5, assumindo diferentes estruturas relativamente aos produzidos pelo ARA e que são biologicamente menos potentes. Assim, o LTB5 proveniente do EPA apresenta um poder quimioatraente leucocitário cerca de 10 a 100 vezes inferior ao do LTB4 produzido pelo ARA, sendo que uma das justificações se deve ao facto dos recetores dos eicosanóides normalmente apresentarem uma menor afinidade para os mediadores derivados do EPA do que para os

derivados do ARA. Geralmente, o EPA provoca a diminuição da produção de eicosanóides potentes com notáveis efeitos inflamatórios, dando assim lugar a eicosanóides mais fracos.^{8;}

15; 16

3.2 Mediadores especializados na pró-resolução

Novamente pela ação das enzimas COX e LOX, o EPA e o DHA dão origem a mediadores lipídicos estruturalmente diferentes e de elevada importância, as resolvinas de série E (RvE) e resolvinas de série D (RvD), respetivamente, cujo nome deriva do inglês “*resolution phase interaction products*”. O DHA origina, também, maresinas (MaR) 1 e 2 (nome proveniente do inglês “*macrophage mediators in resolving inflammation*”) e protectinas.^{3; 17} A protectina DI (PDI) é também apelidada de neuroprotectina DI quando isolada das células epiteliais da retina, tendo sobre as mesmas uma ação defensiva contra a apoptose induzida por stress oxidativo e outras propriedades neuroprotetoras.¹⁸

Ao conjunto de mediadores que promovem a eferocitose (depuração de células apoptóticas), inibem a diapedese de neutrófilos e a expressão de citocinas pró-inflamatórias é atribuído o nome de mediadores especializados na pró-resolução (SPM). Neste grupo estão incluídas classes como as RvE (RvE1–E3), as RvD (RvD1–D6), as LX (LXA4 e LXB4), a PDI e protectina DX e as MaR (MaR1 e MaR2).¹⁷ Além disso, foram também identificados conjugados de sulfureto para regeneração tecidual, que ficaram conhecidos como conjugados de resolvina na regeneração tecidual, conjugados de protectina na regeneração tecidual e conjugados de maresina na regeneração tecidual.¹⁹

Medicamentos cujos alvos são as vias dos eicosanóides são utilizadas há mais de um século, sendo a aspirina o mais antigo dos Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs) e dos mais eficazes que foram comercializados. A aspirina não só bloqueia a COX-1 e a COX-2, impedindo a biossíntese de prostaglandinas, como também estimula a produção de mediadores anti-inflamatórios e pró-resolutivos, denominados Mediadores Especializados na Pró-Resolução Desencadeados pela Aspirina (AT-SPMs), tais como as resolvinas e lipoxinas desencadeadas pela aspirina. Ao contrário dos restantes AINEs, que bloqueiam reversivelmente as enzimas COX, a aspirina mostrou alterar qualitativamente a especificidade do substrato e a atividade da COX, sendo que a atividade peculiar da COX acetilada com aspirina se prende com a sua facilidade em sintetizar AT-SPMs.^{17; 20}

Os efeitos biológicos dos SPMs têm sido examinados extensivamente em modelos celulares e animais de inflamação, tendo demonstrado os seus efeitos pró-resolutivos e anti-

inflamatórios, tais como a limitação do recrutamento de macrófagos, a remoção de detritos e bactérias, a estimulação da regeneração tecidual e a redução da dor. Por exemplo, a RvEI, a RvDI e a PDI inibem a migração transendotelial de neutrófilos impedido a sua infiltração nos locais de inflamação; a MaRI inibe o recrutamento de neutrófilos e promove a eferocitose; a RvDI inibe a produção da interleucina (IL) 1β e regula a atividade dos macrófagos; a RvEI inibe a ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B); a PDI inibe a produção do fator de necrose tumoral (TNF) α e da IL- 1β e também modula a atividade dos macrófagos.^{15; 21; 22}

3.3 Redução da quimiotaxia de leucócitos

A quimiotaxia é conhecida como um processo dinâmico através do qual há movimentação das células em resposta a gradientes químicos de moléculas de sinalização, nomeadamente, as quimiocinas, ou seja, num cenário de inflamação, é possível observar a deslocação de leucócitos até ao local lesado devido à libertação de várias substâncias químicas atraentes nesse local, como por exemplo LTB4 ou IL-8.^{23; 24}

Estudos com suplementação de óleo de peixe em indivíduos saudáveis têm demonstrado uma diminuição na quimiotaxia de monócitos e neutrófilos em relação a quimiotáticos, nomeadamente, o LTB4, péptidos bacterianos e soro humano. Foram usadas entre 3 g a 15 g de EPA + DHA por dia, apesar de outros estudos referirem que a inibição quase máxima da quimiotaxia ocorre numa dose de ingestão diária de 1,3 g EPA + DHA. Os mecanismos através dos quais os AG ω -3 provocam uma diminuição da quimiotaxia de leucócitos não se encontram totalmente esclarecidos. Porém, pensa-se estarem relacionados com uma expressão diminuída dos recetores dos quimiotáticos ou até mesmo da sua produção.²³

Numa outra investigação, estudou-se a intervenção de uma preparação de óleo de peixe no recrutamento leucocitário na cavidade articular de ratos com artrite. Foram, então, observadas alterações na ação das moléculas quimiotáticas que, neste caso, correspondiam à fMLP (N-formilmetionina-leucil-fenilalanina) e LTB4, num ensaio realizado *in vitro* apenas com óleo de peixe. Várias vias de sinalização relacionadas com a transdução do sinal para a expressão de genes envolvidos na produção e/ou libertação de citocinas (como TNF e IL- 1β) e prostanóides são ativadas pela fMLP, contribuindo para a quimiotaxia de leucócitos. O LTB4 contribui também neste processo, já que induz a libertação de enzimas lisossomais, aumentando a produção de espécies reativas de oxigénio e levando à produção de várias citocinas inflamatórias, tais como TNF, IL-1 e IL-6. Assim, a quimiotaxia de leucócitos ao local

lesado é potenciada por ambas as moléculas quimiotáticas que induzem a produção/libertação de citocinas e a manutenção de uma resposta inflamatória.²⁵

Os resultados mostraram que o óleo de peixe utilizado (3 µg/mL, 30 µg/mL, 60 µg/mL, 90 µg/mL) inibiu significativamente a migração leucocitária (em 35,6%, 29,9%, 41,8% e 35,1%, respetivamente) quando estimulado com fMLP e foram obtidos resultados semelhantes aquando da utilização do LTB₄. Foi então concluído que o óleo de peixe inibe significativamente a migração de leucócitos *in vitro* e, juntamente com os resultados obtidos em estudos anteriores recorrendo a testes de quimiotaxia, reduz a migração leucocitária em humanos. O tratamento de leucócitos polimorfonucleares com EPA e DHA reduz a expressão dos recetores de fMLP e LTB₄.²⁵

3.4 Redução da expressão da molécula de adesão e da interação leucócito-endotélio

Na superfície dos leucócitos e células endoteliais encontram-se proteínas que promovem a interação entre as diferentes células, as chamadas moléculas de adesão, que incluem a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), a molécula de adesão a células vasculares 1 (VCAM-1) e a selectina E. O aumento da expressão e/ou regulação destas moléculas, juntamente com mediadores químicos da inflamação, possibilitam a ligação dos leucócitos à parede dos vasos sanguíneos e subsequente diapedese (passo essencial em várias doenças inflamatórias crónicas), permitindo que os leucócitos abandonem a corrente sanguínea com o objetivo de atingir o local onde está a decorrer a atividade inflamatória.^{13; 26;}

