



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

João Daniel Barreto Violante

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Resveratrol como Mimético da Restrição Calórica para Doenças Neurodegenerativas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Capitolina Figueiredo Pinho, Dra. Maria Olímpia Fonseca e do Professor Doutor Luís Almeida apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

João Daniel Barreto Violante

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Resveratrol como Mimético da Restrição Calórica para Doenças Neurodegenerativas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Capitolina Figueiredo Pinho, Dra. Maria Olimpia Fonseca e do Professor Doutor Luís Almeida apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Declaração

Eu, João Daniel Barreto Violante, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017262752, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Resveratrol como Mimético da Restrição Calórica para Doenças Neurodegenerativas” apresentado 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, 03 de setembro de 2022.

João Daniel Barreto Violante

(João Daniel Barreto Violante)

Agradecimentos

À Dra. Capitolina Pinho e à equipa da Farmácia Figueiredo, pelos conhecimentos que me transmitiram, pela confiança que em mim depositaram e pela forma como me acolheram.

À Dra. Maria Olimpia Fonseca e à equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Pêro da Covilhã, por tudo o que me ensinaram, pela confiança e pelo interesse que sempre demonstraram na minha aprendizagem e na minha integração.

Ao Professor Doutor Luís Almeida, um grande obrigado por toda a disponibilidade e paciência com que me orientou durante a realização desta monografia.

Um grande obrigado aos meus pais, ao meu irmão e aos meus avós pelo apoio intransigente que sempre me deram e por todos os seus esforços, que me trouxeram até aqui.

Índice

PARTE I- Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	7
1- Introdução.....	8
1.1- Contextualização da Farmácia	8
1.2- Contextualização do Estágio	9
2- Análise SWOT	10
2.1- Pontos Fortes.....	10
2.1.1- Organização do estágio	10
2.1.2- Filosofia <i>Kaizen</i>	10
2.1.3- Boa Imagem da Farmácia.....	10
2.1.4- Integração na equipa.....	10
2.1.5- Preparação Individualizada da Medicação	11
2.1.6- Valormed.....	11
2.1.7- Programa de troca de Seringas	12
2.2- Pontos Fracos	12
2.2.1- Falta de contacto com produtos veterinários.....	12
2.2.2- Preparação de manipulados	12
2.3- Oportunidades.....	13
2.3.1- Formações e <i>workshops</i>	13
2.3.2- Diversidade da população servida.....	13
2.3.3- Homeopatia, Fitoterapia e Aromaterapia	13
2.4- Ameaças	13
2.4.1- Medicamentos esgotados.....	13
2.4.2- Alterações nas participações e nos preços	14
2.4.3- Desconfiança dos medicamentos genéricos	14
3- Casos Práticos.....	14
4- Considerações Finais	17
5- Referências Bibliográficas.....	19

PARTE II- Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas	22
1- Introdução.....	23
2- Contextualização do Estágio.....	23
2.1- Setor Ambulatório.....	24
2.2- Setor da Farmacotecnia.....	25
2.2.1- Unidade de Preparação de Misturas Intravenosas	26
2.2.2- Unidade de Preparação de Citotóxicos	26
2.2.3- Reembalagem.....	27
2.2.4- Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis	27
2.3- Setor da Dose Unitária.....	27
2.4- Setor da Aquisição e Logística	29
2.4.1- Seleção e Aquisição	29
2.4.2- Receção, Armazenamento e Distribuição	30
3- Análise SWOT	31
3.1- Pontos Fortes.....	31
3.1.1- Organização do estágio	31
3.1.2- Contacto com novos medicamentos	31

3.1.3- Aplicação Prática de Conhecimentos.....	31
3.2- Pontos Fracos	32
3.2.1- Duração do estágio.....	32
3.2.2- Pouco contacto com a realidade hospitalar durante o MICF	32
3.3- Oportunidades.....	32
3.3.1- Formação sobre trabalho em equipa.....	32
3.3.2- Elaboração de folhetos de Farmacovigilância	32
3.4- Ameaças	33
3.4.1- Impossibilidade de efetuar registos na ficha do doente	33
3.4.2- Falta de meios no Serviço Nacional de Saúde.....	33
4- Considerações Finais	33
5- Referências Bibliográficas.....	35
PARTE III- Monografia- “ Resveratrol como Mimético da Restrição Calórica para Doenças Neurodegenerativas”	
Lista de Abreviaturas	38
Resumo	40
Abstract.....	41
1- Introdução.....	42
2- As Doenças Neurodegenerativas, a Restrição Calórica e os seus Miméticos.....	43
2.1- As Doenças Neurodegenerativas e os seus Mecanismos Patológicos	43
2.2- A Restrição Calórica nas Doenças Neurodegenerativas	44
2.3- Os Miméticos da Restrição Calórica	46
3- Resveratrol.....	46
3.1- Caracterização.....	46
3.2- Farmacocinética e Biodisponibilidade	47
3.3- Toxicidade e Segurança.....	48
3.4- Mecanismos de ação.....	48
4- Resveratrol como Mimético da Restrição Calórica.....	49
4.1- Na longevidade	49
4.2- Resveratrol em Doenças Neurodegenerativas	51
4.2.1- Doença de Alzheimer.....	51
4.2.2- Esclerose Múltipla	52
4.2.3- Esclerose Amiotrófica Lateral	52
4.2.4- Doença de Machado-Joseph	53
4.2.5- Doença de Huntington.....	54
5- Ensaios Clínicos com Resveratrol na Cognição e em Doenças Neurodegenerativas	54
5.1- Na cognição.....	54
5.2- Doenças Neurodegenerativas.....	55
5.2.1- Doença de Alzheimer	55
5.2.2- Ataxia de Friedreich	56
5.2.3- Distrofias musculares	56
6- Métodos para aumentar a Biodisponibilidade do Resveratrol	56
6.1- Formulações	58
7- Notas Finais.....	59
8- Referências Bibliográficas.....	61
9- Anexo	66

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas

FC- Farmácia Comunitária

FF- Farmácia Figueiredo

LVMNSRM- Local de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MICF- Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PIM- Preparação Individualizada da Medicação

PTS- Programa de Troca de Seringas nas Farmácias

PUDI- Pessoa que Utiliza Drogas Injetáveis

RCM- Resumo das Características do Medicamento

SPD- Sistema Personalizado de Doseamento

SWOT- *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I- Introdução

“A farmácia comunitária é a face mais visível da profissão. É o primeiro local a que os portugueses recorrem em questões de saúde” (1).

Ao aproximar-se do fim dos cinco anos que constituem o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), o estudante deve realizar um estágio em Farmácia Comunitária (FC), onde poderá pôr em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, bem como adquirir novas ferramentas de comunicação com os utentes.

A FC é uma área muito importante da profissão farmacêutica, logo pelo facto de que é aquela que mais contacto tem com a comunidade. No seu dia-a-dia, o farmacêutico comunitário representa a profissão farmacêutica de uma forma muito visível, mas também lida com vários desafios que incluem a realização de um aconselhamento correto aos utentes e a cedência do medicamento, ou de qualquer outro produto, de uma forma consciente e racional. Perante tamanha responsabilidade, a FC tem um grande impacto na comunidade e na saúde pública.

O meu estágio em FC realizou-se sobre a orientação da Dra. Capitolina Pinho e decorreu em Coimbra, na Farmácia Figueiredo (FF), que se localiza na Rua Sofia. A história desta farmácia começou já no século XX, tendo sido fundada em 1928, pelo Dr. José de Figueiredo, a cuja descendência ainda pertence.

Começarei este relatório através de uma curta contextualização do local onde decorreu o meu estágio, e das etapas que o constituíram. De seguida, realizarei uma análise SWOT, que contemplará os pontos fortes (*Strengths*) e fracos (*Weaknesses*) do meu estágio, bem como as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) durante a realização do mesmo.

I.1- Contextualização da Farmácia

A FF tem um espaço peculiar, uma vez que está inserida num edifício antigo, que foi, no entanto, renovado, mas que é bastante estreito, o que lhe confere um espaço bastante limitado, que é compensado através da ocupação de vários andares com diferentes funções.

O piso -1 destina-se ao armazenamento de medicamentos e às tarefas de *back-office*, no piso 0 realiza-se o atendimento e exposição de produtos, no piso 1 realizam-se determinações bioquímicas e estão expostos produtos cosméticos, homeopáticos e de fitoterapia. O piso 2 é constituído por dois gabinetes, um onde foi realizada a testagem à COVID-19 na farmácia e o outro onde se realizam consultas de podologia, capilares, nutrição,

dermocosmética e o acompanhamento farmacoterapêutico. No terceiro e último piso encontra-se o laboratório, onde se faz a Preparação Individualizada da Medicação (PIM).

A sua localização é interessante, pois está inserida na baixa de Coimbra, numa das ruas mais movimentadas da cidade, perto de algumas instituições de saúde e de alguns estabelecimentos comerciais. A sua proximidade ao centro histórico também garante público muito variado, incluindo pessoas de outras nacionalidades.

1.2- Contextualização do Estágio

O meu estágio consistiu num processo faseado de aprendizagem, através do qual passei por muitas das tarefas praticadas na FF.

A primeira etapa consistiu nas tarefas de *back-office*, onde fiz a receção de encomendas, a arrumação de medicamentos e a contagem de *stocks*. Esta é uma fase muitas vezes menosprezada pelos estagiários, mas que tem, no entanto, uma grande importância, daí ser normalmente a primeira. É nesta etapa que o estagiário vai ter o seu primeiro contacto com os produtos e a logística da farmácia. Vai tomar contacto com os produtos comercializados na farmácia, ver os preços, bem como as suas variações, as rentabilidades e os volumes de vendas. A arrumação dos produtos no seu devido lugar permite ao estagiário familiarizar-se com os nomes comerciais, com o aspeto das embalagens e com a sua localização, o que constitui um aspeto que vai ser de grande utilidade mais tarde, quando estiver no atendimento, para rapidamente ser capaz de encontrar os produtos necessários.

A fase seguinte consistiu na preparação de Sistemas Personalizados de Doseamento (SPD), isto é, na realização da PIM. Aqui, tive a oportunidade de preparar a medicação para vários utentes de diversas instituições com as quais a farmácia colabora.

Por fim, a última fase consistiu no atendimento e aconselhamento farmacêutico. Esta etapa foi facilitada pelo facto de já ter assistido a alguns atendimentos ao longo das restantes fases do estágio, e como tal, já estar familiarizado com o sistema informático, bem como alguns aspetos do atendimento.

2- Análise SWOT

2.1- Pontos Fortes

2.1.1- Organização do estágio

O meu estágio na FF foi dividido em etapas, do modo que foi mencionado anteriormente. Os objetivos desta planificação foram conferir uma adaptação gradual às tarefas realizadas na farmácia, de modo a proporcionar-me uma integração fácil e uma aprendizagem eficaz. Considero que esta organização cumpriu as suas metas, e que tive uma boa experiência, com muitas oportunidades de expandir os meus conhecimentos.

2.1.2- Filosofia Kaizen

“Kaizen” é uma palavra de etiologia japonesa, que se descreve como uma filosofia de melhoria contínua. Também foi no Japão que foi primeiro adotada, tendo-se disseminado para o ocidente nos anos 80 (2). Desde cedo contactei com esta filosofia, na FF, onde havia sido introduzida para a finalidade de promover uma maior organização, para desse modo facilitar o trabalho dos profissionais e aumentar a sua eficiência.

A Filosofia *Kaizen* apresentava-se um pouco por toda a farmácia, por exemplo, através dos vários protocolos que descreviam procedimentos normalizados para as diversas tarefas, através da organização da farmácia, em que cada coisa tinha o seu sítio, respetivamente identificado, e nos quadros de avisos que permitiam afixar informações relevantes à vista de todos os funcionários. No geral, considero que esta filosofia se revelava eficaz, que facilitava o dia-a-dia na farmácia e que será uma ferramenta muito útil para mim a nível pessoal e profissional.

2.1.3- Boa Imagem da Farmácia

Durante o período do meu estágio na FF pude constatar que esta beneficia de alguns clientes habituais, que muito apreciam a farmácia. Toda a equipa é muito dedicada e procura dar sempre um atendimento de excelência a todos os seus clientes, com o objetivo de resolver o problema apresentado através de respostas terapêuticas ou não terapêuticas. Por este motivo, os clientes habituais da farmácia têm muita confiança na equipa e no seu conselho, que foi algo que facilitou o período em que estive por detrás do balcão.

2.1.4- Integração na equipa

Um aspeto que muito me agradou no meu estágio foi o interesse demonstrado na minha integração e aprendizagem. De facto, fui bem recebido na FF, e simpatizei bastante com

os profissionais que lá trabalhavam. Os elementos da equipa demonstraram conhecimentos científicos apreciáveis e atuaram sempre com um profissionalismo irrepreensível. Deste modo, a atitude das minhas colegas na farmácia não só tornou mais fácil o meu estágio, como também incutiu em mim uma definição do significado de ser farmacêutico, que sem dúvida servirá de exemplo ao longo da minha carreira.

2.1.5- Preparação Individualizada da Medicação

Uma das tarefas que executei na FF foi a PIM. A farmácia possui parcerias com diversas instituições da cidade de Coimbra, e tive a oportunidade de preparar a medicação para os utentes destas mesmas instituições, durante aproximadamente um mês. Esta fase proporcionou um contacto inesperado com a população, pois apesar de estar afastado dos utentes da farmácia, tive a oportunidade de ver a medicação que muitas pessoas faziam, bem como as suas quantidades, o que me conferiu perspetiva sobre as circunstâncias terapêuticas de muitos indivíduos.

2.1.6- Valormed

Uma vez que os medicamentos e os materiais que com eles estiveram em contacto são considerados resíduos especiais, devem ser recolhidos e tratados de forma adequada (3). A Valormed é uma sociedade sem fins lucrativos formada em 1999, que abrange todo o território nacional e as ilhas e que tem como objetivo a recolha e tratamento dos resíduos dos medicamentos (4).

As farmácias, como a FF, ou os Local de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (LVMNSRM), constituem pontos de recolha de contentores da Valormed (4). Nestes contentores, podem ser colocados materiais que estiveram em contacto direto com os medicamentos, como as embalagens, ou ainda restos de medicamentos (4). No ponto de recolha, os contentores cheios são selados e entregues à entidade distribuidora, que posteriormente os envia para um Centro de Triagem, onde os resíduos como o cartão, papel, vidro ou plástico poderão ser reciclados, e os restantes, como os restos de medicamentos serão incinerados (3).

A participação das farmácias neste serviço é uma demonstração de responsabilidade e representa uma plataforma de divulgação de informação e de sensibilização da população, fiel aos princípios que fundaram a Valormed, e enquanto estagiário, foi importante contactar com este sistema. Devido aos esforços de todos os envolvidos, nomeadamente às campanhas de informação realizadas, e à consciencialização realizada nas farmácias, as taxas de recolha da Valormed têm aumentado nos últimos anos (3).

2.1.7- Programa de troca de Seringas

O Programa de Troca de Seringas Nas Farmácias (PTS) é um sistema que tem por base uma filosofia de troca por troca (5). Mais concretamente, este programa permite a uma Pessoa Utilizadora de Drogas Injetáveis (PUDI), dirigir-se à farmácia e trocar um kit de material de injeção esterilizado por cada duas seringas usadas, sem limite no número de seringas entregues. Este kit contém material esterilizado, nomeadamente, dois recipientes, dois toalhetes, duas carteiras de ácido cítrico, duas ampolas de água bidestilada, um preservativo, duas seringas e dois filtros (5).

A FF está incluída neste programa, e eu próprio tive oportunidade de executar as ditas trocas. Considero que iniciativas como estas são muito relevantes no contexto da saúde pública, pois permitem reduzir a transmissão de doenças através do uso de material contaminado, e diminuir a prevalência destas doenças na comunidade, desta forma salvaguardando a saúde pública, assim como ajudam a desestigmatizar algumas classes sociais. Dito isto, a Baixa de Coimbra possui alguns elementos que fazem com que a existência deste serviço nas farmácias locais seja uma questão de responsabilidade e de bom senso.

