

**Análise de biomarcadores metabólicos
para o Acidente Vascular Cerebral
isquémico,
através de RMN, em urina de indivíduos
residentes em
estruturas residenciais para idosos da Beira
Interior**

**Experiência profissionalizante nas vertentes de
Farmácia Hospitalar e Comunitária**

Versão Final Após Defesa

Ana Margarida Dantas Carboila

Relatório de estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Ignacio Verde Lusquiños
Coorientadora: Dr.^a Nádia Alexandra Gomes de Oliveira

outubro de 2024

Folha em branco

Declaração de Integridade

Eu, Ana Margarida Dantas Carboila, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43504 de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 01 /10/2024

Ana Margarida Dantas Carboila

Folha em branco

Agradecimentos

Antes de mais, gostaria de agradecer ao meu orientador, Professor Doutor Ignacio Verde e à minha coorientadora, Dr.^a Nádía Oliveira, pela oportunidade de participar neste projeto, por todos os conhecimentos que me transmitiram e pela ajuda fundamental na realização desta dissertação.

Aos profissionais dos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde da Cova da Beira agradeço por todos os momentos proporcionados e por toda a ajuda prestada durante o estágio.

Quanto à equipa da Farmácia da Moderna, agradeço pela forma como me acolheram desde o primeiro dia, por toda a amabilidade, boa disposição e acima de tudo por todo o conhecimento que me transmitiram. Agradeço ainda, em especial, ao Dr. Fernando Bastos pela oportunidade de estagiar nesta farmácia, onde durante três meses fui tão feliz.

Às minhas meninas Marisa, Sofi, Biocas, Dani.A, Rita, Xaninha e Dani S. que sempre estiveram lá. Obrigada por todas as horas de estudo, por todas as sessões de dúvidas no grupo e por fazerem destes 5 anos os melhores da minha vida. Em especial, uma obrigada à minha Marisa por ser casa desde o primeiro dia, à minha Sofi por tudo aquilo que se tornou para mim ao longo destes anos e à minha Martinha que se revelou a melhor surpresa do último ano. Sem vocês nunca teria conseguido chegar até aqui.

Ao meu namorado, Guilherme agradeço por toda a compreensão, apoio, por todas as horas de estudo, por acreditar sempre em mim e por ficar tão ou mais feliz que eu a cada conquista minha.

Ao meu padrinho Amaro, agradeço por todos os apontamentos, por estar sempre à distância de uma mensagem e por me fazer acreditar que era possível chegar até ao fim.

Aos meus afilhados, que se juntaram durante esta jornada, agradeço por terem tornado estes os últimos anos tão especiais.

Aos meus pais, a quem devo tudo o que sou, agradeço por toda a compreensão, por todas as palavras, por todo o amor e por serem a minha maior inspiração.

Por fim, a todos os meus familiares, inclusive aqueles que partiram durante estes 5 anos, agradeço porque sei que independentemente de onde seja, estão a olhar por mim.

Folha em branco

Resumo

O presente documento foi elaborado no âmbito da Unidade Curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, sendo composto por três capítulos: Capítulo I que aborda a componente de investigação, Capítulo II relativo à experiência profissionalizante na área da Farmácia Hospitalar e o Capítulo III referente à minha experiência profissionalizante em Farmácia Comunitária.

O primeiro capítulo, referente à componente de investigação intitula-se “Análise de biomarcadores metabólicos para o Acidente Vascular Cerebral isquémico, através de RMN, em urina de indivíduos residentes em estruturas residenciais para idosos da Beira Interior”. O AVC é uma das principais causas de morte e de incapacidade permanente, sendo descrito como um défice neurológico súbito, motivado por obstrução do fluxo sanguíneo (AVC isquémico, 80% dos casos) ou rotura de uma artéria intracraniana (AVC hemorrágico, 20% dos casos). Relativamente à fisiopatologia da doença existem ainda muitas dúvidas. Os fatores de risco já estudados e associados ao AVC manifestam-se insuficientes, pois apesar do seu rigoroso controlo por parte dos clínicos, esta doença tem ainda mais de 12 milhões de novos casos anualmente. Assim, a descoberta de novos biomarcadores capazes de prevenir esta doença é essencial. Neste trabalho usamos Espetroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) para estudar alterações nos metabólitos presentes na urina de indivíduos residentes em estruturas residenciais para idosos (ERPIS) da Beira Interior (Covilhã, Fundão, Belmonte). Para isto, foram formados dois grupos de estudo: grupo controlo constituído por idosos com risco de AVC <5%, segundo a escala de risco de AVC de Framingham; e um grupo com idosos que sofreram AVC isquémico. Após análise pelo espectrómetro Brunner AVANCE III 600 MHz, a análise estatística univariada mostrou diferenças significativas entre o grupo controlo e o grupo AVC em vinte e um dos quarenta e três metabólitos identificados. Destes, dezoito metabólitos encontravam-se diminuídos e três encontravam-se aumentados no grupo AVC. Podemos, deste modo considerar esses metabólitos como potenciais biomarcadores para acidente vascular cerebral isquémico.

O segundo capítulo descreve todas as atividades desenvolvidas durante o meu estágio curricular nos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde Da Cova Da Beira, Covilhã, no período compreendido entre 5 de fevereiro e 29 de março, sob a orientação da Dr.^a Olímpia Fonseca. Neste capítulo são descritas as atividades que realizei em cada

um dos setores de atuação da farmácia hospitalar assim como as diversas funções desempenhadas pelos farmacêuticos desses mesmos setores.

O terceiro capítulo contempla toda a experiência e competências adquiridas na Farmácia Moderna, em Aveiro, no período compreendido entre 1 de abril e 24 de junho, sob orientação do Dr. Fernando Bastos. Neste, abordo o papel do farmacêutico na farmácia comunitária e as minhas tarefas e experiências como estagiária.

Palavras-chave

Risco de AVC isquémico; idosos, biomarcadores, metabolómica por RMN; farmácia comunitária; farmácia hospitalar.

Folha em branco

Abstract

This document has been elaborated within the scope of the Curricular Unit Internship of the Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences, divided in three distinct chapters: Chapter I which addresses the research component; Chapter II refers to the professional experience in the field of Hospital Pharmacy; and Chapter III covers the professional experience in the field of Community Pharmacy.

The first chapter, referring to the research component is entitled "Analysis of metabolic biomarkers for ischemic stroke, using NMR, in urine from individuals living in residential structures for the elderly of Beira Interior". Stroke is one of the main causes of death and morbidity, being described as a sudden neurological deficit, caused by obstruction of blood flow (ischemic stroke, 80% of cases) or rupture of an intracranial artery (hemorrhagic stroke, 20% of cases). Regarding the pathophysiology of the disease, there are still many uncertainties. The risk factors already studied and associated with stroke are insufficient because, despite rigorous control by clinicians, this disease still has more than 12 million new cases annually. Therefore, the discovery of new biomarkers capable of preventing this disease is essential. In this work we used Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy (NMR) to study changes in the metabolites present in the urine of individuals living in residential structures for the elderly of Beira Interior (Covilhã, Fundão, Belmonte). For this purpose, two study groups were formed: a control group consisting of elderly individuals with a stroke risk <5%, according to the Framingham stroke risk scale; and a group of elderly individuals who suffered an ischemic stroke. After analysis by the Bruker AVANCE III 600 MHz spectrometer, the univariate statistical analysis showed significant differences between the control group and the stroke group in twenty one out of the forty-three identified metabolites. Of these, eighteen metabolites were decreased, and three were increased in stroke group. Based on these findings, we can consider these metabolites as potential biomarkers for ischemic stroke.

The second chapter describes the activities developed during the curricular internship in the Pharmaceutical Services of the Local Health Unit of Cova Da Beira, Covilhã, between February 5 and March 29, under the guidance of Dr^a Olímpia Fonseca. This chapter describes the activities I carried out in each of the hospital pharmacy sectors, as well as the different functions performed by pharmacists in these same sectors.

The third chapter report all the experience and skills acquired at Farmácia Moderna, in Aveiro, between April 1 and June 24, under the guidance of Dr. Fernando Bastos. In this chapter, I approach, the pharmaceutical role in community pharmacy and my tasks and experiences as an intern during this period.

Keywords

Risk of Ischemic stroke, older people, biomarkers, metabolomic by RMN, community pharmacy, hospital pharmacy.