²⁷ O aumento da expressão destas moléculas de adesão está associado a condições e estímulos inflamatórios, sendo que, em vários modelos animais, a utilização de anticorpos ou do *knockout* genético no bloqueio de moléculas de adesão possibilitou a redução ou prevenção do estado patológico.¹³

A diminuição da expressão de moléculas de adesão na forma de RNA mensageiro (mRNA), de proteínas ou até na superfície celular, resultou de ensaios *in vitro* que estudaram o tratamento de células endoteliais com EPA e/ou DHA. Ensaios que observaram a adesão de monócitos e outros leucócitos às células endoteliais notaram, mais frequentemente, uma diminuição da sua adesão e migração, sendo que o EPA e o DHA podem exercer efeitos distintos. Já estudos efetuados no plasma e no soro humano que procuravam avaliar formas solúveis das moléculas de adesão mostraram-se pouco claros, uma vez que foram relatadas reduções, ausências de alterações ou até mesmo aumentos nos níveis destes marcadores.

Outros estudos demonstraram uma redução da expressão das VCAM-I após a alimentação de roedores com EPA e DHA, em conjunto ou individualmente, e houve quem ainda testasse o poder do SDA nesta temática, concluindo que apesar de este também diminuir a produção e expressão da ICAM-I na superfície celular, o EPA e o DHA obtinham um melhor efeito. ^{28;}

29

Assim, ensaios pré-clínicos revelam que o EPA e o DHA podem diminuir a expressão de importantes moléculas de adesão, estando diretamente relacionados com a redução da interação e adesão dos leucócitos às células endoteliais. Este conjunto de resultados sugere que os AG ω -3 consigam diminuir a infiltração de leucócitos na parede vascular, reduzindo a inflamação e permitindo uma maior estabilidade da placa aterosclerótica, resultando numa diminuição de eventos e mortalidade cardiovascular. ²⁹

3.5 Redução da produção de citocinas inflamatórias

De modo a construir um sistema imunitário eficiente com um controlo adequado e coordenação das diferentes células imunes, contamos com a secreção de citocinas, pequenas moléculas proteicas libertadas especialmente, mas não exclusivamente, por células imunes, atraindo as mesmas para o local de infeção e regulando a sua atividade e/ou supressão. ³⁰ Interferões, várias ILs, TNF, quimiocinas e linfocinas são exemplos de citocinas que atuam através de recetores específicos de forma a controlar a atividade dos mesmos ou de outras células. Uma dada citocina pode ser secretada por mais do que um tipo de células visto que podem ser produzidas por diversas, tais como: monócitos, macrófagos, linfócitos B e T, mastócitos, células endoteliais, fibroblastos e adipócitos. As citocinas encontram-se associadas a doenças de carácter inflamatório, sendo os níveis elevados de TNF, IL-1 β , IL-6 e IL-8 associados a inúmeros processos inflamatórios. ^{13; 14}

Em estudos realizados em adolescentes obesos, a suplementação com AG ω -3 reduziu os níveis de citocinas pro-inflamatórias, nomeadamente, TNF, IL-1 β e IL-6, bem como de linfócitos e monócitos, melhorou a função vascular e reduziu a inflamação nos pacientes envolvidos. Já em adultos obesos dislipidémicos, uma dose de 1,8 g/dia de EPA num período de 3 meses, aumentou significativamente os níveis séricos da citocina anti-inflamatória IL-10 e a sua expressão em monócitos do sangue periférico, comparativamente ao grupo controlo. ³¹ O aumento da ingestão diária de AG ω -3 através de suplementação com óleo de peixe resultou numa diminuição da síntese de TNF e IL-1 β por macrófagos, em estudos ex vivo com

ratinhos. Em adultos saudáveis, o aumento da ingestão de AG ω -3 tem sido associado à supressão da síntese de IL-1 e TNF por monócitos estimulados por endotoxinas.³²

Foi sugerido que, em algumas doenças, os macrófagos são as células responsáveis pela modulação inflamatória dos AG ω -3, pelo que têm sido realizadas, até à data, numerosas investigações acerca dos efeitos destes últimos na produção de citocinas e quimiocinas pelos macrófagos, bem como do mecanismo regulatório responsável. Assim, foram quantificados níveis de mRNA relacionados com a inflamação em monócitos derivados de macrófagos humanos estimulados com lipopolissacárido bacteriano (LPS), onde 25% dos transcritos foram atenuados pelo pré-tratamento com DHA.^{30; 33} Também foi demonstrada uma regulação negativa da expressão genética de citocinas induzidas por LPS em linhas celulares de macrófagos.³⁰

O tempo de adição dos AG ω -3 parece também ser um fator determinante, uma vez que Allam-Ndoul et al. mostraram alcançar uma regulação negativa da expressão de mRNA dos genes IL-6, IL-1 β e TNF mais eficaz após o estímulo de LPS no caso do EPA, mas com o DHA foi mais eficaz ainda durante a estimulação. De forma semelhante, o tempo e as condições de incubação, as concentrações e rácio de AG ω -3 adicionados, e o estado e ambiente da inflamação podem conduzir à obtenção de diferentes resultados.^{30; 34}

3.6 Diminuição da reatividade das células T

Aos linfócitos derivados do timo é dado o nome de células T, um grupo heterogéneo de células com diferentes propriedades imunológicas que reconhecem antígenos através do recetor das células T. Consoante a molécula expressa na sua superfície, as células T podem ser classificadas como células T CD4⁺ ou CD8⁺, tendo diferentes propriedades e funções. As células T podem ainda ser classificadas como células T *Helper* (CTh), que regulam o funcionamento das restantes células imunes, ou células T citotóxicas, que destroem células infetadas por vírus. Foram apresentadas, mais tarde, as células T *Helper* 17 (CTh17) e as células T reguladoras (CTreg), que, através da secreção de IL-10 e do fator de transformação do crescimento beta (TGF- β), suprimem a ativação de várias células, tais como CTh CD4⁺, células T CD8⁺, células B, macrófagos, entre outros.^{13; 30}

Múltiplos estudos *in vitro* e em modelos animais revelaram que uma dieta contendo AG ω -3 proporcionou uma supressão de funções das células T e que a suplementação com os mesmos revelou efeitos benéficos em patologias severas mediadas por células T, tais como a

hepatite autoimune e asma, sendo que os efeitos modulados pelos AG ω -3 diferem consoante o subgrupo de células T.³⁵

No que toca a células T CD4+, metabolitos provenientes dos AG ω -3, como os SPMs, mostraram reduzir a secreção de IFN- γ , IL-17 e IL-2 por estas células, e a secreção de TNF- α , IFN- γ , e IL-2 por células T CD8+ humanas ativadas, sem provocar nenhuma alteração na viabilidade ou proliferação das células T.³⁰ Estudos que recorreram a células Jurkat demonstraram que os AG ω -3 deslocaram proteínas sinalizadoras, necessárias à ativação das células T. Um outro estudo em células T CD4+ isoladas de ratinhos, sujeitos a uma dieta enriquecida com EPA, revelou um aumento da expressão de CTLA-4 (regulador negativo da ativação de células T) na superfície das células T. É reconhecido, então, o efeito supressor dos AG ω -3 na sinalização de ativação das células T CD4+, na secreção de IL-2 e na linfoproliferação.³⁶