2.2- Pontos Fracos

2.2.1- Falta de contacto com produtos veterinários

Durante o meu estágio, pude constatar que havia uma procura moderada por medicamentos veterinários, e em várias vezes um destes produtos me foi solicitado. Infelizmente, não há muito contacto com este tipo de produtos durante o MICF, e por este motivo não era uma área na qual estivesse tão familiarizado quanto gostaria.

2.2.2- Preparação de manipulados

Ao longo do meu estágio, pude constatar que a procura de medicamentos manipulados na farmácia era bastante baixa. Por este motivo, a aquisição das matérias-primas não seria rentável e como tal, estes produtos não são normalmente preparados na FF. Assim, quando um destes produtos é requisitado, a farmácia recorre a uma entidade fornecedora para satisfazer a necessidade do cliente.

Uma vez que os medicamentos manipulados ainda são prescritos, considero que a capacidade de os preparar continua a ser uma competência valiosa, e apesar, de ter tido uma unidade curricular dedicada ao efeito, gostaria de ter desenvolvido mais prática nesta componente.

2.3- Oportunidades

2.3.1- Formações e *workshops*

Durante o período do meu estágio na FF fui, em diversas ocasiões, convidado a participar em formações, por intermédio da farmácia. Participei em várias, online e em regime presencial, que no geral se revelaram bastante educativas, e uma forma de contactar com o mundo profissional farmacêutico. As formações são também bastante úteis pelo motivo que permitem contactar com produtos novos, tecnologias inovadoras e com produtos que, por não serem comercializados na farmácia, poderiam de outro modo passar despercebidos. Em suma, estas atividades permitiram-me aprofundar os meus conhecimentos e melhorar o meu aconselhamento, pelo que constituíram uma excelente oportunidade.

2.3.2- Diversidade da população servida

A FF tem uma localização peculiar, na baixa de Coimbra, na movimentada Rua Sofia. Este facto proporciona-lhe uma clientela única, constituída por diversos estratos económicos da sociedade, o que por sua vez me permitiu tomar conhecimento das necessidades e problemas de um tipo de público diverso. Para além disto, trata-se de uma zona muitas vezes frequentada por turistas, pelo que a farmácia também o era. Este facto concedeu-me alguma experiência em comunicação que de outra forma me poderia ter passado despercebida.

2.3.3- Homeopatia, Fitoterapia e Aromaterapia

A FF distingue-se das demais por disponibilizar aos seus utentes produtos homeopáticos, de fitoterapia e de aromaterapia. A divulgação e popularidade destes produtos tem vindo a aumentar, pois são muitas vezes vistos pela população como terapêuticas mais naturais e com menos efeitos secundários. Posso afirmar que no início do meu estágio não estava familiarizado com muitos destes produtos, no entanto, o tempo que passei na FF proporcionou-me uma ótima oportunidade de complementar os meus conhecimentos nesta área, uma vez que a procura se relevou relativamente elevada.

2.4- Ameaças

2.4.1- Medicamentos esgotados

Um dos problemas com que mais frequentemente me deparei no atendimento na FF foi de não haver um dado medicamento em *stock*, e não ser possível de encomendar, por estar esgotado no fornecedor. Isto podia acontecer com medicamentos com muita saída, e pode constituir um problema particularmente grave por pôr em risco a realização do tratamento do utente. Penso que talvez esta situação tenha sido agravada por alguns fatores, tais como o

impacto da pandemia, bem como as circunstâncias geopolíticas no leste europeu, que perturbaram algumas linhas de abastecimento, aumentaram os custos de produção e diminuíram a disponibilidade de alguns produtos.

2.4.2- Alterações nas comparticipações e nos preços

As alterações nas comparticipações podem por vezes constituir um motivo de conflito e desconfiança entre o utente e o farmacêutico. De facto, num dado atendimento, a utente fez um desabafo relativo à inconsistência dos preços dos medicamentos, e de, por vezes, o mesmo medicamento ser mais caro numa farmácia do que noutra. Nessa situação eu expliquei-lhe que os preços podem mudar porque as comparticipações também mudam, e que os preços entre farmácias podem ser diferentes porque ainda estão a escoar o preço anterior.

2.4.3- Desconfiança dos medicamentos genéricos

Durante o meu estágio pude verificar que ainda há muitos utentes que desconfiam dos medicamentos genéricos, especialmente os utentes mais idosos. Este ponto relaciona-se com a iliteracia na saúde, uma vez que, primeiramente, alguns clientes acreditavam que os medicamentos genéricos tinham uma indicação diferente do que a marca, e em segundo lugar, porque, não sabiam distinguir um medicamento genérico da sua marca e pensavam que tomavam um quando na verdade tomavam o outro. Esta constitui uma das dificuldades que se apresentam no dia-a-dia do farmacêutico, mas é algo que ele deve procurar corrigir.

3- Casos Práticos

Caso I

Uma utente, do sexo feminino dirigiu-se à farmácia, com uma prescrição para comprimidos de Lergonix[®]. Ao ler a receita, reparei que a posologia descrita recomendava a toma de 1 comprimido a cada 15 dias.

O Lergonix[®], que tem como princípio ativo a bilastina, é utilizado como anti-histamínico. A posologia descrita no Resumo das Características do Medicamento (RCM) refere a toma de 1 comprimido por dia, 1 hora antes ou 2 horas depois da refeição, pois os alimentos podem reduzir significativamente a biodisponibilidade do fármaco (6). Perante estes factos, a posologia enunciada na receita não fazia sentido de um ponto de vista terapêutico. Deste modo, suspeitámos de que tinha havido um erro da parte do prescritor, e, após um telefonema para confirmar, verificámos que se tratou de um lapso, e retificámos a posologia.

Durante o atendimento, a utente referiu também que gostava muito de fazer caminhadas ao ar livre, mas que os pólenes presentes no ar lhe provocavam grande incómodo. Perante esta informação, fizemos uma sugestão não terapêutica à utente. Sugerimos a consulta de um site que lhe permitiria conhecer os níveis de pólen atmosféricos numa dada região (7), deste modo possibilitando uma coordenação dos seus passeios quando os níveis estivessem mais baixos.

Este caso demonstra a importância de efetuar uma revisão da terapêutica e da posologia, pelo farmacêutico, no ato da cedência do medicamento, bem como da importância da comunicação entre o farmacêutico e o médico prescriptor, para deste modo melhor servir o utente.

Caso 2

Uma utente, com cerca de 40 anos, grávida, dirigiu-se à farmácia com uma irritação na face, que afirmava ter sido induzida por uma reação a uma tinta maquilhadora. Para mais, afirma que se vai casar dentro de poucos dias, pelo que necessita de uma solução célere e eficiente.

Perante uma situação normal de alergia, a resolução poderia passar pela simples cedência de um corticoide de aplicação tópica, como a hidrocortisona (8), contudo, estamos perante uma situação de gravidez. Desta forma, sugerimos a aplicação de água termal na zona afetada, cuja composição rica em minerais tem um efeito anti-irritante (9). Dois dias depois, um familiar da utente, numa visita à farmácia revelou que o problema se encontrava já resolvido, apesar de ainda se apresentar um pouco ansiosa.

Este caso ilustra a função do farmacêutico na comunidade. Os utentes podem procurar o conselho do farmacêutico para solucionarem os seus problemas de saúde mundanos, e este tem as competências para ajudar, através do seu vasto leque de conhecimentos.

Caso 3

Uma utente dirigiu-se à farmácia, procurando algo para o filho, com idade inferior a 2 anos, que tinha muitos gases acumulados nos intestinos, e indisposição.

O meu aconselhamento passou pela recomendação de dois produtos. O primeiro, umas gotas orais à base de silicone, uma vez que o simeticone é um antiflatulento (10). A segunda sugestão passou pela recomendação de um óleo de massagem, a ser aplicado na barriga, através de movimentos circulares no sentido dos ponteiros do relógio, com o intuito de facilitar a desobstrução intestinal.

A utente optou por levar apenas as gotas. Infelizmente, uma vez que não voltou à farmácia, foi impossível determinar o sucesso da intervenção.

Caso 4

Uma utente, de idade compreendida entre os 65 e os 70 anos, dirigiu-se à farmácia, acompanhada pelo marido, com queixas de uma queimadura no braço. Afirmava também que era diabética.

Uma análise visual da queimadura, revelou que apresentava ferida. Uma vez que a senhora era diabética, a minha principal preocupação era a dificuldade de cicatrização e a possibilidade de infeção.

Deste modo, optei pela recomendação de um protocolo de lavagem, seguida de secagem e desinfeção, por fim colocando também uma pomada com propriedades antimicrobianas. Para este efeito, aconselhei soro fisiológico em unidoses para a lavagem, bem como compressas esterilizadas para secagem. Recomendei Lusan[®], em *spray*, que contém cloro-hexidina, para desinfeção (11). Por fim, recomendei Fucidine[®], cujo princípio ativo é o ácido fusídico (12), para aplicar no fim do procedimento, para prevenir a proliferação de bactérias na ferida.

Ao início, a senhora mostrava-se relutante, procurando desvalorizar o seu problema, mas foi reassegurada pelo nosso aconselhamento, e também pela insistência do marido que se mostrava preocupado com a saúde da esposa. Assim, optou por levar todos os produtos recomendados, com a exceção das compressas, que já tinha em casa. Para facilitar a aplicação do protocolo instituído, escrevi nas etiquetas da posologia a função de cada produto, bem como a ordem em que devia ser aplicado.

Caso 5

Uma utente jovem, estudante universitária, com idade compreendida entre os 20 e os 25 anos, dirigiu-se à farmácia, queixando-se que lhe tinham aparecido sintomas indicativos de herpes, nomeadamente, um ardor no lábio, acompanhado de pequenas bolhas. Dizia também já ter tido no passado, no mesmo sítio, e que mais recentemente, andava um pouco ansiosa por motivos relacionados à universidade. A herpes labial é uma doença que resulta da infeção crónica de um vírus, que permanece latente após a primeira infeção e pode ser reativado por fatores como exposição solar intensa, imunossupressão, ou, como neste caso, a ansiedade (13).

Desta forma, após confirmada a presença de uma lesão de herpes, cedi creme de aciclovir de 50mg/g, para aplicar 5 vezes ao dia, com intervalos de 4 horas entre cada aplicação, durante 4 dias (14), que a jovem também afirmava já ter feito no passado e que tinha resultado.

Para além disto, recomendei também um medicamento homeopático, o Sedatif PC®, para o controlo da ansiedade (15), para complementar o efeito do aciclovir.

4- Considerações Finais

Terminados os quatro meses que constituíram o meu estágio na FF, posso concluir que foi uma experiência enriquecedora, durante a qual adquiri conhecimentos e experiência que me serão muito uteis no meu futuro enquanto farmacêutico.

Ao longo destes meses, pude contactar com uma comunidade diversa, com profissionais farmacêuticos e com muitos medicamentos e produtos de saúde, o que me proporcionou oportunidades únicas de aprendizagem. Durante o meu estágio na FF, contactei com a vertente mais conhecida da profissão farmacêutica, com os seus aspetos, como a logística associada à gestão de uma farmácia e com as tarefas desempenhadas pelo farmacêutico.

Também pude observar os desafios inerentes à profissão do farmacêutico, desde o dia-a-dia atarefado, à dificuldade de fazer chegar a informação correta aos utentes. De facto, há utentes com níveis mais baixos de literacia, ou pelo contrário, utentes que, por terem tanta informação ao seu dispor, através de meios como a internet, apresentam-se muito vulneráveis a interiorizar informações incorretas, que são tão abundantes nesses meios.

Por outro lado, também há utentes que valorizam muito a opinião do farmacêutico e confiam nele para resolver as suas maleitas menores, o que me agradou bastante, pois significa que a profissão farmacêutica é respeitada e valorizada.

Por intermédio da FF também participei em algumas formações, com temas distintos, que me proporcionaram contacto com a comunidade farmacêutica e que me permitiram expandir os meus conhecimentos. As tecnologias farmacêuticas estão em continuo desenvolvimento e, como tal, o farmacêutico deve estar sempre atento a oportunidades de adquirir e atualizar conhecimentos.

Em suma, posso fazer um balanço positivo do meu estágio. Durante estes quatro meses aprendi muito, fui bem aceite e bem integrado, pude pôr em prática e consolidar os

conhecimentos que adquiri ao longo do MICF, e sem dúvida que tenho agora uma melhor preparação para a minha carreira futura, seja esta em FC, ou não.

5- Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS- **A Farmácia Comunitária**. [Acedido a 29 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
2. KAIZEN INSTITUTE, LTD. – **O que é o KAIZEN™**. [Acedido a 29 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen>
3. VALORMED- **Processo**. [Acedido 30 de julho de 2022]. Disponível na internet: <https://www.valormed.pt/paginas/8/processo>
4. VALORMED- **Quem Somos**. [Acedido 30 de julho de 2022]. Disponível na internet: <https://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Programa de Troca de Seringas nas Farmácias (PTS)- Fluxograma de Intervenção na Farmácia**. [Acedido 29 de abril de 2022]. Disponível na Internet: https://spms.min-saude.pt/wp-content/uploads/2017/12/2017.07.19_PTS_Fluxograma2017.pdf
6. INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento- Lergonix®**. [Acedido a 5 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
7. RPA-REDE PORTUGUESA DE AEROBIOLOGIA- **Boletim Polínico**. [Acedido a 5 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.rpaerobiologia.com/boletim-polinico>
8. INFARMED, I.P. – **Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia- Hidrocortisona** [Acedido a 30 de julho de 2022]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/79990/5_Hidrocortisona_2015_02_18.pdf/0d10648a-8e6c-4922-b0ec-9252c6069fab
9. FERREIRA, M. O.; COSTA, P. C.; BAHIA, M. F. - Effect of São Pedro do sul thermal water on skin irritation. **International Journal of Cosmetic Science**. ISSN 01425463. 32:3 (2010) 205–210. doi: 10.1111/j.1468-2494.2010.00527.x.
10. INFARMED, IP- **Resumo das Características do medicamento- Mymus®**. [Acedido a 5 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
11. BROOKES, Zoë L. S. *et al.* - Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. **Journal of Dentistry**. ISSN 03005712. 103:October (2020). doi:

10.1016/j.jdent.2020.103497.

12. INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento- Fucidine®**. [Acedido a 5 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

13. COLE, Shannon - Herpes Simplex Virus: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. **Nursing Clinics of North America**. ISSN 00296465. 55:3 (2020) 337–345. doi: 10.1016/j.cnur.2020.05.004.

14. INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento- Aciclovir®**. [Acedido a 5 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

15. INFARMED, I.P. – **Folheto Informativo- Sedatif PC®**. [Acedido a 5 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.sedatifpc.pt/wp-content/uploads/2019/08/FI-Sedatif-PC.pdf>

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas

AVC- Acidente Vascular Cerebral

CFT- Comissão de Farmácia e Terapêutica

CHUCB- Centro Hospitalar e Universitário da Cova da Beira

DCI- Denominação Comum Internacional

FDS- *Fast Dispensing System*

FFUC- Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FH- Farmácia Hospitalar

FNM- Formulário Nacional de Medicamentos

HEPA- *High Efficiency Particulate Arrestance*

HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana

HPC- Hospital Pêro da Covilhã

MICF- Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PME- Prescrição Médica Eletrónica

SF- Serviços Farmacêuticos

SFH- Serviços Farmacêuticos Hospitalares

SGICM- Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento

SNG- Sonda Nasogástrica

SWOT- *Strenghts, Weaknesses, Oportunities, Threats*

UCAD- Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados

UCI- Unidade de Cuidados Intensivos

UPC- Unidade de Preparação de Citotóxicos

UPMI- Unidade de Preparação de Misturas Intravenosas

UPMNE- Unidade de Preparação de Manipulados Não Estéreis

I- Introdução

Ao chegar ao fim dos 5 anos que constituem o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), os alunos da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) têm a oportunidade de pôr em prática os conhecimentos que adquiriram ao longo do curso, num contexto prático e profissional. Para este efeito, na unidade curricular “Estágio”, os alunos têm obrigatoriamente de efetuar um período de estágio em Farmácia Comunitária, e podem ainda optar por realizar outro estágio, noutra área da profissão farmacêutica.