Folha em branco

Índice

Capítulo 1 - Análise de biomarcadores metabólicos para o Acidente Vascular Cerebral através de RMN, em urina de indivíduos de Estruturas Residenciais para Idosos

1. Introdução	1
1.1. Acidente Vascular Cerebral (AVC).....	1
1.1.1. Acidente vascular cerebral hemorrágico.....	1
1.1.2. Acidente vascular cerebral isquêmico	2
1.1.3. Ataque isquêmico transitório (AIT)	3
1.2. Epidemiologia	3
1.3. Fatores de risco	4
1.4. Prevenção	5
1.5. Sinais e sintomas	7
1.6. Tratamento.....	7
1.6.1. Via Verde AVC	8
1.7. Biomarcadores.....	9
1.8. Metabolómica.....	9
1.9. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).....	10
1.9.1 RMN e biomarcadores para AVC na urina	10
2. Objetivos	11
3. Materiais e Métodos.....	12
3.1. Critérios de Inclusão e de Exclusão.....	12
3.2. Framingham Stroke Risk Score (FSRS).....	12
3.3. Determinações bioquímicas e antropométricas	13
3.4. Colheita das amostras e processamento da urina para estudo metabólico por RMN.....	13
3.5. Preparação de amostras para estudo metabólico por RMN.....	13
3.6. Aquisição e processamento dos dados de RMN	14
3.7. Identificação e Quantificação.....	14
3.8. Análise estatística dos resultados	15
4. Resultados.....	15
4.1. Dados gerais e parâmetros bioquímicos	15
4.2. Comorbilidades.....	17
4.3. Tratamentos utilizados	19
4.4. Testes cognitivos	21
4.5. Identificação dos Metabolitos.....	22
4.6. Análise das concentrações dos metabolitos.....	24
5. Discussão	27
6. Conclusão.....	38
7. Referências Bibliográficas.....	39

Capítulo 2 - Experiência profissionalizante na vertente de Farmácia Hospitalar

1. Introdução	55
2. Setor de dispensa de medicamentos em ambulatório	55
2.1 Folhetos informativos	57
2.2 Consulta farmacêutica	57
2.3 Seguimento farmacoterapêutico.....	58
2.4 Preparação da medicação para o hospital de dia.....	58
2.5 Circuito de medicamentos hemoderivados	59
3. Setor de distribuição em Dose Unitária.....	60
3.1 Critérios de Aceitabilidade das devoluções	62
3.2 Reconciliação terapêutica	62

3.3 Medicamentos administrados por Sonda Nasogástrica (SNG).....	63
3.4 Farmacovigilância ativa.....	63
3.5 Farmacocinética (Monotorização).....	64
3.6 Visitas médicas.....	65
3.7 Informação do medicamento.....	65
4. Farmacotecnia.....	67
4.1 Preparação de medicamentos citotóxicos.....	68
4.2 Verificação dos cálculos do programa informático.....	69
4.3 Seguimento farmacoterapêutico.....	70
4.4 Derrame/acidente envolvendo citotóxicos.....	70
4.5 Preparação de formas farmacêuticas estéreis e nutrição parentérica.....	70
4.6 Controlo de qualidade.....	71
4.7 Preparação de fórmulas farmacêuticas não estéreis (Manipulados).....	72
4.8 Normas para a reembalagem de medicamentos orais sólidos.....	73
4.9 Testes cutâneos por picada e intradérmicos de medicamentos perianestésicos..	74
5. Setor de aquisição e logística.....	75
5.1 Seleção de medicamentos e produtos de saúde.....	76
5.2 Aquisição de medicamentos e produtos de saúde.....	77
5.3 Autorização de Utilização Especial (AUE).....	77
5.4 Receção e conferência.....	78
5.5 Armazenamento.....	79
5.6 Distribuição.....	80
5.7 Circuitos especiais.....	82
5.8 Prazos de validade e controlo de stocks.....	82
5.9 Recolha de lotes ordenada pelo INFARMED ou Produtores/ Distribuidores.....	83
6. Setor dos ensaios clínicos.....	84
7. Sessões clínicas.....	86
8. Conclusão.....	87
9. Referências Bibliográficas.....	87

Capítulo 3 - Experiência profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária

1. Introdução.....	89
2. Caracterização da Farmácia Moderna.....	89
2.1 Localização da farmácia.....	89
2.2 Horário de funcionamento.....	90
2.3 Recursos humanos.....	90
3. Instalações e equipamentos.....	90
3.1 Espaço exterior.....	90
3.2 Espaço Interior.....	91
3.2.1 Área de atendimento ao público e de exposição.....	91
3.2.2 Gabinete de atendimento Personalizado.....	92
3.2.3 Armazém.....	92
3.2.4 Laboratório.....	94
3.2.5 Gabinete da direção técnica.....	94
3.2.6 Instalações sanitárias.....	94
3.3 Sistema informático.....	94
4. Informação e Documentação Científica.....	95
5. Aprovisionamento e armazenamento.....	95
5.1 Seleção dos Fornecedores e Realização de Encomendas.....	95
5.2 Receção e Conferência de encomendas.....	96
5.3 Marcação de preços.....	97
5.4 Devoluções.....	97
5.5 Armazenamento e Condições de Conservação.....	98
5.5.1 Controlo da Temperatura e Humidade.....	98
5.5.2 Gestão dos prazos de validade e controlo de stocks.....	99

6. Relação farmacêutico-utente-medicamento.....	99
6.1 Farmacovigilância	100
6.2 Gestão de resíduos - Programa ValorMed.....	100
6.3 Campanhas de recolha de radiografias.....	101
7. Dispensa de Medicamentos	101
7.1 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM).....	102
7.1.1 Receitas médicas.....	102
7.1.2 Planos de participação.....	104
7.2 Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos.....	105
7.3 Dispensa de Medicamentos Hospitalares.....	106
7.4 Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e Automedicação	106
8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	108
8.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	108
8.2 Produtos dietéticos para Alimentação Especial e produtos dietéticos infantis..	109
8.3 Medicamentos de Uso Veterinário (MUV).....	109
8.4 Fitoterapia	110
8.5 Suplementos Nutricionais (Nutracêuticos)	110
8.6 Dispositivos Médicos	111
9. Outros cuidados de saúde prestados na FM.....	111
9.1 Medição da Pressão Arterial.....	112
9.2 Mapa 48h da Pressão Arterial	112
9.3 Medição da Glicémia, Colesterol Total e Triglicérideos	113
9.4 Medição Antropométrica.....	114
9.5 Serviço de Nutrição.....	114
9.6 Administração de Injetáveis	115
9.7 Serviço de podologia	115
9.8 Envio de Medicamentos e/ou Produtos de Saúde a Instituições.....	115
10. Preparação de Medicamentos.....	116
10.1 Medicamentos Manipulados	116
10.2 Preparações Extemporâneas.....	116
11. Receituário e Faturação.....	117
12. Outras Atividades Desenvolvidas na Farmácia Moderna.....	118
12.1 Rastreios	118
12.2 Site online.....	118
12.3 Glovo	119
13. Conclusão	119
14. Referências Bibliográficas	120
Anexo I.....	124
Anexo II	125
Anexo III	126
Anexo IV	128
Anexo V.....	133
Anexo VI	142
Anexo VII.....	142
Anexo VIII.....	143
Anexo IX	143
Anexo X.....	144
Anexo XI	144
Anexo XII.....	145
Anexo XIII	145

Folha em branco

Lista de Figuras

Figura 1 - Níveis de prevenção de AVC	6
Figura 2 - Média de idades (anos) do grupo controlo e do grupo AVC.....	16
Figura 3 - Média dos níveis séricos de colesterol total e de colesterol LDL.....	17
Figura 4 - Proporção de indivíduos com fibrilação auricular, arritmia, hipertensão arterial e dislipidemia nos grupos controlo e AVC.....	18
Figura 5 - Proporção de indivíduos a tomar Inibidores da ECA, estatinas, broncodilatadores, inibidores da bomba de prótons, antianémicos e anticoagulantes no grupo controlo e no grupo AVC.....	21
Figura 6 - Espectro 1D-CPMG obtido da <i>pool</i> das amostras e identificação dos metabolitos presentes.....	23
Figura 7 – Comparação das médias de concentrações dos metabolitos com uma boa curva ROC entre o grupo controlo e AVC	26
Figura 8 - Metabolitos que apresentaram diferenças significativas e uma boa curva ROC.....	27

Folha em branco

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Caracterização dos dados pessoais e parâmetros bioquímicos do grupo controlo e do grupo AVC.....	16
Tabela 2 - Comorbilidades do grupo controlo e do grupo AVC.....	17
Tabela 3 - Tratamentos farmacológicos do grupo controlo e do grupo AVC.....	19
Tabela 4 - Média e pontuações obtidas, pelo grupo controlo e pelo grupo AVC nos testes cognitivos.....	22
Tabela 5 - Médias das concentrações dos metabolitos em que foram encontradas diferenças significativas entre o grupo controlo e o grupo AVC.....	25