As CTreg desempenham um importante papel em várias doenças imunes devido às suas propriedades imuno-reguladoras. Os AG ω -3 adquiridos da dieta promovem, em ratinhos, a acumulação e proliferação destas células no fígado, baço e tecido adiposo. Em células *in vitro* isoladas de ratinho, tanto o EPA como o DHA promoveram a proliferação de células CD4+ e CD25+ em CTreg. Foi descoberto que, *in vivo*, a diferenciação de células T em CTreg é amplificada pelo aumento de AG ω -3 mediados por macrófagos M2. Desta forma, em modelos de ratinho, a promoção da diferenciação de células T CD4+ em CTreg pelos AG ω -3 foi empregada com sucesso na redução da gravidade de doenças como a artrite e dermatite atópica.^{30; 37}

O tratamento de células T CD4+ isoladas de sangue humano com anti-TNF- α , *in vitro*, induz a sua diferenciação em CTh17 e este acontecimento é atenuado pela adição de EPA às células. Várias pesquisas em múltiplos modelos animais provaram que os AG ω -3 diminuíam a ativação e diferenciação de CTh17. De forma semelhante, a diferenciação de células CD4+ em CTh17 é reduzida por mediadores lipídicos de AG ω -3 em células humanas e em modelos de ratinho, *in vivo*.³⁰ Uma vez que a IL-17, produzida principalmente pela CTh17, provoca inflamação dos tecidos e erosão óssea, conduzindo à destruição das articulações, e as CTreg regulam negativamente certas respostas imunes, é de elevada importância o equilíbrio entre estas células, motivo pelo qual os AG ω -3 parecem ter efeitos benéficos em patologias como a artrite reumatoide.³⁷

4. Mecanismos subjacentes às ações anti-inflamatórias dos ácidos gordos ômega-3

4.1 Alteração da composição dos ácidos gordos dos fosfolípidos da membrana celular

Tal como já foi referido anteriormente, os fosfolípidos das células envolvidas na inflamação geralmente contêm uma maior quantidade de ARA e bastante menor de EPA e DHA. No entanto, a adição de óleo de peixe na dieta experimental de animais ou humanos saudáveis voluntários resultou numa acumulação de EPA e DHA nessas células, provocando uma diminuição da abundância do ARA.^{23; 38} A acumulação de EPA e de DHA ocorre num formato dose-resposta e estudos tempo-decurso reportaram, em seres humanos, a incorporação quase máxima destes ao fim de algumas semanas.³⁹ A substituição do ARA por EPA e DHA na membrana das células pode modificar a reação das células imunitárias a um estímulo inflamatório através da alteração do perfil metabólico para um perfil menos inflamatório ou até mesmo anti-inflamatório.⁴⁰

O EPA e o DHA são AG com várias insaturações, o que origina a desorganização da membrana, ou seja, o aumento da sua fluidez. A incorporação de PUFAs na membrana fosfolipídica apresenta possíveis efeitos imunomoduladores ao alterar a arquitetura da membrana e a sua função proteica, afetando a sinalização mediada pela membrana, a formação de lípidos bioativos, a ativação de genes, o tráfico de proteínas e a secreção de citocinas. Também as respostas imunes (inata e adquirida) podem ser alteradas, incluindo a maturação de células dendríticas, função de macrófagos e a polarização e ativação de células B e T.^{40; 41}

Outro cenário onde os AG ω -3 provocam alterações nos fosfolípidos da membrana prende-se com as chamadas jangadas lipídicas (*lipid rafts*). Estas são estruturas em certas regiões da membrana, formadas pela movimentação de recetores, proteínas acessórias e enzimas, parecendo atuar como uma plataforma de sinalização ao permitir a aproximação e co-localização de vários componentes de sinalização, facilitando a sua comunicação. Esta movimentação ocorre em resposta à ativação celular e é essencial para uma apropriada transdução para o citosol e núcleo dos sinais intracelulares resultantes. As regiões onde se encontram as *lipid rafts* são mais ordenadas e menos fluidas uma vez que possuem uma composição estrutural distinta, rica em esfingolípidos e colesterol, e as suas cadeias laterais apresentam muitos AG saturados, ao contrário das restantes regiões da membrana.^{23; 39; 42}

A importância das *rafts* tem sido demonstrada na ativação de linfócitos T e pesquisas recentes sugerem que o mecanismo utilizado pelos AG ω -3 possa passar pela rutura das *lipid*

rafts. A incorporação de AG ω -3 na membrana de células T CD4+ induziu alterações no domínio organizacional da membrana, tanto em células humanas como de roedores. Uma vez que as *lipid rafts* são importantes na ativação de células T CD4+, pensa-se que este possa ser o mecanismo subjacente aos efeitos produzidos pelos AG ω -3 na diminuição da ativação e reatividade de células T e outras células imunes. Os estudos em culturas celulares demonstraram que a exposição a EPA modificou a formação de *rafts* em células T de forma prejudicial aos seus mecanismos de sinalização intracelular. Os estudos de alimentação em ratinhos com AG ω -3 confirmaram modificações na estrutura e funções das *rafts* associadas a uma resposta alterada das células T. Assim, pensa-se que o efeito dos AG ω -3 nas células T envolva uma transformação da estrutura química das *lipid rafts* ao ponto de alterar o seu funcionamento. ^{23; 30; 39; 43}

4.2 Sinalização inflamatória mediada pelo NF- κ B

Outro mecanismo pelo qual os AG ω -3 exercem os seus efeitos anti-inflamatórios encontra-se relacionado com a modulação da ativação génica. A ativação da maior parte dos genes envolvidos na produção de mediadores pro-inflamatórios é controlada pelo NF- κ B, um fator de transcrição presente em quase todas as células. ⁴⁴ O NF- κ B é o principal fator de transcrição envolvido na regulação positiva de citocinas inflamatórias, moléculas de adesão e genes da COX-2 que se localiza no citosol quando está inativo. Para a sua ativação, uma cascata de sinalização é desencadeada por um estímulo inflamatório extracelular, tal como a ligação do LPS ao recetor do tipo Toll (TLR) 4, envolvendo a fosforilação da subunidade inibitória do NF- κ B (I κ B), que se dissocia, permitindo a translocação do restante NF- κ B para o núcleo. Aqui, este vai ligar-se a vários elementos de resposta e regular positivamente a expressão de genes inflamatórios. ^{5; 13; 15; 23}

Tal como foi descrito anteriormente, o EPA e o DHA diminuem a expressão de moléculas de adesão, a produção de citocinas inflamatórias e os metabolitos da COX-2, sendo que o impacto no sistema NF- κ B poderia ser uma explicação para estes efeitos. Assim, em monócitos humanos, o EPA ou o óleo de peixe diminuíram a ativação de NF- κ B induzida por LPS, a qual foi associada à diminuição da fosforilação do I κ B. De forma semelhante, o DHA reduziu a ativação do NF- κ B em resposta ao LPS em culturas de macrófagos e células dendríticas, que envolveu, também, a diminuição da fosforilação do I κ B. Em ambos os casos, verificou-se uma redução da produção de citocinas pro-inflamatórias. ^{15; 45}