No meu caso, optei por realizar também um estágio em Farmácia Hospitalar (FH). O meu estágio decorreu na cidade da Covilhã, no Hospital Pêro da Covilhã (HPC), sob a orientação da Dra. Maria Olimpia Fonseca. Teve a duração de 2 meses, e teve o objetivo de me familiarizar com as funções de cada setor, do farmacêutico hospitalar, e com o circuito do medicamento dentro do hospital, assim como com a logística e planeamento envolvidos em todo o processo.

À semelhança do relatório em Farmácia Comunitária, começarei por fazer uma breve descrição do meu local de estágio, e uma descrição mais detalhada dos setores por onde passei durante a realização do mesmo, seguida da elaboração de uma análise SWOT, que contemplará os pontos fortes (*Strengths*) e fracos (*Weaknesses*) do meu estágio, bem como as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) durante a realização do mesmo.

2- Contextualização do Estágio

O farmacêutico hospitalar desempenha funções de elevada responsabilidade, desde a participação na aquisição e gestão do medicamento, à sua preparação e distribuição (1).

O meu estágio decorreu no HPC, parte integrante do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, E. P. E. (CHUCB). O CHUCB foi fundado no ano 2000, sendo constituído pelas unidades hospitalares da Covilhã, do Fundão e pelo Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental (2). Era então denominado Centro Hospitalar Cova da Beira, nos termos do artigo I do Decreto-Lei n.º 284/99 (3), tendo adquirido posteriormente a sua designação atual em 2018, pelo Decreto-Lei n.º 61/2018 (2); (4).

Os serviços farmacêuticos hospitalares (SFH) situam-se no piso 0 e têm uma cobertura de 24h diárias, por haver um farmacêutico em regime de prevenção entre as 22 horas da noite e as 9 horas da manhã. Os SFH possuem ainda uma unidade avançada de ambulatório no Fundão, para a qual está destacado um farmacêutico todas as segundas e quintas-feiras, entre as 9 horas e as 17 horas. A equipa dos SFH do HPC é uma equipa multidisciplinar e conta com

um total de 10 farmacêuticos, 8 técnicos superiores de diagnóstico, 7 assistentes operacionais e 1 assistente técnico. Os SFH contam com um sistema informático, o Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM), para apoiar a coordenação das atividades relacionadas ao percurso do medicamento.

O meu estágio decorreu entre o dia 1 de junho e o dia 29 de julho, o que se traduz num total de 2 meses. Durante este período, passei por todos os 4 setores dos serviços farmacêuticos (SF), tendo permanecido, em cada um, um total de 2 semanas.

2.1- Setor Ambulatório

O meu estágio em FH iniciou-se pelo Sector Ambulatório. Este setor, que pode servir utentes de regime ambulatório, provenientes de consultas externas, do hospital de dia ou doentes internados após alta, distingue-se da farmácia comunitária, devido à necessidade de uma vigilância mais apertada da terapêutica, seja pela potencial toxicidade do medicamento, ou devido aos elevados custos económicos associados ao tratamento. Para o efeito, estes medicamentos apenas são comparticipados a 100% quando cedidos nos SFH, o que permite um maior controlo sobre a adesão dos doentes (5).

O farmacêutico neste serviço é responsável pela distribuição, controlo e informação dos medicamentos cedidos, pela organização de um sistema de controlo do perfil farmacoterapêutico dos doentes e da elaboração de procedimentos de dispensa e processamento do receituário de acordo com a regulamentação e diretrizes em vigor, conforme está estipulado no Manual de Boas Práticas da Farmácia Hospitalar (6). O espaço do setor ambulatório no HPC situa-se na periferia dos SF, numa zona de fácil acesso aos utentes, que para além do cofre para medicamentos psicotrópicos, e dos frigoríficos para medicamentos que precisam de ser conservados no frio, conta ainda com o Consis[®], um sistema que dispensa automaticamente o medicamento requisitado através de uma das suas 2 mangas de distribuição.

A medicação no ambulatório deve ser cedida mediante a apresentação de uma Prescrição Médica Eletrónica (PME). Esta receita deve ser passada por um médico dos CHUCB, no entanto, nem sempre tem de ser o caso, havendo situações excecionais nas quais a medicação pode ser cedida mediante uma receita externa, como é ilustrado no Decreto-Lei n.º 206/2000 (7), tendo em vista a adesão do doente à terapêutica e desta forma, a sua continuidade. Ao rececionar a prescrição, o farmacêutico deve verificar a sua conformidade, nomeadamente, deve conferir que estão presentes as informações relativas ao nome do doente, o nome do médico prescriptor e as suas vinhetas, a Denominação Comum

Internacional (DCI), o serviço, a forma farmacêutica, posologia, via de administração e a duração do tratamento.

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos podem ser cedidos através de sistemas de distribuição, tais como as PYXIS® (8), um sistema automático de distribuição de medicamentos, que os SFH do HPC utilizam nos seus armazéns avançados. Estes armazéns existem em alguns serviços, como a Urgência Geral e Pediátrica, o Bloco Operatório e a Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD) e têm como objetivo proporcionar aos serviços um acesso mais rápido aos medicamentos, de uma forma segura, eficaz e controlada, de modo a reduzir erros. O Setor Ambulatório efetua a reposição semanal dos estupefacientes e psicotrópicos, que se realiza pela emissão de uma listagem de máximos e mínimos, na qual constam informações relativas ao *stock* dos medicamentos, e os valores máximos e mínimos que devem apresentar. Desta forma, o farmacêutico deve ter em atenção os consumos habituais de modo a prevenir a falta de medicação e deve repor obrigatoriamente os produtos cujo *stock* estiver abaixo do seu valor mínimo.

A minha permanência neste setor (e em todos os outros) iniciou-se com a leitura dos protocolos a ele associados. Depois, assisti aos atendimentos realizados pelas minhas colegas farmacêuticas, e tive oportunidade de realizar o seguimento da terapêutica de alguns doentes, durante os quais me familiarizei com alguns medicamentos hospitalares, bem como as suas indicações, frequência de prescrição e protocolos de toma e pude também avaliar os diferentes níveis de adesão à terapêutica. Por fim, fiz também a conferência de circuitos de medicamentos hemoderivados e psicotrópicos, assisti à reposição de *stocks* de medicamentos nas PYXIS® e fiz contagem de *stocks*.

2.2- Setor da Farmacotecnia

Terminada a minha estadia no Setor Ambulatório, prossegui para o Setor da Farmacotecnia. Este setor provou-se drasticamente diferente do primeiro, uma vez que se demonstrou muito mais prático e com uma forte componente laboratorial. Cabe a este setor a preparação de medicamentos não estéreis, a validação do processo da reembalagem, a preparação de protocolos de quimioterapia e antibioterapia e a preparação de estéreis, como as bolsas para nutrição parentérica.

2.2.1- Unidade de Preparação de Misturas Intravenosas

A preparação de misturas intravenosas, como bolsas para nutrição ou vacinas, realiza-se na Unidade de Preparação de Misturas Intravenosas (UPMI), a qual é constituída por dois compartimentos, de limpeza crescente. O primeiro é uma antecâmara, onde o farmacêutico se irá equipar (contém também o material necessário para o efeito), e posteriormente desequipar. O segundo compartimento destina-se à manipulação dos medicamentos. Esta sala possui uma câmara de fluxo de ar horizontal, e a pressão do ar é positiva, de modo a dificultar a entrada de contaminantes do meio exterior para promover a esterilidade da câmara e das preparações realizadas. A sala possui um *transfer*, cuja função de descompressão permite a troca de material e medicamentos entre a sala estéril e o exterior, diminuindo o risco de contaminação (9).

Aqui, comecei por observar a preparação de bolsas parentéricas, bem como ajudar na sua preparação através da individualização dos produtos, da rotulagem da mistura final e registei também as pressões e temperaturas da sala, diariamente. Posteriormente, tive oportunidade de executar a preparação de algumas bolsas, sob a supervisão de um profissional farmacêutico.

2.2.2- Unidade de Preparação de Citotóxicos

À semelhança da UPMI, a Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC) é constituída por dois compartimentos de limpeza crescente, nomeadamente uma antecâmara para a equipação e a sala onde se realiza a manipulação dos medicamentos. A sala possui uma câmara de fluxo de ar vertical, classe II, tipo B, com filtros *High Efficiency Particulate Arrestance* (HEPA) e um vidro para proteger o operador. Ao contrário da UPMI, na UPC a pressão da sala é negativa, pois a prioridade é impedir a contaminação do exterior. Para esse efeito, o fluxo de ar vertical permite a filtração e expulsão do ar para a atmosfera, protegendo assim o interior do edifício dos produtos perigosos utilizados. Nesta sala são preparados protocolos, os quais consistem em prescrições simultâneas de vários medicamentos.

O processo de preparação dos citotóxicos começa com a confirmação e validação dos protocolos. As informações relativas aos produtos utilizados são registadas no sistema, e estes são de seguida individualizados e colocados no *transfer*. O protocolo é então preparado dentro da sala e devolvido novamente pelo *transfer*, sendo que, uma vez no exterior, serão conferidos os produtos, a rotulação e no caso das seringas, os volumes. Cada medicamento é também identificado com um autocolante de acordo com a sua perigosidade. Por fim, os protocolos

são colocados num saco antiderrame e acomodados numa maleta frigorífica onde serão posteriormente transportados.

Aqui, assisti à preparação e realizei a individualização dos medicamentos. Recolhi também os produtos, quando estes eram devolvidos no *transfer* e fiz as necessárias verificações, bem como a identificação da sua perigosidade. À semelhança da UPMI, também registei diariamente as pressões e temperaturas desta sala.

2.2.3- Reembalagem

A reembalagem dos medicamentos realiza-se numa sala destinada ao efeito, com recurso à utilização do *Fast Dispensing System*[®] (FDS), e tem como objetivo reembalar formas orais em unidades, para distribuição em dose unitária. O produto reembalado deve estar devidamente rotulado, com informações relativas ao prazo de validade (que no máximo é de 6 meses após a reembalagem e tem em atenção a validade original), ao laboratório, à DCI, ao lote do medicamento original e à dosagem do produto reembalado. Enquanto estive na farmacotecnia, realizei a validação dos carregamentos, na qual averigui se todas estas informações estavam presentes e conformes.

2.2.4- Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis

Na Unidade de preparação de medicamentos não estéreis (UPMNE), realiza-se a produção de preparados officinais, isto é, medicamentos que são preparados em farmácia, de acordo com a farmacopeia, e dispensados diretamente aos doentes, e das fórmulas magistrais, que são medicamentos preparados em farmácia, de acordo com uma prescrição médica específica e destinada a um determinado doente (10). Posteriormente, o preparado oficial vai ser validado, algo que eu fiz, e que consiste na confirmação da conformidade das características do produto final, bem como das informações relativas às matérias-primas utilizadas na sua produção.

2.3- Setor da Dose Unitária

A distribuição individual em dose unitária visa o aumento da segurança, a correta e racional administração e dispensa do medicamento, o acompanhamento farmacoterapêutico do doente e reduzir os custos associados à terapêutica. Neste setor, procede-se à preparação de doses individuais, a serem administradas a um dado doente, que se encontre em regime de internamento, para um período de 24 horas (11).

A receção da PME, que, no entanto, pode ainda ser manual em situações excepcionais, constitui a primeira etapa para a preparação da dose. O farmacêutico irá validar a prescrição, tendo em atenção o DCI, as dosagens, as frequências da toma e a via de administração.

Após a fase da validação, a dose será preparada, num armazém designado a essa função. Este armazém contém o Kardex[®], um sistema semi-automático constituído por várias prateleiras com diferentes medicamentos, que são automaticamente movimentadas de acordo com os dados inseridos no sistema informático, que contém o perfil farmacoterapêutico do doente. No entanto, o Kardex[®] não pode conter todos os medicamentos, pois alguns, como os suplementos nutricionais têm dimensões incompatíveis, e por esse motivo são armazenados em separado. A reposição do sistema é realizada com recurso a uma listagem de mínimos, sendo que as prateleiras com *stocks* abaixo do mínimo estão assinaladas no sistema informático.

As doses requeridas são colocadas em cassetes, específicas para cada serviço, constituídas por gavetas que contêm a informação relativa ao nome do doente, o número do processo, o serviço no qual este se encontra, a data da toma e a cama. Estas gavetas estão segmentadas, em quatro compartimentos que contêm medicação para ser tomada de manhã, ao almoço, ao jantar e em SOS, respetivamente. Após a colocação das doses nas cassetes, estas últimas serão sujeitas a validação, numa sala para o efeito. Uma vez validadas, cada cassette é enviada para o respetivo serviço.

No caso de a medicação não ser administrada, por motivos como o paciente ter tido alta, não ter realizado a toma por ter tido uma consulta, ou, ainda, porque se recusou a tomar, ocorre um processo designado por revertência, no qual esta medicação é devolvida aos SFH, e a informação é registada no perfil do doente.

As minhas funções neste setor incluíram o auxílio na validação da terapêutica, na qual eu analisava a prescrição de fármacos normalmente administrados por via oral e analisava se poderiam ser administrados em doentes sujeitos a Sonda Nasogástrica (SNG). Também controlei as doses de antibióticos a administrar, sempre debaixo de supervisão, com o intuito de providenciar uma terapêutica eficaz. A monitorização dos antibióticos tem uma grande importância, devido ao perigo de um tratamento incorreto não só comprometer a recuperação do doente, mas também porque pode resultar no surgimento de estirpes bacterianas resistentes a antibióticos (12). Assim, monitorizávamos e registávamos as datas das tomas, e as dosagens em cada doente, e projetávamos os valores séricos que seriam obtidos, de forma a selecionarmos uma posologia que assegurasse que nunca seriam atingidas

concentrações subterapêuticas durante o tratamento, nem eram administradas doses tão elevadas que arriscassem ser tóxicas. No entanto, o que eu mais fiz neste setor foi a reconciliação da terapêutica que constava na história do paciente, com a terapêutica prescrita no internamento. Aqui, dei por mim a rever muito do que tinha aprendido, e desenvolvi grande interesse por cada caso que vi.

2.4- Setor da Aquisição e Logística

Aproximava-se o meu estágio do seu fim, quando passei para o setor da Aquisição e Logística. Rapidamente constatei que esta era talvez a secção mais complexa dos SFH, com uma grande importância no seu funcionamento e do hospital.

O setor da Aquisição e Logística é responsável por assegurar o abastecimento de medicamentos e matérias-primas aos SF, e consequentemente a todo o hospital, e como tal, é a base do funcionamento de ambos. Porventura, os seus deveres não são tão simples como comprar os produtos necessários, é necessário fazê-lo a baixo custo. O medicamento passa por várias etapas, desde a seleção, seguida da aquisição, receção, armazenamento e por fim a distribuição.

2.4.1- Seleção e Aquisição

Primeiramente, há que seleccionar os produtos a adquirir e as suas quantidades, que é feito tendo em conta os registos do *stock* no sistema informático e no ponto de encomenda, e tendo em atenção os consumos anteriores.

A seleção dos medicamentos utiliza o guia farmacoterapêutico do hospital, baseado no Formulário Nacional de Medicamentos (FNM), conforme estipulado no Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar (13). No caso de ser necessário introduzir um novo medicamento e este não estiver contemplado no FNM, é elaborada uma justificação do pedido, que inclui referência ao nome do medicamento pretendido, a sua posologia, duração do tratamento, história clínica, a indicação terapêutica, o custo e um parecer sobre o financiamento. O pedido é enviado para a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), que poderá deliberar 3 resultados: pode ser recusado, pode ser aprovado com restrições ou pode ser aprovado para uso geral, sendo que em qualquer dos casos de aprovação, o guia farmacoterapêutico será atualizado.

Após a seleção, os SF fazem o pedido de compra ao Serviço de Aproveitamento do hospital, que é responsável por emitir a nota de encomenda.