Folha em branco

Lista de Acrónimos

ACE-R	Addenbrooke's Cognitive Examination–Revised
AcOH	Ácido Acético
AFP	Associação de Farmácias de Portugal
AH	Ácido Hípúrico
AHA	Ácido Glicólico
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AIT	Ataque Isquémico Transitório
Ala	Alanina
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AO	Auxiliar Operacional
ATP	Adenosina Trifosfato
AUC	Área Sob a Curva
AUE	Autorização de Utilização Especial
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lote
CCF	Centro de Conferência de Faturação
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CICS	Centro de Investigação em Ciências da Saúde
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção-Geral da Alimentação e Veterinária
EBIcohort	Elderly of Beira Interior Cohort
ERPIS	Estruturas Residenciais Para Idosos
FA	Fibrilação Auricular
FET	Teste Exato de Fisher
FC	Farmácia Comunitária
FGP	Formulário Galénico Português
FHNM	Formulário Nacional Hospitalar de Medicamentos
FI	Folheto Informativo
FM	Farmácia Moderna
FSRS	Framingham Stroke Risk Score
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GFT	Guia Farmacoterapêutico
Gln	Glutamina
HDI	Hospital de dia
HDL	High-Density Lipoprotein
HEPA	High Efficiency Particulate Arrestance
His	Histidina
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HMBD	Human Metabolome Database
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HTA	Hipertensão Arterial
IBP	Inibidor da Bomba de Protões
ICON	Interdisciplinary Challenges On Neurodegeneration
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IMC	Índice de Massa Corporal
INEM	Instituto Nacional de Emergência Médica
INR	International Normalized Ratio
IV	Via Intravenosa
JCI	Joint Commission International
J-RES	J-Resolved

LDL	Low-Density Lipoprotein
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MMSE	Mini Mental State Examination
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica Exclusivos de Farmácia
MS	Espetroscopia de Massa
MSAR	Máquina semiautomática de reembalagem
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
Ndf	Nudifloramida
NE	Nota de encomenda
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NOESY	Espetroscopia de Efeito Nuclear Overhauser
OMS	Organização Mundial de Saúde
Phe	Fenilalanina
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAFP	Relatórios de Avaliação de Financiamento Público
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RNM	Resultados Negativos Associados à Medicação
ROC	Característica de Operação do Recetor
SC	Serviços Clínicos
Ser	Serina
SF	Serviços Farmacêuticos
SGICM	Sistema de Gestão Integrado no Circuito do Medicamento
SIATS	Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias De Saúde
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNG	Sonda Nasogástrica
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
STT	Teste T de Student
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
Thr	Treonina
TMAO	Trimetilamina N-Óxido
tPA	Ativador de plasminogénio tecidual
Trl	Trigonelina
TSDT	Técnico superior de diagnóstico e terapêutica
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
ULS	Unidade Local de Saúde
WSO	World Stroke Organization

Folha em branco

Capítulo 1 –

Análise de biomarcadores metabólicos

para o Acidente Vascular Cerebral isquêmico, através de RMN, em urina de indivíduos residentes em de estruturas residenciais para idosos da Beira Interior

1. Introdução

1.1. Acidente Vascular Cerebral (AVC)

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) foi definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma anomalia neurológica global ou focal, que acontece de modo súbito juntamente com sintomas que podem durar mais de 24 horas, e até levar à morte (1).

O AVC resulta de uma alteração do fluxo sanguíneo que chega às células cerebrais, fazendo com que as mesmas morram ou deixem de funcionar normalmente pela ausência de oxigênio e de nutrientes. Esta alteração pode ocorrer na sequência de uma obstrução dos vasos sanguíneos, o chamado acidente vascular isquêmico, ou de uma ruptura dos vasos, conhecida por acidente vascular hemorrágico (2-3).

1.1.1. Acidente vascular cerebral hemorrágico

O AVC hemorrágico é o menos frequente (20%) e caracteriza-se pela ocorrência de uma hemorragia no tecido cerebral (intracerebral) ou em redor deste, devido à rotura de um vaso sanguíneo. Esta rotura pode ocorrer quando os vasos sanguíneos se encontram fracos ou sobre uma pressão aumentada o que leva à hemorragia. A hemorragia intracerebral é responsável por uma grande percentagem das mortes causadas por esta doença. O AVC hemorrágico é mais grave e tem elevados índices de mortalidade (4).

1.1.2. Acidente vascular cerebral isquémico

O acidente vascular cerebral isquémico também designado por enfarte cerebral é o tipo de AVC mais comum, cerca de 80%, e deve-se geralmente ao bloqueio de uma artéria, devido a um evento trombótico ou embólico, que causa diminuição do fluxo sanguíneo para o cérebro. No caso de um evento trombótico, o fluxo sanguíneo para o cérebro é obstruído dentro do vaso sanguíneo devido à disfunção secundária à dissecção arterial, doença aterosclerótica, displasia fibromuscular ou condição inflamatória. Se se tratar de um evento embólico, um coágulo proveniente de outra parte do corpo, mais comumente de uma válvula ou das aurículas ou ventrículos do coração, bloqueia o fluxo sanguíneo através do vaso afetado (3-4).

O dano resultante depende do tempo que as células cerebrais são privadas de sangue. Se o bloqueio ocorrer por um breve período, as células cerebrais podem recuperar, no entanto se este ocorrer durante um maior período, as células cerebrais morrem, e algumas funções podem ser perdidas, por vezes permanentemente. Outras causas menos frequentes de AVC isquémico incluem êmbolos venosos, aéreos, sépticos ou gordurosos (4).

O AVC isquémico pode ser subdividido tendo em conta a área específica do cérebro onde ocorre a diminuição do fluxo sanguíneo:

- **Enfarte da Artéria Cerebral Média (MCA):** esta artéria supre uma grande área da superfície lateral do cérebro, parte dos gânglios da base e da cápsula interna em quatro segmentos (M1, M2, M3 e M4). O facto de envolver o córtex cerebelar lateral explica as principais manifestações que passam por hemiparesia contralateral, paralisia facial e perda sensorial na face e nos membros superiores predominantemente, preferências de olhar voltadas para o lado da lesão, disartria, afasia ou incapacidade de produzir ou lembrar de certas palavras;
- **Enfarte da Artéria Cerebral Anterior (ACA):** esta artéria é responsável pelo suprimento sanguíneo para o córtex frontal, pré-frontal, motor primário, sensorial primário e motor suplementar, sendo este menos comum. O facto de envolver o córtex cerebelar medial explica as principais manifestações que passam por défices sensoriais e motores contralaterais na extremidade inferior;
- **Enfarte da Artéria Cerebral Posterior (ACP):** pode ocorrer na artéria cerebral posterior superficial que irriga o lobo occipital e a porção inferior do lobo temporal ou na artéria cerebral posterior profunda que irriga o tálamo e o membro posterior da cápsula interna, bem como outras estruturas profundas do cérebro. Deste modo, de acordo com a zona afetada podem ser divididos em enfartes profundos ou superficiais. Se se tratar de um enfarte profundo as

manifestações devem incluir hipersonolência, défices cognitivos, achados oculares, hipoestesia, ataxia ou mesmo perda hemissensorial e hemiparesia. Se se tratar de um enfarte superficial os sintomas devem passar por défices visuais e somatossensoriais,

- **Enfarte Vertebrobasilar:** ocorre na região vertebrobasilar do cérebro que é suprida pelas artérias vertebrais e pelas artérias basilares que se originam na coluna vertebral e terminam no polígono de Willis. Pode manifestar-se por ataxia, vertigem, cefaleia, vômitos, disfunção orofaríngea, défice de campo visual e achados oculomotores anormais;
- **Enfarte Cerebelar:** ocorre na zona do cerebelo. Pode manifestar-se por ataxia, náuseas, vômitos, cefaleia, disartria e sintomas de vertigem;
- **Enfarte Lacunar:** resultam da oclusão de uma pequena artéria que penetra o parênquima cerebral. Pode manifestar-se pela perda motora ou sensitiva, défice sensitivo-motor ou ataxia com hemiparesia (5).

1.1.3. Ataque isquémico transitório (AIT)

Os ataques isquémicos transitórios, também designados de mini acidentes vasculares cerebrais, são originados por uma breve interrupção do fornecimento de sangue a uma parte do cérebro, que é restabelecida dentro de momentos, pelo que não há morte do tecido cerebral. Num AIT os sintomas desaparecem em menos de 24h, no entanto este pode ser considerado como um sinal de alerta para um acidente vascular cerebral isquémico iminente, uma vez que após este evento há uma muito maior probabilidade de ocorrer um AVC, principalmente durante as primeiras 24 a 48 horas (4).