O gene de resposta primária de diferenciação mielóide 88 (MyD88) é uma proteína associada à membrana celular que é utilizada pelo TLR4 nas fases iniciais da cascata de sinalização e, posteriormente, ativa o NF-κB. Sugere-se que o DHA atue a montante do MyD88, já que a inibição da expressão da COX-2 pelo DHA em macrófagos portadores do TLR4 ativo não ocorreu em macrófagos não portadores do MyD88 ativo. Sabe-se que em células inflamatórias expostas a endotoxinas, o TLR4, o MyD88 e outras proteínas sinalizadoras associam-se às *lipid rafts* e revelou-se que a exposição de macrófagos a DHA inibiu a capacidade do LPS promover o recrutamento das proteínas de sinalização para as *rafts*. Assim, o efeito do DHA na sinalização inflamatória iniciada pelo TLR4 e que afeta o NFκB aparenta estar ligado à sua capacidade de interromper a formação das *lipid rafts* na membrana das células inflamatórias. ^{13; 15; 46}

Por fim, um estudo sobre a influência dos AG ω-3 na leucemia linfocítica crônica em estados precoces demonstrou que estas células apresentavam uma maior atividade do NF-κB. Em pacientes com níveis iniciais de NF-κB mais elevados, a sua atividade foi diminuída pelos AG ω-3 numa proporção de dose-resposta. O consumo dos AG ω-3 provocou o aumento dos seus níveis no plasma, diminuindo os de AG ω-6, suprimiu a ativação do NF-κB até atingirem níveis normais e aumentou a quimiossensibilidade de linfócitos malignos à doxorrubicina, *in vitro*. ⁴⁷ Já em estudos relacionados com a anemia falciforme, os AG ω-3 aparentam auxiliar na terapêutica ao amenizar a inflamação e a adesão de células sanguíneas. Os estudos experimentais e ensaios clínicos mostraram uma inibição da expressão gênica de NF-κB associada a uma reduzida adesão de leucócitos e a um melhor fluxo sanguíneo microvascular. ⁴⁸

4.3 Fator de transcrição anti-inflamatório PPAR-γ

O recetor ativado por proliferadores de peroxissoma tipo gama (PPAR-γ) é um fator de transcrição que atua de uma forma anti-inflamatória e que, ao contrário de outros recetores nucleares que possuem um ligando específico, apresenta vários ligandos naturais. ^{5;} ⁴⁹ Eicosanóides e PUFAs, como o DHA, são ligandos endógenos do PPAR-γ, pelo que se pensa que alguns dos seus efeitos anti-inflamatórios sejam mediados pela ativação do PPAR-γ. Desta forma, num estudo com células dendríticas tratadas com DHA verificou-se, além de uma diminuição da produção de citocinas inflamatórias como IL-6 e TNF-α, um aumento dos níveis de PPAR-γ. ⁴⁵

Numa investigação com vista a averiguar a influência do PPAR- γ nos efeitos mediados pelo DHA, demonstrou-se que o DHA induzia a atividade eferocítica de macrófagos por meio da sua polarização, sendo estes efeitos mediados pela ativação do PPAR- γ . De modo a comprovar a referida observação, descobriu-se que o efeito estimulador da eferocitose do DHA foi abolido quando ocorreu *knockout* de PPAR- γ em macrófagos. Para averiguar o efeito do DHA na ativação do PPAR- γ , o tratamento dos mesmos com DHA revelou níveis mais elevados de mRNA de PPAR- γ , bem como da sua translocação nuclear.⁵⁰

Outros mecanismos através dos quais o PPAR- γ pode reprimir genes pro-inflamatórios é inibindo a via de sinalização do NF- κ B ou através da interação com o NF- κ B p65, facilitando a sua exportação nuclear como resposta a um estímulo bacterial e inibindo a ativação do NF- κ B. A inibição destas vias de sinalização levam a uma redução da produção de citocinas, da VCAM-1 e da proliferação celular.^{51; 52}

4.4 Recetor acoplado à proteína G - GPR120

A família dos GPR caracteriza-se pelo seu importante papel de moléculas sinalizadoras em várias funções celulares. Acredita-se que os AG ω -3 possam ativar o GPR120, funcionando como recetor e/ou sensor. Os elevados níveis de GPR120 encontrados em adipócitos e macrófagos sugerem que este recetor possa desempenhar um papel relevante nestas células. Num estudo onde foi estimulado o GPR120 com AG ω -3 e um agonista sintético, de modo a averiguar se a sua ativação levaria à diminuição de respostas inflamatórias mediadas por LPS e TNF- α , foi demonstrado que o EPA e o DHA proporcionaram potentes efeitos anti-inflamatórios através do GPR120.⁵³

Noutro estudo constatou-se, ainda, que o DHA inibiu a resposta inflamatória provocada pela privação de oxigénio e glicose, ao contrário do que acontece na presença de um *knockdown* de GPR120, onde existe uma exacerbação da inflamação e são eliminados os efeitos anti-inflamatórios do DHA. Conclui-se, assim, que o GPR120 atua como recetor do DHA, conferindo uma proteção contra uma lesão cerebral isquémica através da inibição de resposta inflamatória.⁵⁴

De forma semelhante, uma dieta contendo AG ω -3 mostrou diminuir o crescimento de um tumor na próstata, além do número e função de macrófagos derivados dos tecidos e medula óssea. Todavia, estes efeitos foram revertidos em ratinhos com *knockout* GPR120. ⁵⁵ O GPR120 atua, também, pela inibição da sinalização de NF- κ B induzida por LPS, após a sua ligação ao TLR4 em macrófagos e adipócitos. ⁵⁶

Pode observar-se, na Figura 2, uma representação das principais ações dos AG ω -3 e, no Anexo I, uma tabela resumo onde se encontram os efeitos anti-inflamatórios dos AG ω -3 associados ao mecanismo de ação utilizado.

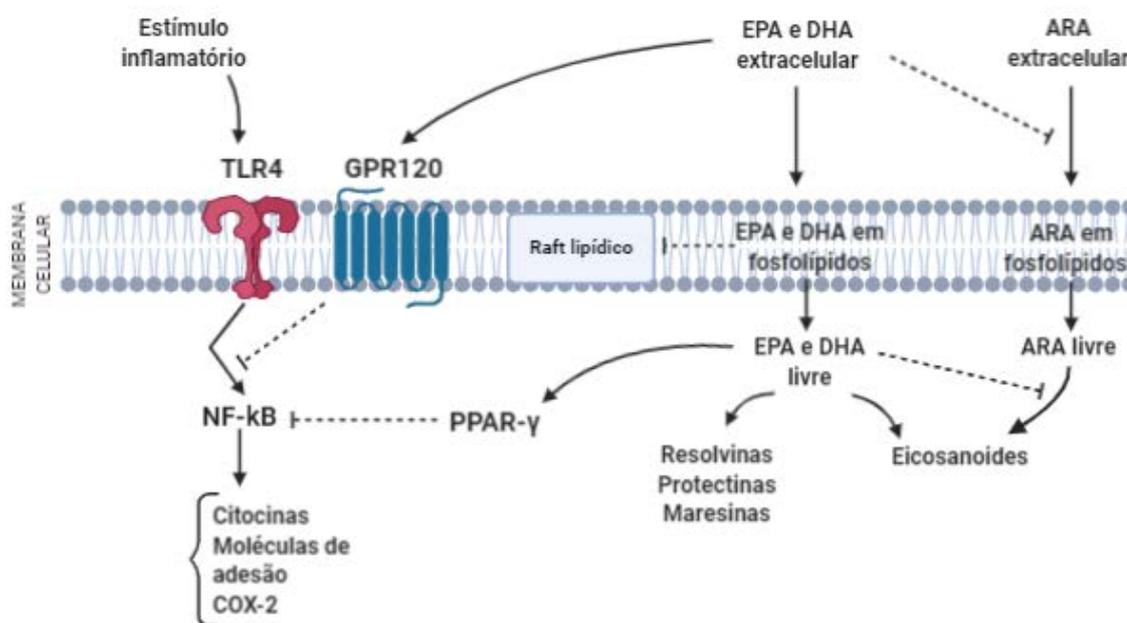


Figura 2 - Principais ações e interações dos AG ω -3.
Adaptado de CALDER, Philip C (2013) ²³