O circuito dos gases medicinais é distinto dos restantes, pois pode ser adquirido engarrafado ou em cisterna. A aquisição dos engarrafados decorre de forma semelhante aos restantes medicamentos, enquanto as cisternas são sinalizadas para reabastecimento quando o seu nível atinge um determinado limite mínimo, sendo que o seu reabastecimento ocorre em cerca de 1 dia.

Aqui, não realizei pedidos de encomenda, mas observei enquanto os realizavam, preenchi pedidos de justificação para introdução de produtos, que depois foram devidamente conferidos e atualizei folhetos informativos sobre o financiamento de medicamentos nas suas indicações.

2.4.2- Receção, Armazenamento e Distribuição

Na receção, os SFH são responsáveis pela conferência dos produtos recebidos, nomeadamente, pela confirmação das quantidades e pela autenticação dos produtos recebidos e no caso de medicamentos derivados de plasma ou sangue humano, a conformidade deve ser verificada com o Certificado de Autorização de Utilização de Lotes, como está descrito no Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar (13). Um produto com validade inferior a seis meses só será rececionado com conhecimento e autorização do farmacêutico responsável pela aquisição. O original da guia de remessa é enviado para o Serviço de Aprovisionamento do hospital.

Os medicamentos são rotulados, se necessário, e acondicionados no armazém central da farmácia de acordo com as suas características. Deste modo, este armazém inclui, para além do armazém central propriamente dito, duas câmaras frigoríficas, uma sala para desinfetantes e antissépticos, uma sala para inflamáveis, uma arca frigorífica, uma sala para injetáveis de grandes dimensões e um cofre.

O setor faz controlo de validades nos produtos do armazém, sendo que quando estão perto do fim, é avaliada a possibilidade de serem consumidos, entretanto. Se não for possível consumir, estes produtos são transferidos para um armazém, onde ficam em quarentena. Daqui, podem ser devolvidos ao fornecedor, ou, se isto não for possível, serão abatidos, após autorização da CFT.

Este setor também faz reposições semanais de PYXIS®, à semelhança do setor ambulatório, em que tiram uma listagem de mínimos e averiguam quais os medicamentos que precisam de ser repostos, e as quantidades necessárias. O trabalho dos setores difere no facto de que enquanto o setor ambulatório fazia a reposição de psicotrópicos e estupefacientes, aqui repõem-se os restantes medicamentos. O setor também é responsável pela reposição

dos carros de emergência. Cada serviço tem um carro, com exceção da Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) e da unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC), que têm dois carros. Cada carro contém várias cassetes, que contêm valores máximos e mínimos de *stock*, e que o farmacêutico deve repor com os medicamentos necessários, e de seguida enviar o carro de volta para o serviço, com uma periodicidade definida.

Aqui, assisti à receção de encomendas, bem como à rotulagem, enquanto que durante a minha estadia no armazém, assisti a todas as tarefas desempenhadas, ajudei a preparar carros e a repor as PYXIS®.

3- Análise SWOT

3.1- Pontos Fortes

3.1.1- Organização do estágio

O meu estágio em FH foi muito bem organizado, tendo sido dividido equitativamente entre os quatro setores. Desta forma, das 8 semanas do meu estágio, 2 foram dedicadas a cada sector. Considero que foi uma boa planificação, que me permitiu tomar um contacto semelhante com todos os componentes dos setores dos SF do hospital.

3.1.2- Contacto com novos medicamentos

Durante o decorrer do estágio em FH, pude contactar com vários medicamentos de uso hospitalar, como por exemplo, os medicamentos dos protocolos oncológicos, da medicação antiviral para o HIV, ou ainda as bolsas para nutrição parenteral. Não só adquiri conhecimentos sobre as suas indicações, características farmacocinéticas e precauções associadas, mas tive também oportunidade de ver a sua preparação, no caso dos oncológicos, e pude mesmo preparar as bolsas de nutrição parenteral, o que me proporcionou com uma grande oportunidade de aprendizagem.

3.1.3- Aplicação Prática de Conhecimentos

Considero que um dos pontos fortes do meu estágio foi poder, de facto, tomar uma atitude proativa nos diversos setores, e executar algumas das funções que são realizadas pelos profissionais farmacêuticos nos mesmos. Estas tarefas foram sempre realizadas debaixo da supervisão dos profissionais treinados, e todas as tarefas que realizei foram validadas por eles, para assegurar que tudo o que eu fazia estava correto. Considero que isto foi uma mais-valia, pois permitiu-me consolidar e pôr em prática os conhecimentos que fui adquirindo.

3.2- Pontos Fracos

3.2.1- Duração do estágio

O estágio em FH tem a duração de 280 horas, o que equivale aproximadamente a 8 semanas. No meu caso, isto correspondeu a 2 semanas para cada um dos 4 sectores em que permaneci. Apesar de se tratar de uma divisão equitativa, fiquei com a sensação de que um estágio mais longo poderia ter sido benéfico, pois há muitos pormenores a que é necessário dar atenção, e o tempo disponível dificulta uma aprendizagem calma e completa.

3.2.2- Pouco contacto com a realidade hospitalar durante o MICF

Durante o meu estágio, pude verificar que o trabalho do farmacêutico hospitalar é amplo, podendo distribuir-se por funções de dispensa de medicamentos, a sua preparação ou com a logística associada ao funcionamento dos SFH. No geral, a FH é complexa e posso considerar que apesar do MICF ter unidades curriculares orientadas para a área, há assuntos que poderiam ser mais aprofundados, como a já referida medicação hospitalar ou a fármaco-economia, isto é, a relação entre o custo dos medicamentos e a sua eficácia, que é um tema com um grande interesse para a FH, e para as restantes áreas da profissão.

3.3- Oportunidades

3.3.1- Formação sobre trabalho em equipa

Durante o decorrer do meu estágio, tive oportunidade de participar numa formação com o intuito de promover a eficiência e o bem-estar no trabalho, através de uma melhor coordenação entre todos os elementos da equipa. Foi uma experiência interessante, porque não só o orador conseguia prender a atenção dos participantes, como também aborda um tema que pode ser bastante relevante na vida profissional.

3.3.2- Elaboração de folhetos de Farmacovigilância

Durante a minha estadia no setor da farmacotecnia e na dose unitária foi-me pedido que procurasse informação sobre reações adversas de medicamentos novos que iriam ser introduzidos no hospital. Estas atividades permitiram-me contactar com novos medicamentos, e estudar reações adversas e possíveis mecanismos de interação entre fármacos. Durante a realização um dos folhetos, sobre um novo fármaco para o tratamento do COVID-19, este revelou ter um perfil particularmente interessante, devido a um grande número de possíveis interações, pelo que a elaboração do seu folheto se demonstrou bastante educativa.

3.4- Ameaças

3.4.1- Impossibilidade de efetuar registos na ficha do doente

Enquanto efetuava a reconciliação da terapêutica dos doentes na dose unitária, utilizava muito o programa SClínico, para procurar informações nos registos dos médicos e a história da medicação. É uma ferramenta muito útil pois permite compilar as informações relativas ao historial clínico do paciente, com o objetivo de uniformizar a informação (14). No entanto, não é possível para o farmacêutico efetuar registos das suas próprias observações nessa plataforma. Perante isto, creio que a comunicação entre o farmacêutico e os restantes profissionais de saúde fica bastante prejudicada por não haver nenhum meio centralizado para nós expormos as nossas observações.

3.4.2- Falta de meios no Serviço Nacional de Saúde

O farmacêutico hospitalar possui uma grande carga de trabalho, e deixa o serviço suscetível a determinados fatores, nomeadamente se um dos trabalhadores necessitar de faltar, por um qualquer motivo. Esta situação é ainda mais agravada na altura do verão, em que, à semelhança dos outros profissionais, os farmacêuticos também querem gozar das suas merecidas férias, mas que, no entanto, sobrecarga os SFH.

4- Considerações Finais

Durante o meu estágio em FH tomei conhecimento das funções desempenhadas pelo farmacêutico hospitalar, das funções desempenhadas por cada setor e do funcionamento geral de um SFH. O circuito do medicamento é um processo complexo, que requer um mecanismo aperfeiçoado para funcionar corretamente, no qual todos os setores funcionam em sincronia para manter o correto funcionamento do hospital e providenciar ao doente um tratamento eficiente.

Posso destacar a relevância da interação entre o farmacêutico e os outros elementos dos serviços hospitalares. Porque o medicamento passa por todo o hospital, a comunicação entre os médicos, os enfermeiros e os restantes funcionários é essencial, de forma a efetuar um tratamento de excelência.

À semelhança da Farmácia Comunitária, também a FH é muito afetada pela inovação farmacêutica. O surgimento de novos medicamentos e estratégias terapêuticas significa mais oportunidades de escolha, e a necessidade de fazer comparações entre as mesmas, para assegurar um tratamento do doente mais eficiente, isto é, mais eficaz e a baixo custo, e por isso, é importante que o farmacêutico mantenha os seus conhecimentos atualizados.

Terminados os meus 2 meses de estágio, posso fazer um balanço positivo da minha aprendizagem nos SFH no HPC. O modo como fui recebido e integrado foi exemplar, e o empenho que todos demonstraram em assegurar-me uma aprendizagem não só visual e teórica, mas também prática, apesar da elevada carga de trabalho a que estavam sujeitos, foi irrepreensível. Findo o meu estágio, posso dizer que muito aprendi, e que estou mais familiarizado com esta área da profissão farmacêutica.

5- Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS- **Farmácia Hospitalar**. [Acedido a 12 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>
2. CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO COVA DA BEIRA, EPE- **Legislação**. [Acedido a 12 de junho de 2022]. Disponível na internet: <https://www.chcbeira.min-saude.pt/apresentacao/legislacao/>
3. Decreto-Lei nº 284/99, D. R I Série. 172 (26 de julho de 1999) 4683–4687.
4. Decreto-Lei nº 61/2018, D. R I Série. 149 (3 de agosto de 2018) 3771-3777
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar–**Manual da Farmácia Hospitalar**. [Acedido a 28 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
6. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar – **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**. [Acedido a 15 de junho de 2022]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boas_praticas_farmacia_hospitalar_1999_20386447515b3249f13a886.pdf
7. Decreto-Lei nº 206/2000, D. R I Série. 202 (1 de setembro de 2000) 4611-4611
8. Deliberação nº 292/2005, D. R II Série. 46 (7 de março de 2005) 3471-3472
9. GOUVEIA, A. P. N. M., SILVA, A. S. B., BERNARDO, D. M. B., FERNANDES, J. M. S. S. I.N. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar- **Manual de Preparação de Citotóxicos**. [Acedido a 28 de junho de 2022]. Disponível na internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/manual-de-preparacao-de-citotoxicos/>
10. Portaria nº 594/2004, D. R Ib Série. 129 (2 de junho de 2004) 3441–3445.
11. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar – **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar- Capítulo D- Distribuição**. [Acedido a 5 de julho de 2022]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/capitulo_d_manual_de_boas_praticas_de_farmacia_hospitalar_21223437045d07678534ad5.pdf
12. CUNHA, Cheston B.; OPAL, Steven M. - Antibiotic Stewardship: Strategies to Minimize

Antibiotic Resistance While Maximizing Antibiotic Effectiveness. **Medical Clinics of North America**. ISSN 15579859. 102:5 (2018) 831–843. doi: 10.1016/j.mcna.2018.04.006.

13. 11. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar – **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar- Capítulo B- Aquisição e Armazenamento**. [Acedido a 28 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/manual-de-boas-praticas-de-farmacia-hospitalar-capitulo-b-aquisicao-e-armazenamento/>

14. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **SClínico/Cuidados de Saúde Hospitalares (CSH)**. [Acedido a 3 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.spms.min-saude.pt/2020/07/sclinico-hospitalar/>

PARTE III

Monografia

“Resveratrol como Mimético da Restrição Calórica
para Doenças Neurodegenerativas”

Lista de Abreviaturas

A β - Beta-amilóides

AcCoA- Acetilcoenzima A

ALS- Esclerose lateral amiotrófica

AMP- Adenosina 3',5'-monofosfato

AMPK- Proteína cinase ativada por adenosina monofosfato

ATG- Genes relacionados com a autofagia

ATP- Adenosina 5'-trifosfato

ATXN3- Ataxina 3

AZ- Alzheimer

BHE- Barreira hematoencefálica

CAG- Citosina, adenina, guanina

cAMP- Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

CK- Creatinina cinase

CREB- *cAMP response element binding*

CRM- Mimético da restrição calórica

DN- Doenças Neurodegenerativas

DNA- Ácido desoxirribonucleico

EUA- Estados Unidos da América

Htt- Huntingtina

IL-1 beta- Interleucina 1 beta

LCR- Líquido cefalorraquidiano

LDL- *Low Density Lipoprotein*

LKBI- Cinase hepática B1

miRNA- Micro ácido ribonucleico

MJD- Doença de Machado-Joseph

MMP-9- metaloprotease 9 da matriz

mTOR- Alvo mecanístico da rapamicina

NAD +- Dinucleótido de nicotinamida e adenina

NADPH- Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina

Nf-kB- Fator nuclear kappa B

PDE- Fosfodiesterases

PGC- I alfa- Coativador gama I-alfa do recetor ativado por proliferador de peroxissoma

RC- Restrição Calórica

ROS- Espécies reativas de oxigénio

RV- Resveratrol

SIRT I- Desacetilase sirtuína I

SO- Stress oxidativo

TNF-alfa- Fator de Necrose Tumoral alfa

ULK I- Cinase serina/treonina

Resumo

As doenças neurodegenerativas são patologias frequentemente relacionadas com a perda progressiva de neurónios, da qual resulta um declínio motor, físico e/ou comportamental, que pode afetar seriamente a qualidade de vida dos doentes. O envelhecimento é o principal fator de risco no desenvolvimento destas patologias, uma vez que o organismo fica mais vulnerável a disfunções, o que faz com que estas doenças tomem particular relevância nas sociedades ocidentais envelhecidas.

A restrição calórica é um método que tem demonstrado efeitos promissores no aumento da longevidade e no combate às doenças neurodegenerativas. Existem moléculas capazes de replicar os seus efeitos, os miméticos da restrição calórica. Entre estes, o resveratrol é uma molécula promissora, cujo potencial terapêutico é limitado pelas suas características farmacocinéticas e biodisponibilidade.

Palavras-Chave: Doenças Neurodegenerativas; Restrição Calórica; Autofagia; Resveratrol, Biodisponibilidade.

Abstract

Neurodegenerative diseases are pathologies often related to the progressive loss of neurons, which results in motor, physical and/or behavioral decline, that can seriously affect the quality of life of patients. Aging is the main risk factor in the development of these pathologies, since the body is more vulnerable to dysfunctions, which makes these diseases particularly relevant in aged western societies.

Caloric restriction is a method that has shown promising effects in increasing longevity and fighting neurodegenerative diseases. There are molecules capable of replicating its effects, the calorie restriction mimetics. Among these, resveratrol is a promising molecule, whose therapeutic potential is limited by its pharmacokinetic characteristics and bioavailability.

Keywords: Neurodegenerative Diseases, Calorie Restriction, Autophagy, Resveratrol, Bioavailability.

I- Introdução

As Doenças neurodegenerativas (DN) são um dos flagelos dos tempos atuais com tendência para se agravar devido ao envelhecimento da população. Entre si, estas doenças podem apresentar quadros clínicos mais ou menos parecidos, com algumas semelhanças nos seus mecanismos patológicos, por exemplo, a perturbação da homeostase e acumulação de proteínas disfuncionais ou a vulnerabilidade ao stress oxidativo (SO) (1).

O desenvolvimento das DN pode estar relacionado com fatores genéticos, ou fatores como a idade avançada, ou o estilo de vida (2). Perante a importância de atenuar o quadro clínico, atrasar ou bloquear a progressão das DN, tem vindo a ser investigada a possibilidade de interferir com os fatores acima mencionados. Para este efeito, a restrição calórica (RC) tem-se revelado dos métodos mais promissores, através da sua capacidade de modular a autofagia nas células cerebrais e, conseqüentemente, de as proteger da acumulação de espécies nocivas (3).