1.2. Epidemiologia

O AVC trata-se de uma das doenças com maior índice de mortalidade, sendo a segunda causa mais comum de morte em todo o mundo. No que diz respeito a Portugal, o AVC é a primeira causa de morte e incapacidade permanente combinadas, podendo a elevada mortalidade dever-se a diversos fatores de risco e ao aumento crescente da esperança média de vida da população.

Dados apresentados pela *World Stroke Organization* (WSO) mostram que em 2019 ocorreram mais de 12,2 milhões de AVC em todo o mundo, sendo que destes 63% das pessoas tinha menos de 70 anos de idade. Verificou-se ainda que 47% dos AVC ocorreram em homens e 53% em mulheres. No que diz respeito à mortalidade houve 6 milhões e meio de mortes, das quais 51% eram homens e 49% mulheres.

Dos mencionados acima, 7,6 milhões de AVC foram isquémicos, tendo-se verificado que a maioria dos mesmos ocorreu em mulheres, cerca de 55%. Quanto à mortalidade, a mesma apresentou valores bastante semelhantes entre ambos os sexos, sendo de 52% nas mulheres e 48% nos homens (6).

Relativamente a Portugal, dados de 2021 mostram que cerca de 10 mil óbitos foram causados por AVC, continuando este a estar na origem do maior número de óbitos causados por doenças do aparelho circulatório. No entanto, tem-se verificado nos últimos anos uma diminuição da proporção de mortes causadas por doenças deste sistema, nomeadamente por doenças cerebrovasculares, tendo a percentagem de AVC diminuído de 13,6% em 2010 para 7,7% em 2021.

Quanto às mortes por AVC em Portugal em 2021, também estas continuaram a atingir principalmente as mulheres, com uma relação de 78 óbitos de homens por cada 100 óbitos de mulheres. Tendo-se verificado também que as mulheres morrem relativamente mais tarde do que os homens, sendo a idade média de óbito de 83,9 anos para as mulheres e de 79,6 anos para os homens. Do total de óbitos por doenças cerebrovasculares, as pessoas com 65 ou mais anos representam 93% dos mesmos e as pessoas com 75 ou mais anos 81,6% (7).

Também no que diz respeito a raça se verificam diferenças significativas relativamente à incidência de AVC. No que concerne à população afro-americana esta tem uma probabilidade 50% maior de sofrer AVC. Os homens afrodescendentes apresentam uma probabilidade de sofrer AVC 70% maior em comparação com os caucasianos não-hispânicos. No que toca às mulheres afro-americanas as mesmas apresentam duas vezes mais probabilidade de sofrer AVC do que as mulheres caucasianas não-hispânicas. Também a taxa de mortalidade é mais elevada nesta população (8-9).

1.3. Fatores de risco

Existem diversos fatores de risco associados ao AVC e estes podem ser divididos em fatores de risco modificáveis e não modificáveis, como género, idade, raça ou herança.

Em relação ao género, como referido, a prevalência e mortalidade são maiores em mulheres. A probabilidade de sofrer um AVC aumenta com o avançar da idade pelo enfraquecimento dos vasos sanguíneos e pelo aumento de outras comorbilidades associadas. Relativamente à raça, os afrodescendentes apresentam um maior risco. Finalmente, indicar que a existência de histórico ou de antecedentes familiares de AVC, envolve um aumento significativo da probabilidade de AVC.

Quanto aos fatores de risco modificáveis temos tabagismo, alimentação, consumo de álcool, inatividade física e outras doenças. Relativamente ao tabagismo, a nicotina e o monóxido de carbono presentes no fumo dos cigarros levam à acumulação de gordura na artéria carótida, o que favorece a vasoconstrição e torna o sangue mais espesso, aumentando a probabilidade de formação de coágulos. Na alimentação, as dietas com alto teor de gordura saturada/gordura trans e açúcar contribuem, respetivamente, para aumentar os níveis de colesterol e a tensão arterial, outros dois fatores de risco para AVC. O excesso de álcool que também pode levar ao aumento da pressão arterial. A inatividade física aumenta o risco de obesidade, de doença cardíaca, de hipertensão arterial, diabetes e os níveis de colesterol. As doenças metabólicas, como a diabetes que ao afetar a capacidade do corpo de produzir ou usar insulina corretamente pode causar o acúmulo de glicose no sangue que leva ao dano dos vasos sanguíneos, contribuindo para o seu estreitamento. Também a hipercolesterolemia provocada por níveis de colesterol elevado no sangue, aumenta a probabilidade de formação de coágulos sanguíneos que podem levar ao bloqueio das artérias. Ainda as doenças cardiovasculares, como a hipertensão arterial, que pode provocar lesões nas paredes das artérias que favorecem o desenvolvimento de aterosclerose. A aterosclerose é também um fator de risco para o AVC e caracteriza-se pelo desenvolvimento de placas de ateroma nas paredes das artérias que podem provocar o seu entupimento, facilitando a formação de trombos que acabam, eventualmente, por obstruir a artéria, ou deslocar-se com a corrente sanguínea e obstruir um ramo arterial mais pequeno subsequente (10-13).

No caso do acidente vascular cerebral isquémico os fatores de risco modificáveis incluem ainda a fibrilação atrial e a estenose de uma artéria carótida e no caso do acidente vascular cerebral hemorrágico o uso de anticoagulantes, malformações arteriovenosas e a ocorrência de aneurismas.

1.4. Prevenção

O objetivo da prevenção do AVC passa por diminuir a incidência do mesmo através da modificação direcionada de um ou múltiplos fatores de risco, a nível populacional, comunitário ou individual. Deste modo, é de extrema relevância a consciencialização da população para a adoção de hábitos de vida saudáveis, como a prática de exercício frequente, o controlo do peso, uma alimentação equilibrada e sem excessos, assim como de todos os fatores de risco modificáveis. Estas medidas preventivas tornam-se ainda mais relevantes no caso de a pessoa já ter sofrido previamente um AVC.

Existem 3 tipos de prevenção: a prevenção primordial é a mais geral baseando-se maioritariamente em medidas de vida saudável que, quando aplicadas a nível de grupo, visam diminuir a incidência populacional de fatores de risco; a prevenção primária que visa melhorar o perfil dos fatores de risco de indivíduos que não apresentam história de AIT com o objetivo de prevenir um AVC e a prevenção secundária, mais direcionada, e usada apenas após um AVC ou AIT, com o objetivo de prevenir a sua recorrência (11). Está atualmente em vigor na Europa um plano de ação para prevenção do AVC (2018-2030) cujos 4 objetivos globais passam por:

1. Reduzir em 10% o número absoluto de AVC na Europa;
2. Tratar pelo menos 90% de todos os doentes que sofrerem um AVC numa unidade de AVC dedicada, como primeiro nível de cuidados;
3. Ter planos nacionais para o AVC que abranjam toda a cadeia de cuidados, desde a prevenção primária até à vida pós-AVC;
4. Implementar estratégias nacionais para intervenções multidisciplinares de saúde pública de modo a promover e facilitar um estilo de vida saudável e reduzir os fatores ambientais, socioeconómicos e educacionais que aumentam o risco de AVC (14).

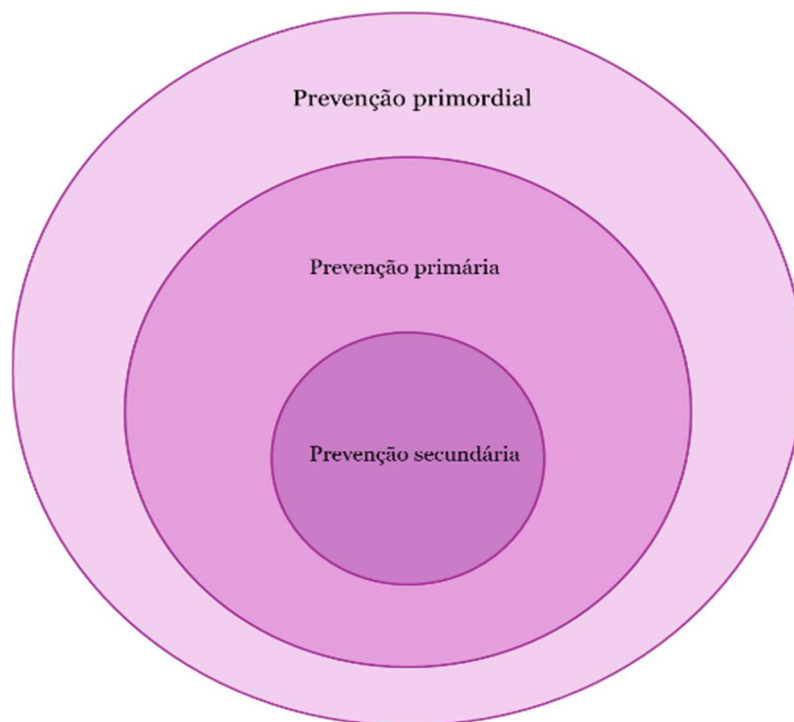


Figura 1 - Níveis de prevenção de AVC numa população. Adaptado de (11).