5. Benefícios na saúde

5.1 Obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares

A obesidade é um distúrbio metabólico que pode conduzir a várias doenças crônicas, tais como diabetes do tipo 2, hipertensão, dislipidémias e doença coronária cardíaca. Um estudo com base na suplementação de PUFA ω -3, durante 4 semanas em indivíduos obesos, demonstrou um aumento da concentração de leptina no plasma (hormona que controla o

apetite reduzindo a ingestão de alimentos e que acelera o gasto de energia), embora não estatisticamente significativo, bem como a sensação de saciedade e diminuição da ingestão calórica ao longo do período experimental. ⁵⁷ Pelo contrário, outro estudo com suplementação de uma mistura de AG ω -3 e ω -6 reportou um aumento de apetite, pelo que as divergências na população, duração e doses de estudo podem justificar estes resultados. ⁵⁸ Uma nova e crescente quantidade de dados sugerem que os AG ω -3 possam também interferir na modulação de peso associada a fatores genéticos, testado com sucesso em 3 coortes prospectivas em caucasianos. ⁵⁹

O aumento do consumo de AG ω -3 tem estado associado a uma diminuição do risco de doença cardiovascular em estudos observacionais, o qual, contudo, ainda não foi confirmado com estudos randomizados. ⁶⁰ Em indivíduos com elevados estados inflamatórios, a suplementação com cápsulas de AG ω -3 confirmou a diminuição dos triglicerídeos ao fim de 4 semanas e uma melhoria na sensibilidade à insulina, ao fim de 12 semanas. Esta diferença de resultados em função do tempo sugere que estes efeitos produzidos pelos AG ω -3 apresentem mecanismos independentes. Estes benefícios podem refletir o impacto dos AG ω -3 em mecanismos como a alteração da composição da membrana, a redução nas concentrações de triglicerídeos circulantes e/ou armazenados e efeitos na sinalização dos recetores de insulina ou do PPAR- γ . ⁶¹ Em pacientes com hipertrigliceridemia grave, a suplementação com AG ω -3 entre 2 g a 4 g por dia provocou uma redução significativa nos níveis de triglicéridos e no colesterol não HDL. ⁶²

Assim, certos estudos apontam os efeitos cardioprotetores dos AG ω -3 em pacientes de alto risco com dislipidemia, esperando também efeitos benéficos em doentes com diabetes tipo 2. ⁶³ Contudo, estudos randomizados sobre a suplementação com estes alimentos não demonstraram benefícios cardiovasculares significativos. Em pacientes com diabetes mas sem evidência de doença cardiovascular no início do estudo, não foram encontradas diferenças significativas na incidência de eventos vasculares graves entre o grupo de controlo e o grupo que recebeu os AG ω -3. ⁶⁰ Identicamente, uma dose de 1 g por dia de AG ω -3 não preveniu a morte ou o resultado cardiovascular em doentes que apresentavam alto risco de diabetes e eventos cardiovasculares, comparativamente com o grupo placebo. ⁶⁴

5.2 Desenvolvimento cerebral/ Saúde Mental

Atualmente, as hipóteses farmacológicas para a Doença de Alzheimer (tipo mais comum de demência) são limitadas, dependem dos indivíduos e são associadas a vários efeitos

secundários adversos. Existe uma concentração substancial de DHA no cérebro que forma um componente estrutural dentro do tecido neural. Um elevado consumo de AG ω -3 está associado a uma melhor performance cognitiva e reduzido risco de demência. Num estudo onde se agrupa carotenoides de xantofila e AG ω -3, de modo a manter a função e qualidade de vida de doentes com Alzheimer, foram obtidos resultados bastante positivos no grupo de intervenção após 18 meses de suplementação (resultados que não foram obtidos na utilização exclusiva dos carotenoides de xantofila).⁶⁵ Em modelos roedores de Alzheimer, injetados com uma infusão de amiloide beta, o DHA protegeu o comprometimento da sua memória, aumentando o conteúdo de DHA nos fosfolípidos da membrana nas regiões cortico-hipocampal. Em culturas celulares, o DHA reduziu também a toxicidade induzida por amiloides.⁶⁶

Nos países ocidentais, a ingestão de alimentos ricos em AG ω -3 tem diminuído significativamente, coincidindo com o aumento dos distúrbios do humor.⁶⁷ Numerosos estudos têm vindo a ser feitos e verificou-se que a suplementação com AG ω -3 melhorou sintomas de depressão, ansiedade, distúrbios do sono, intolerância à incerteza e ajudou na regulação das emoções, em comparação com o grupo controlo.⁶⁸ Também a sua intervenção foi testada em casos de esquizofrenia, devido à sua deficiência na membrana celular das células cerebrais. Nesta situação, os AG ω -3 mostraram um efeito benéfico juntamente com os antipsicóticos convencionais, diminuindo os sintomas esquizofrénicos nos pacientes, sendo que a sua inclusão na terapêutica poderia reduzir efeitos secundários e originar uma possível diminuição da dose do antipsicótico.⁶⁹

5.3 Asma

A asma é uma doença imune associada à inflamação, hiperresponsividade das vias aéreas e obstrução do fluxo aéreo. Há um aumento da produção de citocinas e quimiocinas como TNF, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, e também uma maior libertação de eicosanóides derivados do ARA, tais como PGs e LTs (LTC4, LTD4 e LTE4), reconhecidos pelo seu poder vasoconstritor das vias aéreas humanas. Ao ser metabolizado o EPA ao invés do ARA, seriam produzidos mediadores com menor poder inflamatório, sendo um possível mecanismo para melhorar o estado inflamatório dos indivíduos asmáticos.⁷⁰

Foi realizado um estudo com crianças asmáticas para averiguar a eficácia de uma dieta mediterrânica suplementada com alto teor em AG ω -3. Os resultados revelaram que a ingestão de duas refeições de peixes gordos por semana levaram à diminuição da inflamação

brônquica. Não foram encontradas diferenças significativas na espirometria, no controlo da asma e na qualidade de vida, no entanto, as crianças poderiam ter a asma controlada e um funcionamento pulmonar normal, explicando estes resultados. Numa meta-análise recente, a ingestão de peixe pelo menos uma vez por semana apresentou-se benéfica em sintomas asmáticos como a pieira, levando a concluir que estas dietas podem constituir uma estratégia não farmacológica para combater a inflamação das vias aéreas.⁷¹

No entanto, nem todos os estudos obtêm os mesmos resultados. A suplementação com AG ω -3 durante 3 semanas em indivíduos com asma leve a moderada não mostrou melhorias na hiperresponsividade brônquica, nos sintomas e na qualidade de vida dos doentes.⁷² Num outro estudo com doentes asmáticos obesos, apesar da suplementação com AG ω -3 ter aumentado a proporção de AG ω -3 em relação aos ω -6 em granulócitos e monócitos, não foram constatadas melhorias no controlo da asma ou dos seus sintomas.⁷³