Apesar das evidências da sua utilidade, a RC implica limitações exigentes ao estilo de vida dos doentes (3) e, por isso, seria benéfico encontrar substâncias capazes de exercer o mesmo efeito, mas cuja terapêutica fosse mais fácil de aplicar. O resveratrol (RV) poderá ser uma destas alternativas. O RV é um polifenol, que constitui uma molécula promissora, uma vez que possui propriedades anti-inflamatórias e anti-oxidantes e, também, ativa a desacetilase sirtuína I (SIRT1), uma das vias mais relevantes nos efeitos da RC (4). Apesar disto, a investigação dos mecanismos de ação e propriedades do RV encontra-se longe de estar terminada. O RV apresenta as suas próprias limitações que, com as estratégias adequadas, talvez possam ser ultrapassadas (5).

Começarei esta monografia por abordar os fatores que poderão estar na etiologia das perturbações neuronais e a forma como os procuramos modificar através da RC. De seguida apresentarei as alternativas a esse método, prosseguindo com a caracterização da molécula conhecida como RV e explicitarei os seus mecanismos de ação, bem como a forma como esta molécula promete substituir a RC na terapêutica das DN, dando alguns exemplos. Por fim, explorarei as suas limitações, e os fatores por elas responsáveis, bem como possíveis soluções e perspetivas futuras.

2- As Doenças Neurodegenerativas, a Restrição Calórica e os seus Miméticos

2.1- As Doenças Neurodegenerativas e os seus Mecanismos Patológicos

As DN são frequentemente associadas a perda progressiva de uma população específica de neurónios, que se encontram vulneráveis, o que resulta num agravamento do declínio motor, cognitivo e/ou comportamental (1). Infelizmente, em muitos casos, não foram identificados marcadores biológicos que nos possibilitem antecipar o desenvolvimento da doença, com a exceção das patologias com origem genética, em que a presença das respetivas mutações pode ser feita precocemente. Sabemos, no entanto, que estas doenças têm a sua origem numa série de mecanismos patológicos muitas vezes correlacionados, entre os quais a toxicidade provocada pela acumulação de proteínas, SO, neuroinflamação e desregulação da morte celular programada (1). A disfunção mitocondrial e SO induzidos pela desregulação entre agentes pró e anti-oxidantes na célula podem também contribuir para as DN(2).

Erros na via da fosforilação oxidativa, que ocorre na mitocôndria, podem levar à produção de espécies reativas de oxigénio (ROS). Estas, por sua vez, são extremamente prejudiciais para a célula, podendo provocar danos nas estruturas lipídicas, no DNA e nas proteínas, e mesmo levar a morte celular (2). Apesar da importância de manter os níveis de ROS o mais baixo possível, a aplicação desta tarefa no cérebro pode-se revelar complicada, pois trata-se de uma estrutura biológica extremamente exigente, rica em lípidos e que necessita de grandes quantidades de oxigénio, que são precisamente os fatores que podem induzir a produção de ROS (2).

Infelizmente, à medida que envelhece, o organismo fica cada vez mais vulnerável à ocorrência de disfunções, há maior acumulação de proteínas, e os mecanismos biológicos de proteção, podem começar a apresentar falhas. Ficamos, portanto, dependentes dos nossos mecanismos de limpeza de péptidos ou proteínas indesejadas, sendo que se estes deixarem de funcionar corretamente, tal pode contribuir para desencadear uma DN (3). É por este motivo que, de modo a podermos prevenir e atenuar a progressão das DN, é de grande importância que se preserve a homeostase nas células do cérebro e, que a eliminação de metabolitos e outras espécies associadas, decorra da forma mais adequada. Para este fim, há um mecanismo fundamental a ter em conta, a autofagia.

A autofagia é um processo intracelular, que decorre no citoplasma, que permite eliminar organelos e moléculas disfuncionais, através da sua integração em autofagossomas, e fusão com lisossomas. Podemos mencionar a existência de três tipos de autofagia, que são a microautofagia, a macroautofagia e a autofagia mediada por chaperonas (6). A macroautofagia,

consiste num processo celular, que decorre no citoplasma, e que tem como objetivo a degradação de proteínas, que serão envoltas por um fagoforo, que irá então formar uma dupla membrana à sua volta e, que passa então a denominar-se de autofagossoma. Este, por sua vez, irá deslocar-se através dos microtúbulos, até se fundir com um lisossoma, cujas hidrolases vão então decompor e reciclar o organelo alvo e o seu conteúdo (6). A microautofagia e a autofagia mediada por chaperonas distinguem-se da macroautofagia na medida em que os substratos a serem eliminados não são transportados em vesículas até ao lisossoma. Estas formas de autofagia, são, no entanto, menos relevantes para o presente contexto, e, portanto, daqui para a frente, qualquer referência a autofagia referir-se-á apenas à macroautofagia (6).

O complexo proteína cinase serina/treonina (ULK1) é essencial na regulação da autofagia (Figura 1), em conjunto com as proteínas da família ATG. O complexo ULK1, por sua vez é inibido pelo alvo mecanístico da rapamicina (mTOR), e ativado pela proteína cinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) (6). O funcionamento anormal dos mecanismos autofágicos da célula está muitas vezes presente em DN, entre outras, assim como na idade avançada (3).

2.2- A Restrição Calórica nas Doenças Neurodegenerativas

Há evidências que sugerem que o controlo da dieta poderá diminuir os efeitos nocivos associados ao envelhecimento. Os seus benefícios podem ser atribuídos à sua capacidade de favorecer processos catabólicos, em particular os processos autofágicos, bem como de diminuir o SO e modular a resposta inflamatória (3). Por estas razões, a adoção de um regime alimentar baseado na redução crónica da ingestão calórica diária, a RC, poderia ser utilizado como estratégia terapêutica em diversas doenças (3). A RC pode ser descrita como sendo uma redução crónica da ingestão de calorias, em 20-40% (7), sem provocar desnutrição (3), prática à qual estão associados benefícios para o organismo, como a capacidade de modular a energia metabólica, a redução do SO, o aumento da sensibilidade à insulina e a estimulação da autofagia (3). Pelas razões apontadas, a RC apresenta potencial na prevenção contra diversas patologias, tais como as doenças cardiovasculares, a diabetes, cancro, e DN (7).

O balanço energético induzido pela RC manifesta-se na relação AMP/ATP, que por sua vez leva a que a célula procure manter a homeostase metabólica (7). O AMPK é um sensor energético, que deteta os níveis de AMP celulares (7), e que, nesta situação, será ativado, consequentemente, ativando a ULK1, e reprimindo a mTOR, que iria em caso contrário reprimir a ULK1 e consequentemente o processo autofágico (7). A autofagia é regulada entre outros mecanismos pela acetilação de proteínas (3). A acetilação de proteínas é uma

modificação pós translacional, estimulada por N-acetiltransferases da lisina, mas que também pode ocorrer sem necessidade de intervenientes enzimáticos, na presença de acetilcoenzima A (AcCoA), a pH ácido (3).

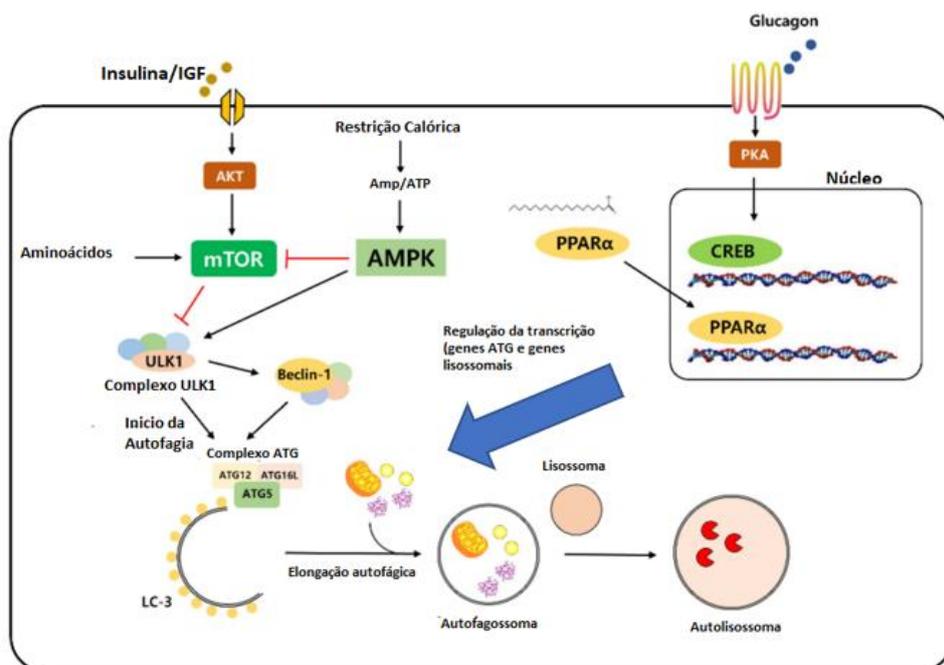


Figura 1- RC altera o balanço AMP/ATP, ativando a AMPK. A AMPK inibe a mTOR (repressor da autofagia) e ativa a ULK1, induzindo a autofagia. O glucagon ativa a cAMP response element binding (CREB), que regula a transcrição de genes ATG e genes lisossomais. Adaptado de (7).

A RC ativa as sirtuínas (3), um conjunto de desacetilases dependentes do dinucleótido de nicotinamida e adenina (NAD⁺) (8). Sendo a acetilação de determinadas proteínas um fator de inibição da autofagia, a atividade de desacetilação das sirtuínas irá nalguns casos favorecer positivamente este processo (3). Assim, a RC também pode favorecer a autofagia através da desacetilação de proteínas, mediada pela ativação das sirtuínas e do AMPK, bem como pela depleção de AcCoA (3).

No entanto, apesar dos seus inegáveis benefícios, a RC apresenta uma forte e evidente limitação à sua implementação com eficácia, pois implica o delineamento e cumprimento rigoroso de uma dieta estrita, que imporia fortes limitações na liberdade alimentar do indivíduo, para além de que a sua própria implementação no dia a dia seria desafiante devido à necessidade de controlar a quantidade de calorias ingeridas ao longo do dia. Esta falha poderia possivelmente ser colmatada através da instituição de períodos intervalados de regime alimentar restritivo, ao invés de uma restrição crónica (3), de modo a aumentar a adesão à terapêutica, no entanto, apresentaria as mesmas limitações. Assim, surge a necessidade de

encontrar alternativas com potencial terapêutico semelhante, ou superior, e que sejam mais atrativas aos olhos do doente, para desta forma terem maior adesão.

2.3- Os Miméticos da Restrição Calórica

Apesar da RC ser atualmente considerada como sendo a única intervenção não génica que apresenta evidência de prolongar a esperança média de vida, quer em modelos de leveduras quer em mamíferos (4), as suas limitações e a sua baixa compatibilidade com o estilo de vida dos doentes reiteram a necessidade de aprofundar a investigação de moléculas capazes de replicar os seus efeitos, sem, no entanto, apresentarem as mesmas limitações (3). Estas moléculas, capazes de mimetizar os efeitos da RC, seriam, portanto, designadas de miméticos da restrição calórica (CRM). Por sua vez, para uma molécula ser considerada candidata a CRM, deve ser capaz de reproduzir alguns, ou todos os efeitos atribuídos à RC, nomeadamente a capacidade de prolongar a esperança de vida do indivíduo, atenuar condições relacionadas com a idade e induzir o mecanismo de autofagia, possivelmente através da diminuição da acetilação de proteínas, através da inibição de acetilases, da ativação de deacetilases ou através da depleção de AcCoa (3).

Foram identificadas uma variedade de compostos que se encaixam dentro destes parâmetros, nomeadamente inibidores da glucose, inibidores da mTOR, ativadores da AMPK ou da SIRT (3). Os compostos polifenólicos incluem algumas das moléculas candidatas a CRM mais promissoras. Os polifenóis, em si, são compostos naturais habitualmente encontrados no mundo vegetal, na fruta, nos vegetais e nas folhas de algumas plantas, onde desempenham funções na reprodução, de defesa química e no crescimento (4). Os polifenóis podem ser divididos em classes de acordo com a sua estrutura química, nomeadamente em compostos flavonoides ou não flavonoides, como os estilbenos. Possuem reconhecidos efeitos anti-inflamatórios e anti-oxidantes (4). Algumas das moléculas candidatas a CRM são polifenóis, como é o caso da quercetina, a curcumina, o galato de epigallocatequina e, mais notavelmente, o RV (3); (4).

3- Resveratrol

3.1- Caracterização

Isolado pela primeira vez em 1939 (9), o RV (3,5,4'-trihidroxiestilbeno) é um polifenol não flavonoide (10). É um composto natural, encontrado em elevadas concentrações na casca da uva, mas também presente, em frutos secos, bagas, no chocolate negro e nas romãs (9). O RV é um estilbeno, a sua estrutura química consiste num hidrocarboneto constituído por uma

ligação dupla de eteno, substituída com um grupo fenilo em ambos os seus átomos de carbono. Pode ser encontrado em duas formas isoméricas, a forma trans e a forma cis (10). Entre os dois, o trans-RV é o isómero de maior interesse, pois é o que tem maior bioatividade, e é também o mais abundante. O RV é mais estável no estado líquido, e a pH ácido (9).

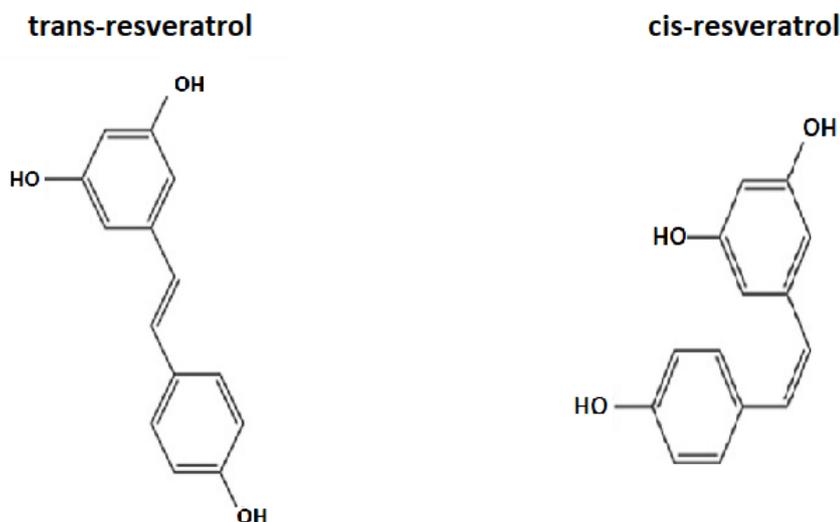


Figura 2- Estruturas dos isómeros do RV. Adaptado de (10).

Foi nos anos 90 que o RV ganhou destaque pelas evidências dos seus efeitos benéficos no organismo, e desde então, tornou-se alvo de interesse e de investigação (9). Mais concretamente, o RV tem propriedades anti-inflamatórias, neuroprotetoras e antioxidantes (9). Os seus potenciais usos incluem o aumento da longevidade em mamíferos, a terapêutica de cancro, do síndrome metabólico, de DN, da diabetes tipo 2, em doenças cardiovasculares e na obesidade (3).

3.2- Farmacocinética e Biodisponibilidade

O RV é bem absorvido por via oral, numa extensão superior a 70% (10). No intestino, é absorvido por difusão passiva ou pela ligação com transportadores membranares. O RV sofre metabolização pré sistémica no intestino, por sulfatação e glucoronidação. Após a absorção intestinal, o RV pode ser encontrado no sangue, na forma livre, ou nos seus metabolitos (5). Na corrente sanguínea, o RV liga-se às proteínas plasmáticas, tais como as integrinas, as LDL e a albumina (9), de modo a formar complexos que são dissociados na membrana celular, quando as LDL ou a albumina interagem com recetores membranares e o RV entra na célula (5). O RV é metabolizado principalmente pelo fígado, por enzimas metabólicas de fase II, em metabolitos sulfatados e glucoronados, que têm pouca atividade (5). Esta metabolização dá-se de forma extensa, num processo que se inicia logo no intestino, o que resulta numa biodisponibilidade baixa e interfere com o seu potencial terapêutico (5); (9).