1.5. Sinais e sintomas

Muitos sinais e sintomas são comuns quando estamos perante um acidente vascular cerebral e é de extrema importância conhecê-los, visto que o tratamento oportuno e atempado pode evitar diversas consequências.

O AVC afeta geralmente apenas um lado do cérebro e como os nervos no cérebro se cruzam para o outro lado do corpo, os sintomas aparecem no lado do corpo oposto ao lado danificado do cérebro. Deste modo, os seus sinais irão variar de acordo com a área afetada podendo haver uma alteração quanto à mobilidade, fala, emoções, raciocínio, pensamento, deglutição, perda de controlo da bexiga entre outros (4, 15).

Recorrendo à regra dos 5 F podemos facilmente reconhecer um AVC, sendo estes:

- Face: que pode ficar assimétrica de uma forma súbita com uma das pálpebras descaída;
- Fala: estranha ou incompreensível acompanhada de um discurso não coerente. Pode ainda haver uma falta de compreensão relativamente ao que é dito;
- Força: é comum a falta de força súbita num braço ou perna, normalmente associado a falta de equilíbrio;
- Forte dor de cabeça súbita: é importante valorizar uma dor de cabeça muito intensa e súbita que não apresente uma causa aparente.
- Falta de visão súbita: frequente num ou em ambos os olhos, assim como a visão dupla (15).

Estes sintomas podem surgir de forma isolada ou em combinação e são geralmente iguais aos de um ataque isquémico transitório, diferindo apenas no facto destes últimos desaparecerem geralmente em poucos minutos e, raramente, duram mais de uma hora.

1.6. Tratamento

Quando um AVC ocorre, todos os minutos fazem diferença, uma vez que quanto mais tempo o fluxo de sangue para o cérebro for reduzido ou interrompido, maior será o dano cerebral. O tratamento mais indicado irá depender do tipo de AVC, sendo de extrema relevância a sua confirmação e diferenciação antes de se iniciar qualquer tratamento. Também é uma prioridade a avaliação da função respiratória, da frequência cardíaca, da temperatura, a determinação de alguns parâmetros bioquímicos e ainda os valores de pressão arterial.

Em doentes que apresentem AVC isquémico o tratamento passará por:

- Medicamentos fibrinolíticos, como o alteplase, um ativador do plasminogénio tecidual (tPA) administrado por via intravenosa (IV), dado no máximo até 4,5h após o AVC que permite a dissolução do coágulo sanguíneo. Também a tenecteplase, administrado em bolus IV, parece ser considerado uma alternativa à alteplase em doentes com comprometimento neurológico menor e sem oclusão intracraniana relevante;
- Trombectomia mecânica é um procedimento frequentemente utilizado quando as pessoas apresentam oclusão de grandes vasos e artérias da circulação anterior proximal, sendo geralmente realizada no prazo de 6 horas a partir do início dos sintomas. No entanto, também pode ser feito até 24 horas após o início dos mesmos, se os exames de imagiológicos mostrarem tecido cerebral não danificado. Passa essencialmente pela remoção do coágulo do vaso sanguíneo através de uma angioplastia, seguida de colocação de stent ou através de um dispositivo chamado recuperador de stent.
- Medicamentos antiplaquetários, como a aspirina e o clopidogrel. A aspirina pode ser dada nas primeiras 48h após o AVC, podendo ainda ser usada como tratamento a longo prazo do mesmo.
- Medicamentos anticoagulantes podem também ser utilizados como prevenção ou tratamento a longo prazo, sendo exemplos destes a varfarina, ou mesmo o dabigatrano, apixabano ou rivaroxabano anticoagulantes mais recentes e que podem ser usados em substituição da varfarina (16, 17).

No caso de se tratar de um AVC Hemorrágico:

- É de extrema importância verificar o *International Normalized Ratio* (INR) uma vez que se estiver elevado será necessária a administração de vitamina K ou de fatores de coagulação. É ainda bastante relevante verificar o tempo de tromboplastina parcial ativada e a contagem de plaquetas.
- Ocasionalmente, pode ser feita uma craniotomia descompressiva de modo a diminuir a pressão intracraniana ou uma embolização.

1.6.1. Via Verde AVC

Ainda relativamente ao tratamento, em Portugal existe a Via Verde do AVC que apresenta como principal objetivo aumentar a reperfusão ainda durante a sua fase aguda do mesmo. Para isto, procura melhorar o conhecimento da população sobre os sinais de alerta, promover a utilização preferencial do número nacional de emergência (112), aumentar a capacidade de resposta pré-hospitalar por parte do Instituto Nacional de

Emergência Médica (INEM) e garantir deste modo uma melhor acessibilidade aos locais mais adequados de tratamento (Unidades de AVC).

Na chegada ao serviço de urgência, o caso suspeito de AVC deve ser recebido pela Equipa Via Verde AVC intra-hospitalar e deve ser realizado com a máxima urgência: o atendimento imediato, a avaliação ABC (*Airway; Breathing; Circulation with haemorrhage control*), a validação da suspeita de AVC (incluindo revisão da hora e circunstâncias do início dos sintomas), avaliação da história médica prévia, exame objetivo geral, exame neurológico, quantificação do dano neurológico pela NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*), diagnóstico por meios complementares como avaliação imagiológica (tomografia computadorizada crânio-encefálica e ressonância magnética), eletrocardiograma sempre que não atrase o início do tratamento, avaliação laboratorial (hemograma, estudo da coagulação, glicémia, creatina e ionograma sérico) e ainda a monitorização de parâmetros vitais (18).

1.7. Biomarcadores

A OMS definiu um biomarcador como “qualquer substância, estrutura ou processo que possa ser medido no corpo ou nos seus produtos e influenciar ou prever a incidência de um resultado ou doença”. Deste modo, os biomarcadores podem ser úteis para prever, diagnosticar ou monitorizar determinada doença, na descoberta de novos alvos terapêuticos e no desenvolvimento de novos fármacos. Idealmente, estes devem ser de fácil acesso, reprodutíveis e mensuráveis em amostras biológicas, como sangue, urina, saliva ou fragmentos de tecido e ainda ser altamente específicos e sensíveis (19-21).

1.8. Metabolómica

A metabolómica é o estudo em larga escala de biomoléculas de baixo peso molecular, tipicamente envolvidas em processos biológicos como substratos ou produtos e comumente designadas como metabolitos. Estes metabolitos encontram-se presentes em células, fluidos biológicos, tecidos ou organismos, permitindo o estudo do metabolismo celular, vias metabólicas e estado funcional do sistema biológico (22).

Através do rápido desenvolvimento de plataformas tecnológicas metabolómicas e da incorporação da metabolómica nos estudos de investigação, é agora possível responder a questões-chave que não poderiam ser completamente abordadas, isto foi possível graças aos notáveis desenvolvimentos em ressonância magnética nuclear (RMN) e espectrometria de massa (MS) que permitem a separação de pequenas moléculas, assim como a deteção e caracterização dos metabolitos em estudo (23).

1.9. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

A RMN é uma técnica analítica utilizada para determinar a estrutura molecular e a composição química de uma amostra. Na RMN, um campo magnético externo estacionário faz com que certos núcleos de uma molécula absorvam radiofrequências seletivas, esta energia absorvida induz uma transição nos spins nucleares, que é observada no espectro de RMN processado no computador. Esta técnica analítica tem ganho importância crescente no campo da metabolômica devido a vários fatores:

- É altamente reprodutível e quantitativa;
- Uma única referência interna é suficiente para a quantificação absoluta de todos os metabolitos do espectro;
- Permite a identificação de metabolitos desconhecidos;
- Permite a análise de biofluidos e tecidos intactos sem necessidade de separação ou preparação de amostras;
- Não é destrutiva;
- Permite rastrear vias metabólicas e medir fluxos metabólicos utilizando uma variedade de precursores marcados com isótopos estáveis;
- Tem a capacidade de detectar metabolitos através de um ou mais tipos de núcleos atômicos;
- Não envolve grande processamento da amostra antes ou durante a análise.

Os estudos metabolômicos baseados em RMN utilizam uma ampla variedade de amostras biológicas, sendo a urina a segunda mais usada. Esta é uma amostra biológica de interesse uma vez que se trata de uma fonte rica em biomarcadores de doenças que pode ser obtida de forma não invasiva. Uma vez que apresenta uma concentração relativamente baixa de proteínas e um grande número de metabolitos, torna a preparação da amostra relativamente simples (24).