5.4 Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença autoimune bastante comum caracterizada pelas alterações patológicas no revestimento das articulações, dor e inchaço devido à infiltração de macrófagos, células B, CTh CD4+, e aumento da produção de PGE2, TNF, IL-1 e outras citocinas que promovem uma inflamação crónica. Em pacientes com artrite reumatoide, a suplementação com AG ω -3 resultou numa maior incorporação de PUFAs nos fosfolípidos do plasma, melhorando significativamente variáveis clínicas, gravidade da dor, o número de articulações inchadas e dolorosas e parâmetros de atividade da doença.⁷⁴

Foram comparados dois grupos de doentes diagnosticados recentemente com artrite reumatoide, onde um era tratado com a terapêutica habitual de moduladores reumáticos juntamente com suplementação de AG ω -3 e o outro com moduladores reumáticos e placebo. Observou-se, no fim da décima segunda semana no grupo que recebeu a suplementação de AG ω -3, uma melhoria notável de 7 variáveis clínicas, da rigidez matinal das articulações, da gravidade da dor, do número de articulações inchadas, da avaliação geral do estado do doente pelo médico e da diminuição da necessidade de medicação analgésica.⁷⁵ Já em doentes coreanos, a suplementação de AG ω -3 não alterou os parâmetros clínicos da artrite reumatoide, contudo, diminuiu a concentração de LTB4 e a necessidade de AINEs em doentes com mais de 55 kg.⁷⁶

Estes efeitos benéficos dos AG ω -3 na artrite reumatoide podem surgir do facto do EPA e do DHA inibirem a produção de mediadores lipídicos pró-inflamatórios, PGE2, LTB4,

TNF- α e IL-1 β , cujas ações abrangem os mesmos alvos moleculares dos AINEs e dos bloqueadores do TNF- α . Adicionalmente, o EPA e o DHA dão origem a resolvinas de série E e D que, como foi referido anteriormente, são potentes mediadores pro-resolutivos e anti-inflamatórios.⁷⁷

6. Conclusões e perspectivas futuras

A produção excessiva de mediadores inflamatórios e a inflamação resultante são responsáveis por várias condições de mal-estar e diversas patologias crónicas, tais como a asma e a artrite reumatoide. Este tipo de doenças caracterizam-se por uma exacerbação da resposta inflamatória, pelo que, ao reduzir os mediadores e/ou mecanismos responsáveis pela inflamação, será de esperar uma atenuação dos sintomas e do estado patológico existente.

Os efeitos anti-inflamatórios dos AG ω -3 encontram-se bem documentados já que têm sido alvo de numerosos estudos. Os artigos mencionados ao longo desta monografia (bem como muitos outros) apontam para uma diminuição da produção de citocinas inflamatórias, da expressão de moléculas de adesão, da interação leucócito-endotélio e da quimiotaxia de leucócitos; da produção de eicosanóides com um menor poder inflamatório do que os derivados de ARA e de mediadores especializados na pro-resolução; e a diminuição da reatividade das células T.

Porém, os mecanismos através dos quais são exercidos estes efeitos não estão totalmente esclarecidos, prejudicando a potencial intervenção dos AG ω -3 como adjuvantes na terapêutica de certas patologias ou até a inserção de uma nova classe de anti-inflamatórios. Assim, pensa-se que alguns dos mecanismos envolvidos se baseiem na alteração da composição dos AG presentes nos fosfolípidos da membrana, na perturbação da sinalização inflamatória mediada pelo NF- κ B, na ativação do fator de transcrição anti-inflamatório PPAR- γ e do GPR120. Estes mecanismos e/ou efeitos produzidos pelos AG ω -3 têm vindo a apresentar um impacto positivo na saúde e bem-estar de indivíduos saudáveis, na presença de várias doenças como a asma, a diabetes, a artrite reumatoide, obesidade, doenças cardiovasculares e desenvolvimento cerebral, entre outras.

A existência de resultados contraditórios ou menos concordantes leva à conclusão que são necessárias mais investigações, e melhor controladas, de modo a averiguar possíveis mecanismos de ação e/ou novos efeitos dos AG ω -3. Obtendo um aprimorado conhecimento do modo de atuação dos mesmos, poderá ser desvendada a sua aplicação como adjuvante da terapêutica medicamentosa ou como medida não-farmacológica, quer por suplementação quer

por aumento da ingestão diária na dieta, possibilitando uma diminuição da dose de fármacos utilizados bem como dos seus efeitos secundários.

7. Referências Bibliográficas

1. NELSON, David L.; COX, Michael M. - **Lehninger Principles of Biochemistry 5th**. W.H. Freeman and Company (1921).
2. DONALD VOET, JUDITH G. VOET, Charlotte W. Pratt-Student Companion To Accompany Fundamentals Of Biochemistry (2012) - **Fundamentals of Biochemistry; Life At The Molecular Level**. ISBN 9781118918401.
3. SAINI, Ramesh Kumar; KEUM, Young Soo - **Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance** — A review. Life Sciences. 203:April (2018) 255–267.
4. FULLERTON, James N.; GILROY, Derek W. - **Resolution of inflammation: A new therapeutic frontier**. Nature Reviews Drug Discovery. 15:8 (2016) 551–567.
5. CALDER, Philip C. - **Fatty acids and inflammation: The cutting edge between food and pharma**. European Journal of Pharmacology. 668:SUPPL. 1 (2011) S50–S58.
6. YATES, Clara M.; CALDER, Philip C.; ED RAINGER, G. - **Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease**. Pharmacology and Therapeutics. 141:3 (2014) 272–282.
7. CHOLEWSKI, Mateusz; TOMCZYKOWA, Monika; TOMCZYK, Michał - **A comprehensive review of chemistry, sources and bioavailability of omega-3 fatty acids**. ISBN 4885748569.
8. WIKTOROWSKA-OWCZAREK, Anna; BEREZIŃSKA, Malgorzata; NOWAK, Jerzy Z. - **PUFAs: Structures, metabolism and functions**. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 24:6 (2015) 931–941.
9. BARCELÓ-COBLIJN, Gwendolyn; MURPHY, Eric J. - **Alpha-linolenic acid and its conversion to longer chain n-3 fatty acids: Benefits for human health and a role in maintaining tissue n-3 fatty acid levels**. Progress in Lipid Research. 48:6 (2009) 355–374.
10. ABEDI, Elahe; SAHARI, Mohammad Ali - **Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties**. Food Science and Nutrition. 2:5 (2014) 443–463.
11. SPRECHER, Howard - **Metabolism of highly unsaturated n-3 and n-6 fatty acids**. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids. 1486:2–3 (2000) 219–231.