3.3- Toxicidade e Segurança

O RV é geralmente bem tolerado (9). Há evidência que a ocorrência de efeitos adversos está correlacionada com a dose administrada (11). Em humanos, o RV demonstra ser seguro até uma dose de 5g diários. Apesar disto, foram reportados efeitos adversos em ensaios clínicos, em doses elevadas (>2.5g), de natureza gastrointestinal, incluindo sintomas de desconforto abdominal, flatulência náuseas e diarreia (12).

3.4- Mecanismos de ação

O RV tem a capacidade de ativar a SIRT1. As sirtuínas são uma família de deacetilases dependentes de NAD⁺, que exercem uma importante função por regularem fatores como a senescência, o metabolismo e ainda a sobrevivência celular (8). O RV pode ativar a SIRT1 de forma direta, uma vez que ao interagir com a SIRT1, altera a sua conformação e aumenta a sua afinidade com os seus substratos (13). Por sua vez, a SIRT1 favorece a biogênese mitocondrial, através da regulação do coativador gama 1-alfa do recetor ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1 alfa), modula o fator nuclear kappa B (nf-kB) (13) e é responsável pela desacetilação de proteínas, incluindo proteínas da família ATG, que regulam a autofagia (14). A SIRT1 é também responsável pela desacetilação da cinase hepática B1 (LKB1) (8), é responsável por fosforilar a AMPK e, conseqüentemente, estimular a sua atividade (8).

Adicionalmente, o RV também promove a atividade da AMPK, através da inibição das fosfodiesterases (PDE), que causa um aumento dos níveis intracelulares de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP) e de Ca⁺ (15). A AMPK é um sensor energético, que participa na manutenção da homeostase energética na célula, modula a resposta inflamatória, e o SO (16). Uma vez ativada, inibe processos anabólicos e estimula processos catabólicos como a autofagia, fosforilação oxidativa mitocondrial e a oxidação de ácidos gordos, mantendo os níveis de fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH) e de glutathiona (17).

Deste modo, o RV ativa a AMPK e a SIRT1, que não são processos completamente independentes um do outro. A SIRT1 ativa a AMPK por desacetilação da LKB1, como já foi mencionado, mas a AMPK também favorece a atividade da SIRT1, por aumentar os níveis de NAD⁺, dos quais ela depende(17).

4- Resveratrol como Mimético da Restrição Calórica

4.1- Na longevidade

Um dos principais benefícios associados à RC é o aumento da longevidade em modelos animais (3). O envelhecimento é um fenómeno caracterizado por processos degenerativos, que resultam numa diminuição das capacidades fisiológicas do organismo. Por este motivo, o envelhecimento é um fator de risco de patologias como as doenças neurológicas, cardiovasculares, diabetes e cancro (18).

Na idade avançada, a autofagia pode encontrar-se reduzida, podendo agravar assim a acumulação de detritos e espécies nocivas na célula (3), que comprometem a saúde no envelhecimento. A importância da autofagia sublinha-se pelo facto que quando foi suprimida, a RC não foi capaz de aumentar a longevidade (4). O RV modula a autofagia (Fig. 3), através da ativação da AMPK, que ocorre via aumento do cAMP e Ca^{2+} devido à inibição das PDE, e pela ativação da SIRT1 (15). O RV já mostrou evidência de aumentar a longevidade em diferentes organismos (3).

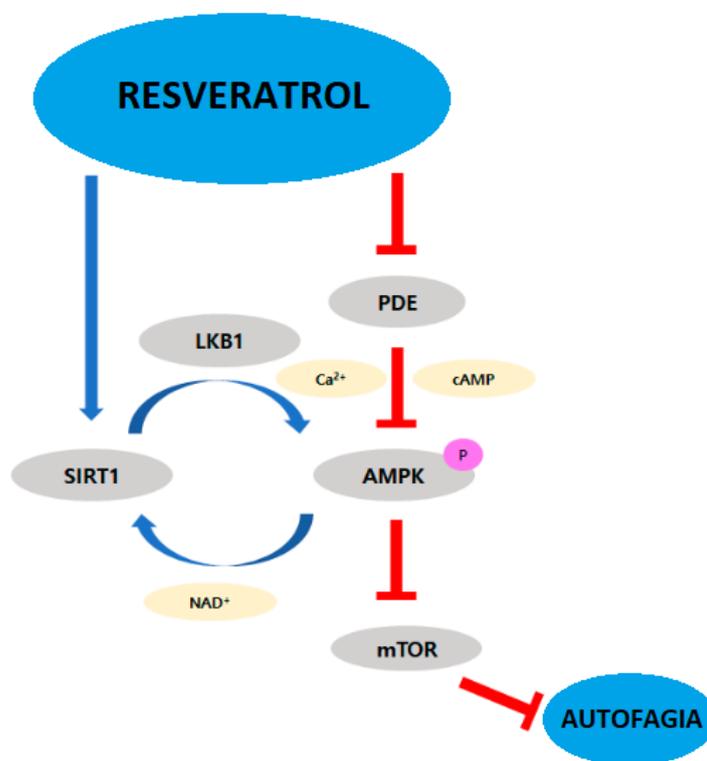


Figura 3- O RV ativa a SIRT1 que ativa a AMPK através da LKB1. O RV inibe as PDE, aumentando as concentrações de cAMP e Ca^{2+} que também resultam num aumento da atividade da AMPK. Por sua vez, a AMPK inibe o mTOR, resultando no favorecimento da autofagia. Adaptado de (15)

O envelhecimento pode ser agravado por fatores, como o excesso de SO, resultante de disfunção mitocondrial que provoca danos no DNA, na mitocôndria e interfere com a

proteostase (15). O RV estimula a biossíntese de antioxidantes endógenos, como a superóxido peroxidase, a peroxidase da glutaciona, catalase e a glutaciona redutase. Também neutraliza radicais livres e diminui a sua produção, consequentemente exercendo atividade antioxidante (18).

A inflamação é outro fator agravante do envelhecimento, particularmente quando há um desequilíbrio entre os fatores pró-inflamatórios e os mecanismos anti-inflamatórios do organismo (18). Os polifenóis têm conhecida atividade anti-inflamatórias, e o RV não é exceção (4), pois demonstra regular a produção de fatores pró-inflamatórios, como a Interleucina 1 beta (IL-1 beta) e o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-alfa) (18).

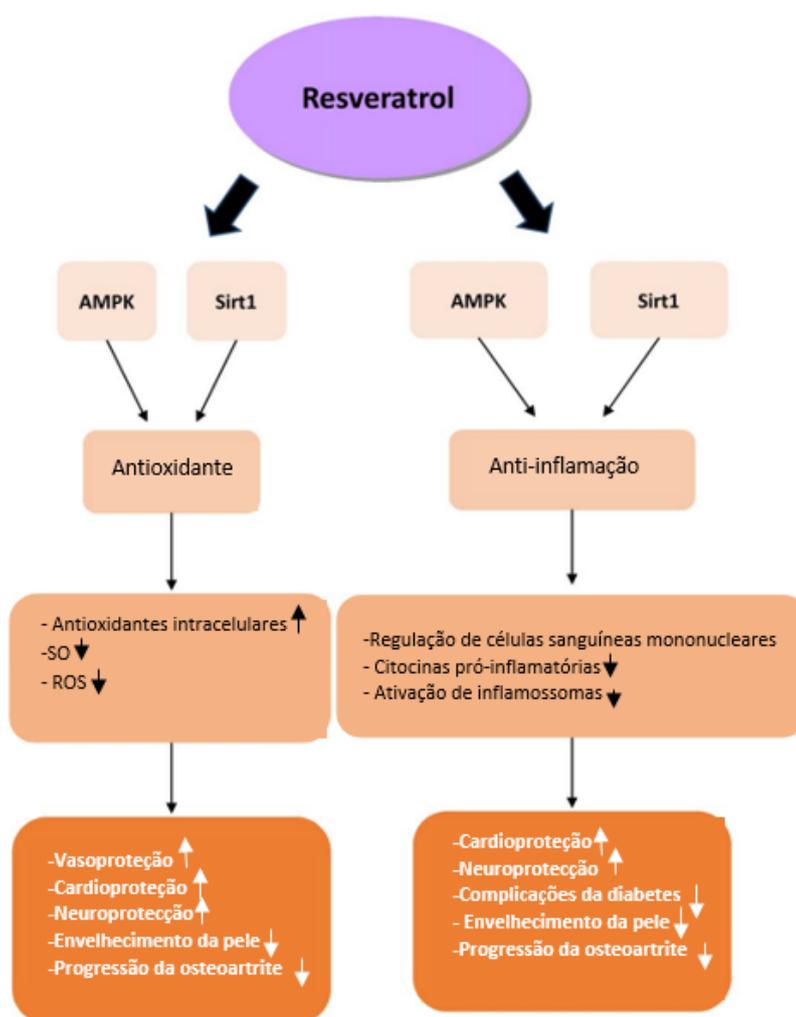


Figura 4- Mecanismos do RV na prevenção de doenças relacionadas com o envelhecimento. Adaptado de (18)

Mais especificamente, na neuroinflamação, o RV demonstra diminuir os níveis da metaloprotease 9 da matriz (MMP-9), uma molécula com a capacidade de regular a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), através da libertação de citocinas e de

radicais livres. O RV ao reduzir os níveis de MMP-9, reduziu a permeabilidade da BHE a agentes inflamatórios, o que se refletiu numa diminuição da inflamação no cérebro (19).

4.2- Resveratrol em Doenças Neurodegenerativas

4.2.1- Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (AZ) é uma DN, caracterizada pelo desenvolvimento de défice cognitivo e perda de memória, resultando muitas vezes em demência. É marcada pela presença de placas de peptídeo beta- amiloides ($A\beta$) e acumulação de proteína tau hiperfosforiladas (20).

As placas $A\beta$ desempenham um papel fulcral na patologia da AZ. São principalmente constituídas por peptídeos $A\beta$, resultantes da clivagem da proteína precursora do peptídeo $A\beta$, por β e γ -secretases (21). Os péptidos $A\beta$ aumentam os níveis de ROS e o SO na célula, comprometendo a sua integridade (21). AS ROS, os péptidos $A\beta$ e o SO formam entre si um ciclo vicioso, uma vez que os $A\beta$ induzem um aumento do SO e das ROS, que por sua vez também aumentam os níveis de $A\beta$, por promoverem a ativação da β -secretase (21). A proteína tau desempenha funções na formação dos microtúbulos nas células neuronais. Esta proteína é normalmente solúvel, no entanto, ao formar emaranhados neurofibrilares em conjunto com os peptídeos $A\beta$, dão origem a agregados insolúveis, que comprometem o funcionamento dos neurónios e das sinapses em regiões cerebrais relacionadas com a memória (21).

O tratamento com RV demonstrou benefícios em modelos animais de AZ (20); (22); (23). O RV demonstrou inibir a formação de emaranhados neurofibrilares, através da estabilização das proteínas tau hiperfosforiladas, numa forma mais solúvel. Foi também observado que não houve alterações a nível motor, o que foi atribuído ao facto de o RV atuar numa fase em que já se formaram pequenos agregados de tau (22). Há evidência de que o RV diminui a formação de placas $A\beta$, porque por um lado, aumenta a sua eliminação, por proteólise, e por outro, diminui a formação dos peptídeos $A\beta$, por favorecer a degradação da proteína precursora amiloide de modo não amiloidogénico (20). Num estudo em que o RV foi administrado a murganhos, por injeção intracerebroventricular, foi detetado um aumento significativo da atividade da AMPK e da PGC-1 alfa no hipocampo e no córtex pré-frontal, e um aumento da biogénese mitocondrial. Foi também registada uma melhoria cognitiva, por o RV aumentar a atividade da SIRT1, que se encontrava diminuída (23). Em ensaios clínicos, o

RV diminuiu significativamente o declínio de A β 40 e A β 42 no líquido cefalorraquidiano (LCR) (19), modulou a inflamação e atenuou o declínio cognitivo nos doentes (19); (24).

4.2.2- Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla é uma doença crónica do sistema nervoso central (25). É uma DN, e autoimune, mediada por linfócitos T (26), para a qual ainda não existe cura, de forma que os tratamentos atuais consistem na gestão da doença, por vezes com recurso a imunossuppressores (26). A patologia caracteriza-se pela apresentação de lesões inflamatórias focais, associadas à perda de neurónios do hipocampo (25), à desmielinização (27) e à degeneração de axónios (25).

A patologia da esclerose múltipla está correlacionada com um aumento da libertação de endotelina-I, por astrócitos reativos. O aumento da libertação da endotelina-I promove a inflamação, diminui o fluxo de sangue cerebral e favorece a morte neuronal (25). O RV demonstrou diminuir a libertação de endotelina-I em astrocitomas (25). Um estudo, realizado em 2019, investigou os efeitos do RV em murganhos com encefalite autoimune experimental, um modelo da esclerose múltipla, de acordo com a premissa que o RV permitiria modular a ação e a sobrevivência das células CD⁺ T, assim como a inflamação mediada por miRNAs. Os resultados obtidos evidenciaram uma melhoria na severidade da doença, nomeadamente, uma redução do défice motor nos murganhos aos quais foi administrado o RV. Estes murganhos também apresentaram um nível de infiltração de células mononucleares no cérebro inferior ao grupo de controlo, que o estudo concluiu dever-se à interrupção do ciclo celular e aumento da apoptose nestas células, de forma específica, no cérebro (26).

Outro estudo em murganhos, nos quais foi induzida desmielinização, por intoxicação com cuprizona, apresentou evidências de que o RV alivia a desmielinização, a inflamação e o SO mas também favorece a remielinização (27).

4.2.3- Esclerose Amiotrófica Lateral

A Esclerose Amiotrófica Lateral (ALS) é uma DN, que afeta os neurónios motores (28) e que surge na idade adulta (29). A patologia é caracterizada por fraqueza, atrofia muscular e perda da função motora (29). A doença evolui conduzindo a dificuldades respiratórias, e tornando-se fatal (29). A degenerescência de neurónios musculares está associada a fatores como a disfunção mitocondrial, SO, inflamação e também a uma disfunção na homeostase das histonas (29).

Num estudo, *in vitro*, em células estaminais mesenquimatosas de doentes com ALS, verificou-se que estas apresentavam uma diminuição das atividades da SIRT1 e da AMPK. No entanto, verificou-se que estas atividades podiam ser restauradas. Após administração de RV, verificou-se um aumento nos níveis de mRNA da SIRT1 e de AMPK fosforilado, assim como um aumento da diferenciação de células neuronais, o que demonstra que o RV tem potencial na terapêutica da ALS (28). Num estudo realizado em murganhos macho e fêmea, o RV atuou de forma diferente nos dois sexos. Nos machos, adiou o surgimento dos sintomas, o que não se verificou nas fêmeas. No entanto, nestas, o RV demonstrou atenuar a gravidade dos sintomas numa fase mais tardia da doença, e aumentou a sua longevidade, comparativamente ao grupo de controlo (29).

4.2.4- Doença de Machado-Joseph

A doença de Machado-Joseph (MJD), é uma das nove doenças de poliglutaminas (30). Também conhecida como ataxia espinespinocerebelosa do tipo 3 (31), é uma DN que resulta de uma expansão do triplete citosina, adenina, guanina (CAG) no gene ATXN3 (32), no cromossoma 14 (31). A expansão dá origem a uma cadeia excessivamente longa de poliglutaminas na proteína ataxina 3 (ATXN3), que tende a formar agregados insolúveis (32). As suas manifestações clínicas, consistem em distúrbios visuais, da fala, ou musculares, que podem incluir distonia, rigidez, ataxia (31), ou distúrbios do sono (30).