1.9.1 RMN e biomarcadores para AVC na urina

O diagnóstico ou prognóstico precoce do AVC é algo bastante complexo. Embora existam atualmente técnicas imagiológicas para o diagnóstico do AVC como a tomografia computadorizada, a ressonância magnética e o Doppler transcraniano estas são técnicas demoradas, caras, complexas e não estão universalmente disponíveis.

Atualmente, ainda nenhum biomarcador ou perfil de biomarcador é aceite na prática clínica pela dificuldade de encontrar uma molécula que cumpra todos os parâmetros

necessários. No entanto, ao longo dos anos os biomarcadores para o diagnóstico e prognóstico do AVC têm sido foco de extensas pesquisas, em particular no campo da metabolómica, uma vez que esta permite o estudo de entidades metabólicas, pequenas o suficiente para atravessar a barreira hematoencefálica e aborda adequadamente a heterogeneidade da doença pelo que, representa uma ferramenta ideal para a descoberta de biomarcadores do AVC isquémico (25).

Diversos estudos feitos com amostras biológicas como urina, plasma e soro de humanos e analisados por RMN têm sido publicados nos últimos anos. Apesar da maioria dos estudos serem referentes ao soro e plasma existem também alguns estudos relativos aos metabolitos encontrados na urina de indivíduos. Foram já apontados possíveis biomarcadores urinários de AVC isquémico como o ácido láctico, ácido glicólico, ácido fórmico, ácido pirúvico, metanol, creatinina, glutamato, citrato, ácido hipúrico, entre outros (26-27).

2. Objetivos

Este trabalho surge devido à atual inexistência de biomarcadores capazes de prever a ocorrência de um AVC, com o objetivo de identificar moléculas candidatas a novos biomarcadores de AVC isquémico. A procura por novos biomarcadores representa algo tão relevante nomeadamente pelo facto do AVC continuar a ser a segunda principal causa de morte e a terceira causa de morte e incapacidade combinadas em todo o Mundo, pelo que encontrar um biomarcador capaz de prever a sua ocorrência poderá melhorar o diagnóstico, permitindo a redução da elevada mortalidade.

Sendo assim, este estudo teve como objetivos:

1. Reunir todas as informações clínicas e não clínicas relevantes sobre cada participante (sexo, idade, pressão arterial sistólica, peso, altura, historial clínico de doenças e esquemas terapêuticos);
2. Aplicar a fórmula revista do risco de AVC de Framingham para construir o grupo de controlo, com baixo risco de sofrer AVC (<5%);
3. Determinar o perfil metabolómico da urina de cada participante, através da RMN;
4. Identificar e quantificar os metabolitos presentes em cada amostra de urina;
5. Analisar e comparar os diferentes perfis metabolómicos dos idosos pertencentes aos dois grupos;
6. Estudar a relação da quantidade de determinados metabolitos e a ocorrência de AVC.

3. Materiais e Métodos

3.1. Critérios de Inclusão e de Exclusão

Este projeto trata-se de um estudo observacional analítico realizado numa coorte de 442 idosos residentes em Estruturas Residenciais Para Idosos (ERPIS) dos concelhos da Covilhã, Fundão e Belmonte. Os procedimentos de obtenção de informação, amostras e análise de dados foram previamente aprovados pela Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior. Através da consulta dos processos clínicos individuais foram recolhidas informações pessoais (género, idade, peso, altura) e dados clínicos (diagnósticos de doenças e regimes terapêuticos instituídos).

Na realização do presente estudo foram incluídos indivíduos que satisfaziam os seguintes critérios:

- Ter 65 ou mais anos de idade;
- Ter lido, compreendido e assinado o consentimento informado de acordo com o documento aprovado pela Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior no âmbito do projeto ICON;
- Não apresentar anomalias cerebrais causadas por trauma, infeção ou qualquer tipo de disfunção cerebral;
- Não apresentar diagnóstico de distúrbios psiquiátricos;
- Não apresentar diagnóstico de neoplasias ou cancro ativos ou recidivos;
- Não tomar farmacoterapia agressiva constituída por neurolépticos e antiepiléticos;
- Não apresentar diagnóstico de doença renal aguda ou crónica;
- Não ter sofrido AVC hemorrágico.

3.2. Framingham Stroke Risk Score (FSRS)

Estão disponíveis várias ferramentas de avaliação de risco de AVC. A mais conceituada é o FSRS que consiste num algoritmo que indica a probabilidade de um indivíduo sofrer um AVC num período de 1 a 10 anos (28).

O FSRS foi desenvolvido na década de 1990 e incluía diversos fatores de risco, no entanto, a fórmula tem sofrido modificações ao longo dos anos com o objetivo de aumentar a sua precisão tendo sido retirados alguns dos fatores de risco previamente incluídos como colesterol total, a dislipidemia e a hipertrofia ventricular esquerda.

No nosso estudo utilizamos o FSRS de acordo com o reajuste de 2017, pelo que os fatores de risco incluídos foram: idade, sexo, pressão arterial sistólica, uso de medicamentos

anti-hipertensivos, tabagismo, presença de diabetes mellitus, doenças cardiovasculares como hipertensão e fibrilação auricular (29).

Para os indivíduos da subpopulação em estudo foi calculado o risco de sofrer AVC num período de 5 anos e os idosos cujo risco calculado se encontrava abaixo de 5%, segundo o FSRS, foram considerados como grupo de controlo.

3.3. Determinações bioquímicas e antropométricas

As amostras de sangue a partir das quais foram efetuadas as quantificações séricas de glicose, colesterol total, colesterol-HDL e triglicéridos foram recolhidas por investigadores especializados que participavam no projeto ICON. Para a quantificação destes parâmetros foram utilizados os Kits comerciais Byosystems® (11503, 11505, 11557, 11528). Os valores de LDL foram obtidos através da fórmula $LDL = ([Triglicéridos]/5) + [HDL] - [colesterol\ total]$.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado através da fórmula $IMC = peso\ (kg)/altura\ (m)^2$.

3.4. Colheita das amostras e processamento da urina para estudo metabólico por RMN

As amostras de urina matinal dos idosos em jejum noturno foram recolhidas para copos apropriados e refrigeradas a 4°C, sendo registada a hora da colheita. Após a colheita as amostras foram transportadas até ao laboratório de RMN do Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade Da Beira Interior. Posteriormente, foram transferidos 1,3mL de urina, suavemente homogeneizada, para um vial de 2 mL (4 vias por cada amostra de urina). Centrifugou-se a 4000 rpm, durante 20 minutos a 4°C e retirou-se uma alíquota de 1mL de cada vial para um criotubo, originando quatro alíquotas por amostra. Por fim, armazenaram-se as amostras a -20°C até à sua preparação para análise por RMN.

3.5. Preparação de amostras para estudo metabólico por RMN

As amostras foram retiradas da arca congeladora -20°C e deixadas a descongelar à temperatura ambiente durante 20 a 30 minutos, tendo sido feito um *quick spin* de modo a facilitar o descongelamento. Centrifugou-se 750µL de cada amostra a 8000 rpm, a 4°C,

durante 5 minutos. Recolheu-se 630µL de sobrenadante e adicionou-se 70µL de tampão 1,5M KH₂PO₂ em D₂O + 0,1 % TSP + 0,1% NaN₃, tendo sido realizado novamente um *quick spin* desta vez para ajudar na homogeneização. Seguidamente, ajustou-se do pH da amostra a 7,00 ± 0,02 com KOD (4 M) ou DCl (4 M) conforme necessário e centrifugou-se a 8000 rpm, durante 5 minutos, a 4 °C. Por fim, transferiu-se 600µL de amostra para tubos de RMN de 5 mm.

O tampão foi preparado para um volume total de 10 ml, tendo sido preparadas duas soluções. Para solução A pesou-se 2,062 g de KH₂PO₄ e dissolveu-se em 5 mL D₂O. Para a solução B pesou-se 10 mg de TSP e 10 mg de NaN₃ e dissolveu-se num 1 mL D₂O. Misturaram-se as duas soluções com recurso a um sonicador e acertou-se o pH a 7 com KOD (1 M) ou DCL (1M), conforme necessário. Seguidamente, transferiu-se a solução final para um balão volumétrico de 10 mL e ajustou-se o volume com D₂O. Por fim, a solução foi armazenada a 4°C.

3.6. Aquisição e processamento dos dados de RMN

Após serem realizados todos os procedimentos necessários à otimização inicial diária, os espectros de RMN foram adquiridos a 300K, num espectrómetro Bruker AVANCE III 600 MHz munido de uma criossonda de ressonância quádrupla e com um sistema de inserção, ejeção e troca de amostras automatizado.