12. SHAHIDI, Fereidoon; AMBIGAIPALAN, Priyatharini - **Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits**. Annual Review of Food Science and Technology. 9:1 (2018) 345–381.
13. CALDER, Philip C. - **Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance**. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids. 1851:4 (2015) 469–484.
14. CALDER, P. C. *et al.* - **A Consideration of Biomarkers to be Used for Evaluation of Inflammation in Human Nutritional Studies**. British Journal of Nutrition. 109:SUPPL. S1 (2013).
15. CALDER, Philip C. - **Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: From molecules to man**. Biochemical Society Transactions. 45:5 (2017) 1105–1115.
16. WADA, Masayuki *et al.* - **Enzymes and receptors of prostaglandin pathways with arachidonic acid-derived versus eicosapentaenoic acid-derived substrates and products**. Journal of Biological Chemistry. 282:31 (2007) 22254–22266.
17. DENNIS, Edward A.; NORRIS, Paul C. - **Eicosanoid storm in infection and inflammation**. Nature Reviews Immunology. 15:8 (2015) 511–523.
18. MUKHERJEE, Pranab K. *et al.* - **Neuroprotectin D1: A docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress**. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 101:22 (2004) 8491–8496.
19. ISHIHARA, Tomoaki; YOSHIDA, Mio; ARITA, Makoto - **Omega-3 fatty acid-derived mediators that control inflammation and tissue homeostasis**. International Immunology. 31:9 (2019) 559–567.
20. GILLIGAN, Molly M. *et al.* - **Aspirin-triggered proresolving mediators stimulate resolution in cancer**. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 116:13 (2019) 6292–6297.
21. WEYLANDT, Karsten H. - **Docosapentaenoic acid derived metabolites and mediators – The new world of lipid mediator medicine in a nutshell**. European Journal of Pharmacology. 785:2016) 108–115.
22. SERHAN, Charles N. *et al.* - **Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome**. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids. 1851:4 (2015) 397–413.

23. CALDER, Philip C. - **Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology?** *British Journal of Clinical Pharmacology*. 75:3 (2013) 645–662.
24. WU, Xiaojie *et al.* - **Exploring inflammatory disease drug effects on neutrophil function.** *Analyst*. 139:16 (2014) 4056–4063.
25. ESTEVÃO-SILVA, Camila Fernanda *et al.* - **Fish Oil and Adjuvant-Induced Arthritis: Inhibitory Effect on Leukocyte Recruitment.** *Inflammation*. 39:1 (2016) 320–326.
26. LEY, Klaus *et al.* - **Getting to the site of inflammation: The leukocyte adhesion cascade updated.** *Nature Reviews Immunology*. 7:9 (2007) 678–689.
27. RANGEL-HUERTA, Oscar D. *et al.* - **Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: A systematic review of randomised clinical trials.** *British Journal of Nutrition*. 107:SUPPL. 2 (2012).
28. BAKER, Ella J. *et al.* - **Comparative anti-inflammatory effects of plant- and marine-derived omega-3 fatty acids explored in an endothelial cell line.** *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 1865:6 (2020) 158662.
29. BAKER, Ella J. *et al.* - **Omega-3 fatty acids and leukocyte-endothelium adhesion: Novel anti-atherosclerotic actions.** *Molecular Aspects of Medicine*. 64:July (2018) 169–181.
30. GUTIÉRREZ, Saray; SVAHN, Sara L.; JOHANSSON, Maria E. - **Effects of omega-3 fatty acids on immune cells.** *International Journal of Molecular Sciences*. 20:20 (2019).
31. BOROW, Kenneth M.; NELSON, John R.; MASON, R. Preston - **Biologic plausibility, cellular effects, and molecular mechanisms of eicosapentaenoic acid (EPA) in atherosclerosis.** *Atherosclerosis*. 242:1 (2015) 357–366.
32. AKBAR, Umair *et al.* - **Omega-3 fatty acids in rheumatic diseases a critical review.** *Journal of Clinical Rheumatology*. 23:6 (2017) 330–339.
33. MILDENBERGER, Jennifer *et al.* - **N-3 PUFAs induce inflammatory tolerance by formation of KEAPI-containing SQSTM1/p62-bodies and activation of NFE2L2.** *Autophagy*. 13:10 (2017) 1664–1678.
34. ALLAM-NDOUL, B. *et al.* - **Effect of different concentrations of omega-3 fatty acids on stimulated THP-1 macrophages.** *Genes and Nutrition*. 12:1 (2017) 1–8.
35. LI, Yanli *et al.* - **Endogenous n-3 polyunsaturated fatty acids attenuate T cell-**

- mediated hepatitis via autophagy activation. *Frontiers in Immunology*. 7:SEP (2016) 1–12.
36. HOU, Tim Y.; MCMURRAY, David N.; CHAPKIN, Robert S. - **Omega-3 fatty acids, lipid rafts, and T cell signaling**. *European Journal of Pharmacology*. 785:2016) 2–9.
37. KIM, Ji Young *et al.* - **N-3 polyunsaturated fatty acids restore Th17 and Treg balance in collagen antibody-induced arthritis**. *PLoS ONE*. 13:3 (2018) 1–14.
38. MESA, Maria Dolores *et al.* - **Effects of oils rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on the oxidizability and thrombogenicity of low-density lipoprotein**. *Atherosclerosis*. 175:2 (2004) 333–343.
39. CALDER, Philip C. - **N-3 Fatty acids, inflammation and immunity: New mechanisms to explain old actions**. *Proceedings of the Nutrition Society*. 72:3 (2013) 326–336.
40. DARWESH, Ahmed M. *et al.* - **Insights into the cardioprotective properties of n-3 PUFAs against ischemic heart disease via modulation of the innate immune system**. *Chemico-Biological Interactions*. 308:May (2019) 20–44.
41. CALDER, P. C. - **Very long-chain n-3 fatty acids and human health: Fact, fiction and the future**. *Proceedings of the Nutrition Society*. 77:1 (2018) 52–72.
42. PIKE, Linda J. - **Lipid rafts: Bringing order to chaos**. *Journal of Lipid Research*. 44:4 (2003) 655–667.
43. STULNIG, Thomas M. *et al.* - **Polyunsaturated Eicosapentaenoic Acid Displaces Proteins from Membrane Rafts by Altering Raft Lipid Composition**. *Journal of Biological Chemistry*. 276:40 (2001) 37335–37340.
44. WU, Dayong *et al.* - **Nutritional modulation of immune function: Analysis of evidence, mechanisms, and clinical relevance**. *Frontiers in Immunology*. 10:JAN (2019) 1–19.
45. KONG, Weimin *et al.* - **Docosahexaenoic acid prevents dendritic cell maturation and in vitro and in vivo expression of the IL-12 cytokine family**. *Lipids in Health and Disease*. 9:2010) 1–10.
46. WONG, Scott W. *et al.* - **Fatty acids modulate toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment into lipid rafts in a reactive oxygen species-dependent manner**. *Journal of Biological Chemistry*. 284:40 (2009) 27384–27392.

47. FAHRMANN, Johannes F. *et al.* - **Inhibition of nuclear factor kappa B activation in early-stage chronic lymphocytic leukemia by omega-3 fatty acids.** *Cancer Investigation.* 31:1 (2013) 24–38.
48. DAAK, Ahmed A. *et al.* - **Omega 3 (n-3) fatty acids down-regulate nuclear factor-kappa B (NF-κB) gene and blood cell adhesion molecule expression in patients with homozygous sickle cell disease.** *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 55:1 (2015) 48–55.
49. MARION-LETELLIER, Rachel; SAVOYE, Guillaume; GHOSH, Subrata - **Fatty acids, eicosanoids and PPAR gamma.** *European Journal of Pharmacology.* 785:2016) 44–49.
50. CHANG, Hae Yeun *et al.* - **Docosahexaenoic acid induces M2 macrophage polarization through peroxisome proliferator-activated receptor γ activation.** *Life Sciences.* 120:2015) 39–47.
51. HOU, Yongzhong; MOREAU, France; CHADEE, Kris - **PPARγ is an E3 ligase that induces the degradation of NFκB/p65.** *Nature Communications.* 3:2012) 1–11.
52. ITOH, Toshimasa; YAMAMOTO, Keiko - **Peroxisome proliferator activated receptor γ and oxidized docosahexaenoic acids as new class of ligand.** *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.* 377:4–6 (2008) 541–547.
53. OH, Da Young *et al.* - **GPR120 Is an Omega-3 Fatty Acid Receptor Mediating Potent Anti-inflammatory and Insulin-Sensitizing Effects.** *Cell.* 142:5 (2010) 687–698.
54. REN, Zhiping *et al.* - **Activation of the Omega-3 Fatty Acid Receptor GPR120 Protects against Focal Cerebral Ischemic Injury by Preventing Inflammation and Apoptosis in Mice.** *The Journal of Immunology.* 202:3 (2019) 747–759.
55. LIANG, Pei *et al.* - **Role of host GPR120 in mediating dietary omega-3 fatty acid inhibition of prostate cancer.** *Journal of the National Cancer Institute.* 111:1 (2019) 52–59.
56. MOBRATEN, Kaia *et al.* - **Omega-3 and omega-6 PUFAs induce the same GPR120-mediated signalling events, but with different kinetics and intensity in Caco-2 cells.** *Lipids in Health and Disease.* 12:1 (2013) 1–7.
57. PAYAHOO, L. *et al.* - **Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Serum Leptin Levels, Appetite Sensations, and Intake of Energy and Macronutrients in Obese People: A Randomized Clinical Trial.** *Journal of Dietary Supplements.* 15:5 (2018) 596–605.