A ATXN3 é uma proteína desubiquitinante expressa no cérebro e em praticamente todos os tecidos do organismo. Desempenha uma importante função na célula, no sistema ubiquitina-proteossoma, por resgatar proteínas marcadas para serem degradadas por proteólise. A cadeia alongada interfere com a especificidade da ATXN3 para com o seu substrato e consequentemente interfere com a homeostase proteica na célula (30). No entanto, a desubiquitinação de proteínas não é a única função da ATXN3 na célula, pois também desempenha funções na autofagia, na organização do citoesqueleto, na reparação de DNA e na regulação da transcrição (30). Atualmente, não há nenhum tratamento eficaz na modificação da progressão da MJD, apenas para a gestão dos sintomas. Estratégias terapêuticas futuras poderão ter como alvo a formação dos agregados de ATXN3, ou o mRNA da ataxina mutante (30).

A RC permite obter melhorias significativas na descoordenação motora em murganhos transgênicos da MJD, através do aumento da atividade da SIRT1, reduzindo também a neuroinflamação e promovendo a autofagia (32). O RV reproduz resultados semelhantes, por ser um ativador da SIRT1, havendo evidência que o RV reestabelece os níveis da SIRT1 (32).

Noutro estudo, em peixes zebra transgênicos como modelo de MJD, o RV ativou a SIRT1 aumentou a distância por eles percorrida (31), o que constitui mais evidência do potencial terapêutico do RV na MJD.

4.2.5- Doença de Huntington

A doença de Huntington é também uma DN de poliglutaminas. É uma doença autossômica dominante, que resulta de uma repetição de CAGs no gene HTT, que resulta na formação de uma cadeia longa de glutaminas na proteína huntingtina (htt) mutante (33). Esta alteração na htt mutante provoca alterações na conformação da proteína e a sua acumulação (33). As proteínas mutantes de htt podem trazer consequências para a célula, como a perturbação da proteostase mitocondrial e o aumento do SO (33). Consequentemente, ocorre neurodegenerescência no corpo estriado e no córtex (33); (34), o que leva ao surgimento de déficit cognitivo, deficiências motoras, bradicinesia e distonia (33).

A disfunção mitocondrial, e o SO que dela advém, estão presentes na patologia da Huntington (33); (34). *In vitro*, o RV aumentou fatores de transcrição mitocondriais, PGC-1 alfa e o fator de transcrição mitocondrial A (33). A evidência em murganhos transgênicos mostrou-se concordante, e o RV atenuou a disfunção mitocondrial através do restauro das atividades da PGC-1alfa e do fator de transcrição mitocondrial A, que se encontravam diminuídos, resultando em melhorias na coordenação motora e na aprendizagem (34).

5- Ensaio Clínico com Resveratrol na Cognição e em Doenças Neurodegenerativas

5.1- Na cognição

Em 2018, foi publicado um estudo piloto, realizado em 32 adultos sedentários e com excesso de peso, com idades compreendidas entre os 65 e os 93 anos. O estudo era de fase 2, aleatorizado, com controlo e duplamente cego. Os sujeitos foram divididos, aleatoriamente, em 3 grupos: 1 grupo placebo, e 2 grupos experimentais. Num dos grupos experimentais foi administrada uma dose de 300mg diárias, e no outro uma dose mais elevada de 1000mg diárias. Os grupos fizeram as tomas durante 90 dias, o RV foi administrado por via oral, em cápsulas. Antes do início das tomas, e no final dos 90 dias, foram realizados exames à função cognitiva nos três grupos, no final, conclui-se que o RV na dose de 1000mg por dia melhorou a velocidade psicomotora nos doentes, no entanto, não houve melhorias cognitivas, em nenhum grupo, noutros parâmetros estudados, como a fluência verbal, atenção visual, memória semântica e memória de trabalho (35) (Anexo I).

No mesmo ano, foi publicado um ensaio clínico, que teve como objetivo avaliar o efeito do RV na memória, e determinar os mecanismos subjacentes, através de análise a biomarcadores sanguíneos e à conectividade do hipocampo, pela realização de testes práticos pelos participantes e pela obtenção de imagens de ressonância magnética. O estudo incluiu 60 participantes, com idades compreendidas entre os 60 e os 79 anos, com um índice de massa corporal entre os $21\text{kg}/\text{m}^2$, e os $37\text{kg}/\text{m}^2$. Os participantes foram divididos entre um grupo placebo e um grupo experimental, ao qual foram administrados 200mg diárias de RV, em comprimido, durante 26 semanas. No final, o grupo experimental revelou ter conservado uma melhor capacidade de reconhecer padrões relativamente ao grupo placebo, no qual esta capacidade se deteriorou. Foram registados alguns efeitos adversos, em ambos os grupos, tais como dores de barriga, alterações na pele, mudanças de humor e, com mais frequência, diarreia, no grupo que tomou RV (36) (Anexo I).

5.2- Doenças Neurodegenerativas

5.2.1- Doença de Alzheimer

Em 2017, foi publicado um estudo em humanos, realizado em conjunto com o Alzheimer's Disease Cooperative Study, no qual foi estudado o impacto do RV na doença de AZ moderada, por ativação da SIRT1. O estudo de fase 2, foi aleatorizado, duplo-cego, contou com 119 participantes que foram divididos em 2 grupos, controlo e experimental, sendo que no segundo grupo foi administrada, inicialmente uma dose de 500mg de RV, por via oral, em cápsulas. A dose foi aumentada em 500mg a cada 13 semanas, culminando numa administração de 1000mg duas vezes por dia. O estudo teve a duração de 52 semanas, ao fim das quais foram determinados os níveis dos marcadores da AZ e das metaloproteases no LCR. Os resultados mostraram que houve uma diminuição dos níveis de MMP-9 no LCR. Os níveis de alguns marcadores da inflamação encontravam-se diminuídos no plasma, e o declínio de A β 42 e A β 40 no LCR foi menor no grupo experimental, relativamente ao grupo que recebeu o placebo. Por outro lado, os níveis de tau no LCR não sofreram alterações comparativamente ao grupo de controlo. O grupo tratado com RV também demonstrou uma diminuição do défice cognitivo, comparativamente ao grupo de controlo, assim como uma redução do volume cerebral que foi atribuída à redução da inflamação e edema no sistema nervoso central (19) (Anexo I).

Outro estudo na doença de AZ, publicado em 2022, avaliou o efeito da combinação de RV e cloridrato de donepezilo, na inflamação e na cognição de doentes com AZ. O estudo foi controlado, aleatorizado e duplo cego. Os 90 participantes foram igualmente distribuídos entre um grupo de controlo, tratado unicamente com cloridrato de donepezilo, e um grupo

experimental, tratado adicionalmente com RV. O ensaio teve a duração de 2 meses, durante os quais os doentes do grupo experimental tomaram 1g ou 2g de RV por dia. A avaliação da cognição foi realizada por um sistema de pontos, e por avaliação dos indicadores clínicos. O grupo experimental demonstrou melhorias cognitivas, e uma diminuição dos indicadores clínicos da inflamação (24) (Anexo I).

5.2.2- Ataxia de Friedreich

Em 2015, foi publicado um ensaio clínico realizado com 24 participantes e com uma duração de 12 semanas, que teve como objetivo determinar a eficácia e a segurança do RV, em dose baixa e em dose alta, em doentes com Ataxia de Friedreich. A ataxia de Friedreich é uma DN caracterizada por uma repetição de um triplete no gene FXN, que codifica proteínas mitocondriais (11). Neste estudo, 12 participantes receberam uma dose de 1g de RV por dia, e 12 receberam uma dose mais elevada de 5g diárias. Ao fim das 12 semanas, os níveis de mRNA de FXN mantiveram-se iguais, mas a dose elevada de RV resultou numa diminuição de marcadores do SO, e numa melhoria do défice cognitivo. Nos doentes que tomavam a dose baixa, o RV foi bem tolerado, enquanto que no grupo que tomou a dose elevada, houve efeitos adversos mais frequentes, como diarreia e fezes soltas, tendo havido a necessidade de baixar a dose de quatro indivíduos do grupo com a dose mais elevada (11) (Anexo I).

5.2.3- Distrofias musculares

Em 2020 foi publicado um ensaio clínico de fase II, aberto, que teve como objetivo avaliar o potencial terapêutico do RV em doentes com distrofias musculares, bem como a tolerabilidade para o RV. O ensaio contou com 11 participantes, aos quais foram inicialmente administradas doses de 500mg de RV diárias, que foram aumentadas primeiro para 1000mg, ao fim de 8 semanas, e para 1500mg ao fim do mesmo período. O ensaio teve uma duração de 24 semanas, ao fim das quais se concluiu que a administração do RV diminuiu os níveis séricos de cinase da creatinina em 34%, aumentou a força muscular nos doentes e melhorou a função motora. Foram registadas dores abdominais e diarreia em alguns doentes (37) (Anexo I).

6- Métodos para aumentar a Biodisponibilidade do Resveratrol

Apesar do RV ter demonstrado uma série de resultados promissores em estudos *in vitro*, a sua eficácia em modelos *in vivo* mostra-se mais reduzida (9). Estas discrepâncias podem ser atribuídas à baixa biodisponibilidade do RV, e à sua rápida metabolização. Sabendo que doses mais elevadas do RV tendem a provocar efeitos adversos mais frequentes, então a

solução mais promissora pode ser a otimização da sua farmacocinética (5). Entre estas alternativas destacam-se de seguida as mais promissoras:

-A modificação da molécula do RV, com o objetivo de otimizar os seus efeitos e de formar pró-fármacos (38); (39) para aumentar a sua biodisponibilidade.

-A co-administração de inibidores metabólicos, como a piperina (39); (40), que é inibidora da glucorinadação, um dos principais mecanismos de metabolização do RV, aumentou a C_{max} do RV em humanos. No entanto, as alterações farmacocinéticas do RV e dos seus conjugados glucoronados não demonstrou um impacto significativo na biodisponibilidade da molécula (40).

-A alteração da via de administração, nomeadamente através de administração intranasal, que permite atravessar mais facilmente a BHE, e dessa forma aumentar a concentração do RV no local de ação, e diminuir a circulação sistémica (39); (41). Em modelos *in vivo* de murganhos, a utilização de um sistema de entrega de micropartículas por administração intranasal produziu um aumento significativo de RV no LCR, sem demonstrar circulação sistémica (41). É também um método pouco invasivo, e com boa adesão pelos doentes, no entanto tem as desvantagens de que a clearance mucociliar e a baixa absorção nasal podem comprometer os resultados (41).

-A alteração da forma farmacêutica, entre as quais se destacam os nanocristais, as nanoemulsões, as cápsulas nano-lipídicas, as micelas, em nanopartículas poliméricas e em dispersões sólidas (5). As principais estratégias referidas encontram-se sistematizadas na Tabela 2.

Tabela 2- Estratégias para aumentar a biodisponibilidade do RV

Referência	Método	Observações
(38); (39)	Modificação da molécula do RV.	Permite formar pró-fármacos e otimizar o efeito do RV.
(39); (40)	Co-administração com inibidores metabólicos.	Inibidores metabólicos como a piperina permitem diminuir a metabolização do RV e aumentar a sua biodisponibilidade.
(39); (41)	Alteração da via de administração.	A administração intranasal é bastante interessante no contexto das DN, pois facilita a passagem da BHE e diminui a circulação sistémica do RV.
(5)	Alteração da forma farmacêutica.	A alteração da forma farmacêutica do RV permite modificar a sua solubilidade e velocidade de dissolução, desta forma modificando a sua biodisponibilidade.

6.1- Formulações

Uma das estratégias para melhorar a biodisponibilidade do RV passa pela modificação da sua forma farmacêutica, de modo a aumentar a sua solubilidade e facilitar a sua dissolução (5). Para esse efeito, foram estudadas soluções que poderão vir a alcançar concentrações no local de ação mais satisfatórias.

A formulação de RV em nanocristais (5); (42), estudada em modelos *in vitro*, demonstrou-se estável, e aumentou a sua solubilidade em água, relativamente à sua forma original. Consequentemente a biodisponibilidade revelou-se maior, resultando em maior efeito terapêutico, sem, no entanto, demonstrar toxicidade. Estudos *in vivo* em murganhos revelaram maior absorção intestinal e posteriormente, concentrações séricas mais elevadas (42).

As nanoemulsões O/A são um método seguro, de acordo com a evidência atual, e que permite proteger o RV de degradação química, como a transformação na forma cis, por reações de oxidação (5).

A entrega de RV em lipossomas ou em transportadores lipídicos permite aumentar a sua estabilidade e biodisponibilidade (5); (43). Num estudo comparativo, os lipossomas apresentaram maior bioatividade e estabilidade, química e física (43).

A formulação de RV em micelas permite aumentar a sua hidrofília e, como consequência, a sua biodisponibilidade(5); (44). Este método não demonstrou efeitos secundários em estudos clínicos, permite aumentar a solubilidade de compostos orgânicos, diminuiu o tempo para atingir a C_{max} no plasma e aumentou significativamente a biodisponibilidade relativa ao RV livre, por aumento da absorção (44).

A encapsulação de RV em nanopartículas poliméricas biodegradáveis apresenta vantagens como o tamanho reduzido da partícula, uma maior solubilidade em água e resulta em maior absorção intestinal e em biodisponibilidade oral aumentada em murganhos, sem revelar citotoxicidade (5).

A formulação do RV numa dispersão sólida de di-hidróxido de magnésio é uma alternativa que permitiu aumentar significativamente a solubilidade do fármaco (5); (45), e a sua dissolução e absorção *in vivo*, o que a torna uma hipótese atrativa. No entanto, este método apresenta a desvantagem associada à instabilidade termodinâmica das dispersões no estado amorfo, pelo existe o risco de ocorrer cristalização indesejada do medicamento (5).

Tabela 3- Formas Farmacêuticas para aumentar a biodisponibilidade do RV

Referência	Forma	Observações
(5); (42)	Nanocristais	É estável e aumenta a solubilidade do RV em água, sem apresentar toxicidade
(5)	Nanoemulsão	Método seguro que protege o RV de degradação química
(5); (43)	Lipossomas e transportadores lipídicos	Aumentam a estabilidade e a biodisponibilidade do RV.
(5); (44)	Micelas	Aumenta a hidrofília do RV sem apresentar efeitos secundários
(5)	Nanopartículas Poliméricas	Tem como vantagens o tamanho reduzido da partícula, maior solubilidade em água. Resulta em maior absorção intestinal, sem apresentar citotoxicidade.
(5); (45)	Dispersão sólida	Permite aumentar a solubilidade do fármaco, a sua absorção e biodisponibilidade <i>in vivo</i> . Apresenta a desvantagem de ser termodinamicamente instável no estado amorfo.

7- Notas Finais

O RV apresenta ser uma molécula interessante. Desde que foi isolada pela primeira vez em 1939 (9), as suas propriedades têm despertado um grande interesse na comunidade científica. Enquanto mimético da RC, apresenta propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e indutoras da autofagia (4) que lhe conferem potencial terapêutico em várias doenças relacionadas com a idade e com a degeneração de mecanismos biológicos, resultando em doenças como o cancro, as doenças cardiovasculares, a diabetes e em doenças neuronais (3).

Concretamente, no domínio cognitivo e da neurodegenerescência, o RV tem sido investigado *in vitro* e em modelos animais, e tem demonstrado resultados promissores em várias destas doenças, nomeadamente na doença de AZ (20); (22); (23), mas também em outras como a esclerose múltipla (25); (26); (27), na MJD (31); (32), na ALS (28); (29) e doença de Huntington (33); (34).

Os ensaios clínicos em DN ainda são pouco numerosos, e os seus resultados mostram-se mais limitados do que o previsto. Apesar disto, nos ensaios realizados, o tratamento com RV resulta frequentemente em benefícios cognitivos. Destaca-se o caso da doença de AZ, na qual já foram realizados alguns ensaios (19); (24), em que os doentes não só demonstraram melhorias cognitivas, mas também outros sinais promissores, como a diminuição de A β e de mediadores inflamatórios, apesar dos níveis de tau se manterem inalterados (19).