Para cada amostra de urina foi realizada uma sequência de pulso de uma dimensão (1D) NOESY (espectroscopia de efeito nuclear Overhauser) utilizada para identificar e quantificar os metabolitos. A sequência foi adquirida com 32 scans, 98304 pontos, uma largura espectral de 200286 ppm e com 2.7 segundos de atraso na aquisição, 4 segundos de tempo de relaxamento, e 100ms de tempo de mistura, tendo sido a região do pico da água eliminada. Os espectros de RMN foram automaticamente faseados, corrigidos na linha de base e referenciados ao composto TSP padrão interno (0 ppm), usando o *software* TopSpin 3.1 (Bruker®).

Os espectros bi-dimensionais (2D) 1H-1H *J-Resolved* (J-RES), *Heteronuclear Single Quantum Coherence* (HSQC) e *Heteronuclear Multiple Bond Correlation* (HMBC) foram adquiridos com o objetivo de auxiliar na identificação dos metabolitos.

3.7. Identificação e Quantificação

Os dados de RMN foram quantificados através do programa estatístico R Program®, no qual foram inseridos os dados obtidos e processados através de um *script* desenvolvido

pelo grupo de trabalho. Para realizar a identificação e quantificação dos metabolitos recorreu-se aos espectros *1D NOESY-presat*. Inicialmente, os dados foram normalizados através da Normalização de Quociente Probabilístico (PQN). Seguidamente, procedeu-se ao *assignment* dos picos espectrais e identificação dos metabolitos combinando os desvios químicos e a multiplicidade dos picos com informações presentes na literatura e na *Human Metabolome Database* (HMDB).

Seguidamente os picos foram integrados separadamente em sinais metabólicos com boa definição e os sinais do TSP e dos metabolitos foram integrados e normalizados consoante o respetivo número de protões e quantificados tendo em conta a concentração do padrão interno. Foi utilizada a fórmula:

$$C_x = \frac{I_x}{I_{std}} \times \frac{N_{std}}{N_x} \times C_{std}$$

, onde I é a área integral, N é o número de núcleos e C é a concentração do metabólito (x) e do padrão interno (std) respetivamente.

3.8. Análise estatística dos resultados

Após o cálculo da concentração dos metabolitos e da deteção e exclusão de *outliers*, foi realizada a análise estatística dos resultados através do software IBM SPSS Statistics 28. Para a caracterização dos grupos de estudo recorreu-se ao Teste exato de Fisher (FET) utilizado para realizar análise das correlações de diversas variáveis nominais dicotómicas. Para determinar a existência de diferenças significativas nas concentrações dos metabolitos entre os dois grupos de estudo utilizou-se o teste T de Student (STT). Foram considerados como estatisticamente significativos os testes cujo P-value seja igual ou inferior 0.05. Para a validação dos resultados e avaliação do poder discriminativo das diferenças encontradas nas concentrações dos metabolitos utilizou-se a Análise de Característica de Operação do Recetor (ROC).

4. Resultados

4.1. Dados gerais e parâmetros bioquímicos

No estudo sociodemográfico observaram-se diferenças significativas entre o grupo de controlo e o grupo AVC relativamente ao sexo ($P=0.010$) e à idade ($P<0.001$), sendo a média de idades do grupo AVC superior ao grupo controlo (Tabela 1).

Relativamente aos parâmetros bioquímicos, foram encontradas diferenças significativas no colesterol total ($P=0.040$) e no colesterol LDL ($P=0.024$), sendo estes mais baixos no grupo AVC (Tabela 1).

Tabela 1 - Caracterização dos dados pessoais e parâmetros bioquímicos dos grupos de controlo (G_{CONT}) e grupo de AVC (G_{AVC}). IMC = Índice de Massa Corporal. O Teste Exato de Fischer (FET) foi utilizado para analisar as variáveis nominais dicotómicas e as variáveis contínuas foram analisadas segundo o Teste T de Student (STT). * P<0.05.

Dados pessoais e parâmetros bioquímicos	G _{CONT}	G _{AVC}	P-value	Teste
Número	76	30	-	-
Idade (anos)	79.36±0.96	84.87±0.91	<0.001*	STT
Sexo feminino	50.0%	76.7%	0.010*	FET
PAS (mmHg)	117.91±2.10	123.23±3.81	0.099	STT
PAD (mmHg)	68.03±1.43	69.63±1.73	0.262	STT
IMC	25.92±0.63	25.75±1.02	0.450	STT
Glucose (mg/dL)	99.28±2.93	94.83±5.12	0.218	STT
Triglicéridos (mg/dL)	107.39±4.93	111.85±13.40	0.349	STT
Colesterol total (mg/dL)	163.83±5.66	145.54±7.92	0.040*	STT
Colesterol HDL (mg/dL)	53.65±1.32	51.99±2.08	0.252	STT
Colesterol LDL (mg/dL)	88.70±4.96	71.18±5.68	0.024*	STT

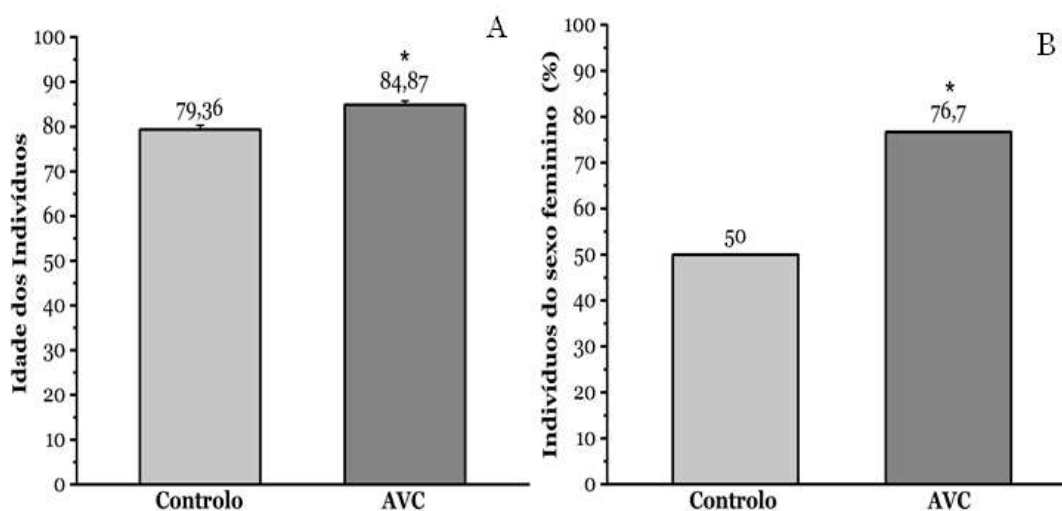


Figura 2 – Gráficos de barras representativos da média de idades (A) e da proporção de indivíduos do sexo feminino (B) nos grupos controlo e com AVC. A -As barras representam a média de idades dos grupos (A) e as linhas o erro padrão da média (e.p.m), a análise estatística foi feita recorrendo ao Teste T de Student. * P<0.05. B- As barras representam a proporção de indivíduos e a análise estatística foi feita recorrendo ao Teste Exato de Fischer. *P<0.05.

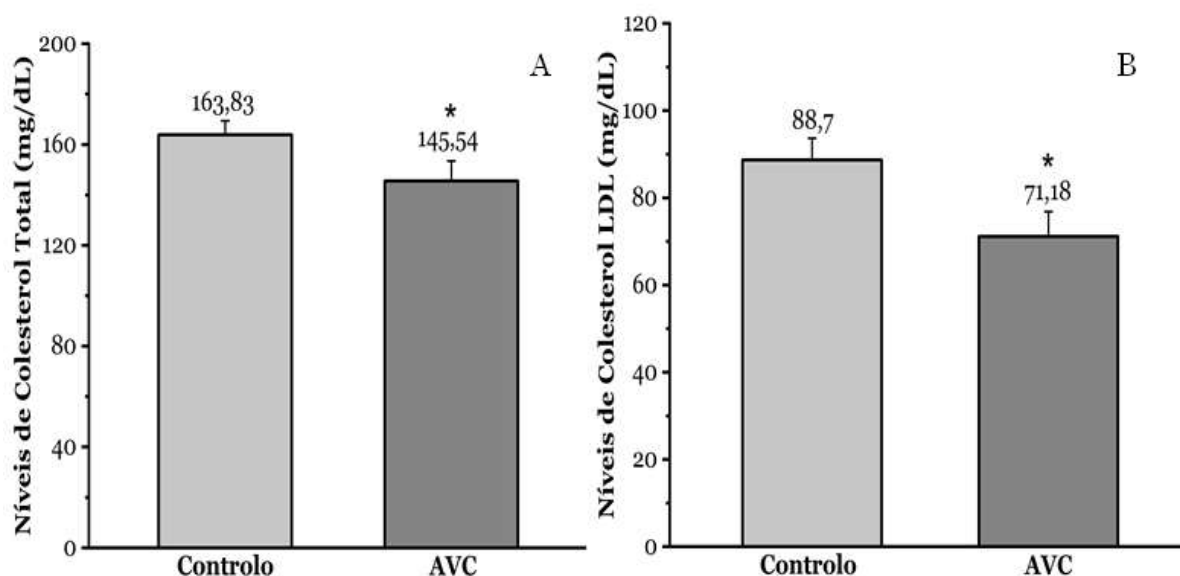


Figura 3 – Média dos níveis séricos de colesterol total (A) e de colesterol LDL (B). As barras representam a média dos respetivos grupos e as linhas o erro padrão da média (e.p.m). A análise estatística foi feita recorrendo ao Teste T de Student. * $P < 0.05$.