58. YEHUDA, Shlomo; RABINOVITZ, Sharon; MOSTOFSKY, David I. - **Mixture of essential fatty acids lowers test anxiety.** *Nutritional Neuroscience.* 8:4 (2005) 265–267.
59. HUANG, Tao *et al.* - **Habitual consumption of long-chain n-3 PUFAs and fish attenuates genetically associated long-term weight gain.** *American Journal of Clinical Nutrition.* 109:3 (2019) 665–673.
60. BOWMAN, Louise *et al.* - **Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus.** *New England Journal of Medicine.* 379:16 (2018) 1540–1550.
61. BROWNING, Lucy M. *et al.* - **The impact of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on inflammation, insulin sensitivity and CVD risk in a group of overweight women with an inflammatory phenotype.** *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 9:1 (2007) 70–80.
62. KASTELEIN, John J. P. *et al.* - **Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: The EpanoVa for Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial.** *Journal of Clinical Lipidology.* 8:1 (2014) 94–106.
63. HARTWEG, Janine *et al.* - **Potential impact of omega-3 treatment on cardiovascular disease in type 2 diabetes.** *Current Opinion in Lipidology.* 20:1 (2009) 30–38.
64. BOSCH, Jackie *et al.* - **N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia.** *New England Journal of Medicine.* 367:4 (2012) 309–318.
65. NOLAN, John M. *et al.* - **Nutritional Intervention to Prevent Alzheimer’s Disease: Potential Benefits of Xanthophyll Carotenoids and Omega-3 Fatty Acids Combined.** *Journal of Alzheimer’s Disease.* 64:2 (2018) 367–378.
66. HASHIMOTO, Michio; HOSSAIN, Shahdat - **Neuroprotective and ameliorative actions of polyunsaturated fatty acids against neuronal diseases: Beneficial effect of docosahexaenoic acid on cognitive decline in Alzheimer’s disease.** *Journal of Pharmacological Sciences.* 116:2 (2011) 150–162.
67. DEACON, Gelinda *et al.* - **Omega 3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of depression.** *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 57:1 (2017) 212–223.
68. JAHANGARD, Leila *et al.* - **Influence of adjuvant omega-3-polyunsaturated fatty acids on depression, sleep, and emotion regulation among outpatients with major depressive disorders - Results from a double-blind, randomized and placebo-**

- controlled clinical trial.** Journal of Psychiatric Research. 107:September (2018) 48–56.
69. JAMILIAN, Hamidreza; SOLHI, Hasan; JAMILIAN, Mehri - **Randomized, placebo-controlled clinical trial of omega-3 as supplemental treatment in schizophrenia.** Global journal of health science.. 6:7 (2014) 103–108.
70. KUMAR, Aishwarya; MASTANA, Sarabjit S.; LINDLEY, Martin R. - **N-3 Fatty acids and asthma.** Nutrition Research Reviews.. 29:1 (2016) 1–16.
71. PAPAMICHAEL, M. M. *et al.* - **Efficacy of a Mediterranean diet supplemented with fatty fish in ameliorating inflammation in paediatric asthma: a randomised controlled trial.** Journal of Human Nutrition and Dietetics. 32:2 (2019) 185–197.
72. BRANNAN, John D. *et al.* - **The effect of omega-3 fatty acids on bronchial hyperresponsiveness, sputum eosinophilia, and mast cell mediators in asthma.** Chest. 147:2 (2015) 397–405.
73. LANG, Jason E. *et al.* - **Fish oil supplementation in overweight/obese patients with uncontrolled asthma a randomized trial.** Annals of the American Thoracic Society. 16:5 (2019) 554–562.
74. VESELINOVIC, Mirjana *et al.* - **Clinical benefits of n-3 PUFA and α -linolenic acid in patients with rheumatoid arthritis.** Nutrients. 9:4 (2017).
75. RAJAEI, Elham *et al.* - **The Effect of Omega-3 Fatty Acids in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Receiving DMARDs Therapy: Double-Blind Randomized Controlled Trial.** Global journal of health science.. 8:7 (2015) 18–25.
76. PARK, Yongsoon *et al.* - **Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in patients with rheumatoid arthritis: A 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design multicenter study in Korea.** Journal of Nutritional Biochemistry. 24:7 (2013) 1367–1372.
77. PROUDMAN, Susanna M. *et al.* - **Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: A randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use.** Annals of the Rheumatic Diseases. 74:1 (2015) 89–95.

8. Anexo

Tabela I - Efeitos anti-inflamatórios produzidos pelos AG ω -3 e respetivo mecanismo envolvido. Adaptado de CALDER, Philip C (2013) ²³

Efeito anti-inflamatório	Mecanismo envolvido
Diminuição da produção de ARA.	- Diminuição do conteúdo membranar de ARA.
Diminuição da produção de eicosanóides provenientes do ARA.	- Diminuição do conteúdo membranar de ARA. - Inibição da enzima COX. - Diminuição da expressão génica de COX-2 (através do NF- κ B, PPAR-g, GPR120, etc.).
Aumento da produção de EPA e DHA.	- Aumento do conteúdo membranar de EPA e DHA.
Aumento da produção de eicosanóides provenientes do EPA (“eicosanóides fracos”).	- Aumento do conteúdo membranar de EPA.
Aumento da produção de mediadores pró-resolutivos: resolvinas, protectinas e maresinas.	- Aumento do conteúdo membranar de EPA e DHA; presença da aspirina.
Diminuição da quimiotaxia de leucócitos.	- Diminuição da produção de quimioatraentes (como o LTB4). - Diminuição da expressão de recetores de quimioatraentes.
Diminuição da expressão da molécula de adesão e diminuição da interação leucócito-endotélio.	- Diminuição da expressão genética da molécula de adesão (através do NF- κ B, PPAR-g, GPR120, etc.).
Diminuição de produção de citocinas inflamatórias.	- Diminuição da expressão genética de citocinas inflamatórias (através NF- κ B, PPAR-g, GPR120, etc.).
Alteração da reatividade das células T.	- Interrupção da formação/funcionamento dos <i>rafts</i> lipídicos e da sinalização intercelular (através do aumento do conteúdo de EPA e DHA em regiões específicas da membrana).