O RV também foi demonstrado ser geralmente bem tolerado em várias dosagens, apesar de ter provocado efeitos adversos, nomeadamente a nível gastrointestinal, em doses mais elevadas (12).

Apesar disto, a biodisponibilidade do RV demonstra ser um fator limitante à sua eficácia (5). O RV é relativamente bem absorvido pela via oral (10), mas é rapidamente metabolizado e excretado pelo organismo. Por esta razão, a biodisponibilidade do RV é baixa e põe em causa o seu potencial terapêutico (5).

No entanto, algumas medidas para contornar este problema têm vindo a ser investigadas, entre as quais se destacam a alteração da formulação (5), e, para as DN, a via intranasal(39); (41), que permitiria diminuir o RV na circulação sistémica, e aumentar os seus níveis no cérebro (41).

Em suma, o RV apresenta-se como um candidato promissor para substituir a RC na terapêutica de DN, no entanto, a sua investigação ainda está longe de estar terminada. Se conseguirmos contornar a sua baixa biodisponibilidade e aprofundar os conhecimentos existentes sobre os seus mecanismos de ação e efeitos nas diferentes patologias, o RV poderá revelar-se uma ferramenta extraordinária no combate ao envelhecimento e às DN.

8- Referências Bibliográficas

1. DUGGER, Brittany N.; DICKSON, Dennis W. - Pathology of neurodegenerative diseases. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**. ISSN 19430264. 9:7 (2017). doi: 10.1101/cshperspect.a028035.
2. SINGH, Anju *et al.* - Oxidative stress: A key modulator in neurodegenerative diseases. **Molecules**. ISSN 14203049. 24:8 (2019). doi: 10.3390/molecules24081583.
3. MADEO, Frank *et al.* - Caloric Restriction Mimetics against Age-Associated Disease: Targets, Mechanisms, and Therapeutic Potential. **Cell Metabolism**. ISSN 19327420. 29:3 (2019) 592–610. doi: 10.1016/j.cmet.2019.01.018.
4. YESSENKYZY, Assylzhan *et al.* - Polyphenols as caloric-restriction mimetics and autophagy inducers in aging research. **Nutrients**. ISSN 20726643. 12:5 (2020). doi: 10.3390/nu12051344.
5. CHIMENTO, Adele *et al.* - Progress to improve oral bioavailability and beneficial effects of resveratrol. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 20:6 (2019). doi: 10.3390/ijms20061381.
6. MENZIES, Fiona M. *et al.* - Autophagy and Neurodegeneration: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Opportunities. **Neuron**. ISSN 10974199. 93:5 (2017) 1015–1034. doi: 10.1016/j.neuron.2017.01.022.
7. CHUNG, Ki Wung; CHUNG, Hae Young - The effects of calorie restriction on autophagy: Role on aging intervention. **Nutrients**. ISSN 20726643. 11:12 (2019) 1–18. doi: 10.3390/nu11122923.
8. CALDEIRA, Camila Amaro *et al.* - Resveratrol: Change of SIRT 1 and AMPK signaling pattern during the aging process. **Experimental Gerontology**. ISSN 18736815. 146:2021). doi: 10.1016/j.exger.2021.111226.
9. SHAITO, Abdullah *et al.* - Potential adverse effects of resveratrol: A literature review. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 21:6 (2020). doi: 10.3390/ijms21062084.
10. ZHANG, Li Xue *et al.* - Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research. **Biomedicine and Pharmacotherapy**. ISSN 19506007. 143:2021). doi: 10.1016/j.biopha.2021.112164.
11. YIU, Eppie M. *et al.* - An open-label trial in Friedreich ataxia suggests clinical benefit with high-dose resveratrol, without effect on frataxin levels. **Journal of Neurology**. ISSN

14321459. 262:5 (2015) 1344–1353. doi: 10.1007/s00415-015-7719-2.
12. RAMÍREZ-GARZA, Sonia L. *et al.* - Health effects of resveratrol: Results from human intervention trials. **Nutrients**. ISSN 20726643. 10:12 (2018) 1–18. doi: 10.3390/nu10121892.
13. ISIDE, Concetta *et al.* - SIRT1 Activation by Natural Phytochemicals: An Overview. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 11:August (2020) 1–14. doi: 10.3389/fphar.2020.01225.
14. FANG, Evandro F. .. *et al.* - NAD + in Aging: Molecular Mechanisms and Translational Implications. **Trends in Molecular Medicine**. ISSN 14714914. 23:10 (2017) 899–916. doi: 10.1016/j.molmed.2017.08.001.
15. PYO, In Soo *et al.* - Mechanisms of Aging and the Preventive Effects of Resveratrol on Age-Related Diseases. **Molecules**. ISSN 1420-3049. 25:20 (2020) 4649. doi: 10.3390/molecules25204649.
16. CHIANG, Ming Chang; NICOL, Christopher J.; CHENG, Yi Chuan - Resveratrol activation of AMPK-dependent pathways is neuroprotective in human neural stem cells against amyloid-beta-induced inflammation and oxidative stress. **Neurochemistry International**. ISSN 18729754. 115:2018) 1–10. doi: 10.1016/j.neuint.2017.10.002.
17. PEIXOTO, Christina Alves *et al.* - AMPK activation: Role in the signaling pathways of neuroinflammation and neurodegeneration. **Experimental Neurology**. ISSN 10902430. 298:2017) 31–41. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.08.013.
18. LI, Yi Rong; LI, Shiming; LIN, Chi Chien - Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity. **BioFactors**. ISSN 18728081. 44:1 (2018) 69–82. doi: 10.1002/biof.1400.
19. MOUSSA, Charbel *et al.* - Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. **Journal of Neuroinflammation**. ISSN 17422094. 14:1 (2017). doi: 10.1186/s12974-016-0779-0.
20. CORPAS, Rubén *et al.* - Resveratrol Induces Brain Resilience Against Alzheimer Neurodegeneration Through Proteostasis Enhancement. **Molecular Neurobiology**. ISSN 15591182. 56:2 (2019) 1502–1516. doi: 10.1007/s12035-018-1157-y.
21. ANDRADE, Stephanie; RAMALHO, Maria João; PEREIRA, Carmo - Resveratrol Brain Delivery for Neurological Disorders Prevention and Treatment. 9:November (2018) 1–19. doi: 10.3389/fphar.2018.01261.
22. YU, Kwun Chung *et al.* - Effects of resveratrol and morin on insoluble tau in tau transgenic mice. **Translational Neuroscience**. ISSN 20816936. 9:1 (2018) 54–60. doi: 10.1515/tnsci-

2018-0010.

23. QI, Yu *et al.* - Intracerebroventricular injection of resveratrol ameliorated A β -induced learning and cognitive decline in mice. **Metabolic Brain Disease**. ISSN 15737365. 34:1 (2019) 257–266. doi: 10.1007/s11011-018-0348-6.
24. FANG, Xincui *et al.* - Effect of Resveratrol Combined with Donepezil Hydrochloride on Inflammatory Factor Level and Cognitive Function Level of Patients with Alzheimer's Disease. **Journal of Healthcare Engineering**. ISSN 20402309. 2022:2022). doi: 10.1155/2022/9148650.
25. HOSTENBACH, Stéphanie *et al.* - Modulation of cytokine-induced astrocytic endothelin-1 production as a possible new approach to the treatment of multiple sclerosis. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 10:January (2019) 1–8. doi: 10.3389/fphar.2019.01491.
26. GANDY, K. Alexa Orr *et al.* - Resveratrol (3, 5, 4'-Trihydroxy-trans-Stilbene) Attenuates a Mouse Model of Multiple Sclerosis by Altering the miR-124/Sphingosine Kinase 1 Axis in Encephalitogenic T Cells in the Brain. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**. ISSN 1557-1890. 14:3 (2019) 462–477. doi: 10.1007/s11481-019-09842-5.
27. GHAIAD, Heba R. *et al.* - Resveratrol Promotes Remyelination in Cuprizone Model of Multiple Sclerosis: Biochemical and Histological Study. **Molecular Neurobiology**. ISSN 15591182. 54:5 (2017) 3219–3229. doi: 10.1007/s12035-016-9891-5.
28. YUN, Young Chan *et al.* - Reduced sirtuin 1/adenosine monophosphate-activated protein kinase in amyotrophic lateral sclerosis patient-derived mesenchymal stem cells can be restored by resveratrol. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**. ISSN 19327005. 13:1 (2019) 110–115. doi: 10.1002/term.2776.
29. BANKOLE, Oluwamolakun *et al.* - Beneficial and Dimorphic Response to Combined HDAC Inhibitor Valproate and AMPK/SIRT1 Pathway Activator Resveratrol in the Treatment of ALS Mice. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 23:3 (2022). doi: 10.3390/ijms23031047.
30. RAJ, Kritika; AKUNDI, Ravi Shankar - Mutant Ataxin-3–Containing Aggregates (MATAGGs) in Spinocerebellar Ataxia Type 3: Dynamics of the Disorder. **Molecular Neurobiology**. ISSN 15591182. 58:7 (2021) 3095–3118. doi: 10.1007/s12035-021-02314-z.
31. WATCHON, Maxinne *et al.* - Sodium valproate increases activity of the sirtuin pathway resulting in beneficial effects for spinocerebellar ataxia-3 in vivo. **Molecular Brain**. ISSN 17566606. 14:1 (2021). doi: 10.1186/s13041-021-00839-x.

32. CUNHA-SANTOS, Janete *et al.* - Caloric restriction blocks neuropathology and motor deficits in Machado-Joseph disease mouse models through SIRT1 pathway. **Nature Communications**. ISSN 20411723. 7:2016). doi: 10.1038/ncomms11445.
33. FÃO, LÍgia; REGO, Ana Cristina - Mitochondrial and Redox-Based Therapeutic Strategies in Huntington's Disease. **Antioxidants and Redox Signaling**. ISSN 15577716. 34:8 (2021) 650–673. doi: 10.1089/ars.2019.8004.
34. NAIA, Luana *et al.* - Comparative Mitochondrial-Based Protective Effects of Resveratrol and Nicotinamide in Huntington's Disease Models. **Molecular Neurobiology**. ISSN 15591182. 54:7 (2017) 5385–5399. doi: 10.1007/s12035-016-0048-3.
35. ANTON, Stephen D. *et al.* - Effects of 90 days of resveratrol supplementation on cognitive function in elders: A pilot study. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**. ISSN 15577708. 24:7 (2018) 725–732. doi: 10.1089/acm.2017.0398.
36. HUHN, Sebastian *et al.* - Effects of resveratrol on memory performance, hippocampus connectivity and microstructure in older adults – A randomized controlled trial. **NeuroImage**. ISSN 10959572. 174:2018) 177–190. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.03.023.
37. KAWAMURA, Kentaro *et al.* - Resveratrol improves motor function in patients with muscular dystrophies: an open-label, single-arm, phase IIa study. **Scientific Reports**. ISSN 20452322. 10:1 (2020) 1–11. doi: 10.1038/s41598-020-77197-6.
38. PEÑALVER, Pablo *et al.* - Alkylated resveratrol prodrugs and metabolites as potential therapeutics for neurodegenerative diseases. **European Journal of Medicinal Chemistry**. ISSN 17683254. 146:2018) 123–138. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.01.037.
39. VRIES, Konrad DE; STRYDOM, Morné; STEENKAMP, Vanessa - A brief updated review of advances to enhance resveratrol's bioavailability. **Molecules**. ISSN 14203049. 26:14 (2021). doi: 10.3390/molecules26144367.
40. BAILEY, Howard H. *et al.* - A randomized, double-blind, dose-ranging, pilot trial of piperine with resveratrol on the effects on serum levels of resveratrol. **European Journal of Cancer Prevention**. ISSN 0959-8278. 30:3 (2021) 285–290. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000621.
41. TROTTA, Valentina *et al.* - Brain targeting of resveratrol by nasal administration of chitosan-coated lipid microparticles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. ISSN 18733441. 127:2018) 250–259. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.02.010.
42. SINGH, Sandeep K. *et al.* - Preparation and in-vitro/in-vivo characterization of trans-

resveratrol nanocrystals for oral administration. **Drug Delivery and Translational Research**. ISSN 21903948. 7:3 (2017) 395–407. doi: 10.1007/s13346-017-0362-y.

43. ZU, Yujiao *et al.* - Resveratrol liposomes and lipid nanocarriers: Comparison of characteristics and inducing browning of white adipocytes. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**. ISSN 09277765. 164:23 (2018) 414–423. doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.12.044.

44. CALVO-CASTRO, Laura A. *et al.* - The Oral Bioavailability of Trans-Resveratrol from a Grapevine-Shoot Extract in Healthy Humans is Significantly Increased by Micellar Solubilization. **Molecular Nutrition and Food Research**. ISSN 16134133. 62:9 (2018) 1–23. doi: 10.1002/mnfr.201701057.

45. SPOGLI, Roberto *et al.* - Solid dispersion of resveratrol supported on magnesium DiHydroxide (Resv@MDH) microparticles improves oral bioavailability. **Nutrients**. ISSN 20726643. 10:12 (2018) 1–10. doi: 10.3390/nu10121925.

9- Anexo

Anexo I- Ensaios Clínicos com Resveratrol na cognição e em doenças neurodegenerativas

Ref. ano de publicação, país, continente	Objetivo	Descrição do estudo	Resultados
Anton <i>et al.</i> (35), 2018, EUA, América do Norte	Estudar os efeitos da administração crónica de RV na cognição.	- Fase 2 - Estudo piloto - Controlado - Aleatorizado	- Melhoria da velocidade psicomotora em todas as doses, superior em doses elevadas.
Huhn <i>et al.</i> (36), 2018, Alemanha, Europa	Identificar os efeitos e mecanismos do RV, na memória.	- Controlado - Aleatorizado	- A memória para padrões no grupo experimental foi melhor preservada do que no grupo placebo. - Registados acontecimentos adversos, em ambos os grupos, como dores de barriga, alterações na pele, mudanças de humor e com mais frequência, diarreia, no grupo que tomou RV.
Moussa <i>et al.</i> (19), 2017, EUA, América do Norte	Determinar o potencial terapêutico do RV em doentes com doença de AZ moderada, através da ativação da SIRT1.	- Fase 2 - Duplo-cego - Aleatorizado - Controlado	- Redução dos níveis de MMP-9. - Atenuação do declínio de A β 40 e A β 42 no LCR, relativamente ao grupo de controlo. - Diminuição de marcadores da inflamação no plasma. - Diminuição do volume do cérebro - Atenuação da degradação cognitiva.
Fang <i>et al.</i> (24), 2022, China, Ásia	Avaliar o efeito da combinação de RV com cloridrato de donepezilo na cognição e na inflamação em doentes com AZ.	- Controlado - Aleatorizado - Duplo-cego	- Melhorias cognitivas. - Redução dos níveis de marcadores inflamatórios.
Yiu <i>et al.</i> (11), 2015, Austrália, Oceânia	Determinar a eficácia e a segurança do RV, em doentes com Ataxia de Friedreich, em dose alta e em dose baixa.	- Não aleatorizado - Aberto - Não controlado	- Não foi detetado efeito no nível das frataxinas em qualquer dos grupos. - Foram detetados efeitos cognitivos positivos, no grupo que tomou a dose alta.

			<ul style="list-style-type: none"> - Melhoria dos níveis de SO no grupo que tomou a dose alta. - Os efeitos gastrointestinais constituíram o efeito secundário mais comum, e eram mais frequentes na dose alta.
Kawamura <i>et al.</i> (37), 2020, Japão, Ásia	<p>Determinar a eficácia do RV em pacientes com distrofias musculares, através da avaliação de melhorias na função motora, na força muscular e níveis de creatinina cinase (CK) no soro.</p> <p>Avaliar a tolerabilidade do RV.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fase 2 - Não aleatorizado - Aberto - Não controlado 	<ul style="list-style-type: none"> - Melhoria da função motora e na força muscular. - Diminuição dos níveis médios de CK no soro em 34%. - 6 pacientes registaram diarreia, 3 pacientes registaram dores abdominais.