4.2. Comorbilidades

No que toca às comorbilidades foram encontradas diferenças significativas entre grupos quanto ao diagnóstico de dislipidemia ($P=0.024$), fibrilação auricular (FA) ($P=<0.001$), arritmia ($P=0.030$) e hipertensão arterial (HTA) ($P=<0.001$), estando a percentagem de todas estas aumentada no grupo AVC.

Tabela 2 – Percentagem de idosos com as respetivas comorbilidades nos grupos de controlo (G_{CONT}) e de AVC (G_{AVC}). SNC = Sistema Nervoso Central. A significância estatística foi analisada pelo teste exato de Fischer (FET). * $P < 0.05$.

Comorbilidades	G_{CONT}	G_{AVC}	P-value	Teste
Doenças Cardiovasculares (%)				
Aterosclerose	3.9	0.0	0.240	FET
Insuficiência Cardíaca Congestiva	14.5	23.3	0.200	FET
Enfarte Agudo do Miocárdio	1.3	3.3	0,205	FET
Angina de Peito	2.6	3.3	0.402	FET
Fibrilação Auricular	2.6	30.0	<0.001*	FET
Arritmia	15.8	36.7	0.030*	FET
Arritmia sem Fibrilação Auricular	14.5	6.7	0.199	FET
Hipertensão Arterial	65.8	96.7	<0.001*	FET
Doença Vascular periférica	9.7	3.4	0.271	FET
<i>Continua na seguinte página</i>				

Continuação da tabela 2

Comorbilidades	G _{CONT}	G _{AVC}	P-value	Teste
Doenças Metabólicas (%)				
Dislipidemia	39.5	66.7	0.024*	FET
Diabetes	27.6	13.3	0.076	FET
Doenças Respiratórias (%)				
Asma	1.3	3.3	0.488	FET
Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica	5.3	3.3	0.562	FET
Doenças do SNC (%)				
Depressão	17.1	16.7	0.602	FET

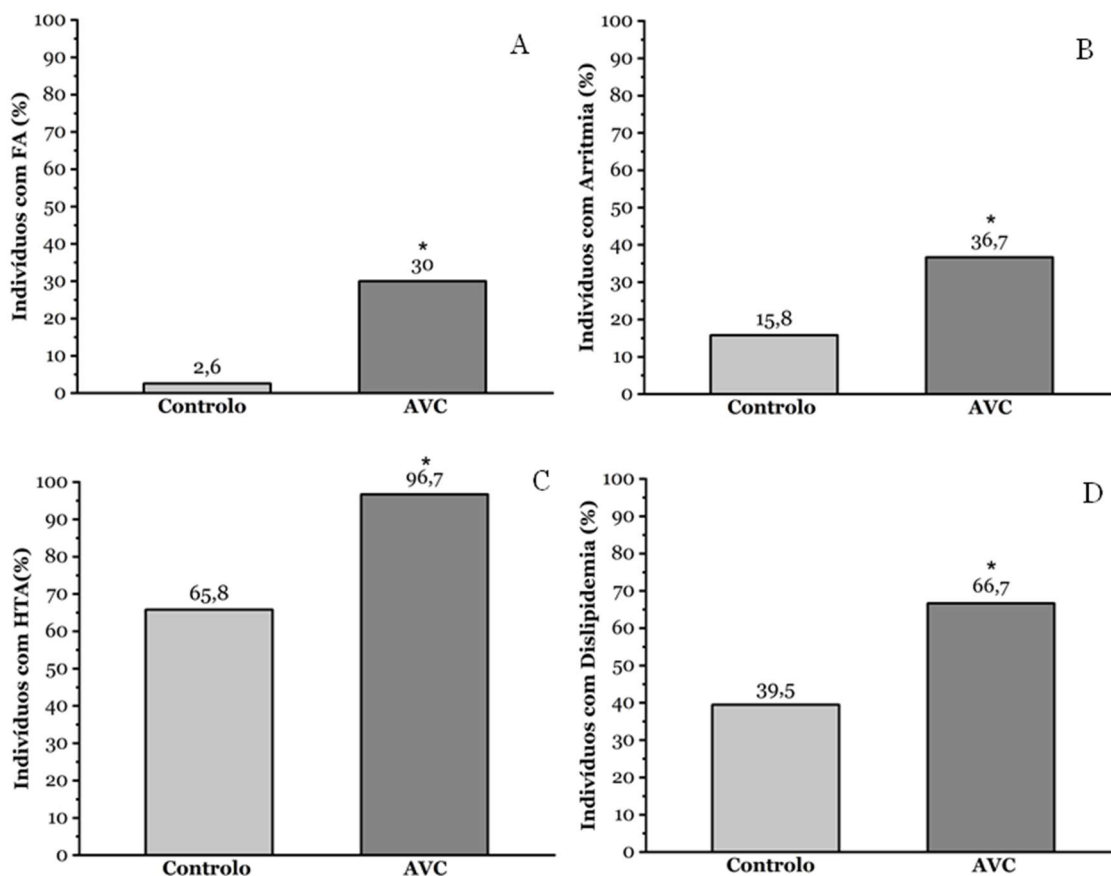


Figura 4 - Proporção de indivíduos com fibrilação auricular (FA, A); arritmia (B); hipertensão arterial (HTA, C) e dislipidemia (D) nos grupos de controlo e AVC. As barras representam a percentagem de indivíduos com a respetiva patologia. A análise estatística foi feita recorrendo ao Teste Exato de Fischer. *P<0.05

4.3. Tratamentos utilizados

Relativamente às terapias medicamentosas instituídas aos indivíduos em estudo, foram encontradas diferenças significativas entre os grupos controlo e AVC nos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ($P=0.012$), nos antianémicos ($P=0.026$), nos antilipídicos / estatinas ($P=0.004$), nos inibidores da bomba de prótons (IBP) ($P=0.007$), nos broncodilatadores ($P=0.026$) e nos anticoagulantes ($P<0.001$).

Tabela 3 - Grupos farmacológicos aos quais pertencem os medicamentos tomados pelos indivíduos integrantes nos grupos de controlo (G_{CONT}) e grupo de AVC (G_{AVC}). ECA = enzima conversora de angiotensina. A tabela apresenta dados referentes à percentagem de idosos que tomam os medicamentos das classes descritas, sendo que a significância estatística foi analisada pelo Teste Exato de Fischer (FET).* $P<0.05$.

Tratamento	G_{CONT}	G_{AVC}	P-value	Teste
Doenças cardiovasculares (%)				
Antiarrítmicos	2.6	10	0.136	FET
Antianginosos	9.2	16.7	0.222	FET
Inibidores da ECA	11.8	33.3	0.012*	FET
Inibidores do recetor da angiotensina	34.2	23.3	0.197	FET
Antagonistas Beta adrenérgicos	19.7	26.7	0.297	FET
Bloqueadores dos canais de cálcio	23.7	36.7	0.134	FET
Diuréticos poupadores de potássio	3.9	0.0	0.364	FET
Diuréticos da ansa	26.3	36.7	0.205	FET
Diuréticos tiazídicos	21.1	16.7	0.415	FET
Venotrópicos	7.9	6.7	0.595	FET
Inibidor do péptido natriurético	1.3	0.0	0.717	FET
Doenças metabólicas (%)				
Sulfonilureias	5.3	10	0.311	FET
Biguanidas	14.5	10	0.397	FET
Inibidores da dipeptidil peptidase 4	17.1	6.7	0.139	FET
Insulina	6.6	3.3	0.453	FET
Estatinas	35.5	66.7	0.004*	FET
Doenças respiratórias (%)				
Broncodilatadores	9.2	26.7	0.026*	FET
<i>Continua na seguinte página</i>				

<i>Tabela 3, continuação</i>				
Tratamentos	G_{CONT}	G_{AVC}	P-value	Teste
Doenças do SNC (%)				
Inibidores da acetilcolinesterase	9.2	3.3	0.280	FET
Inibidores da Monoamina oxidase	1.3	0.0	0.717	FET
Antagonistas dos recetores NMDA	6.6	3.3	0.453	FET
Antiepilépticos	11.8	13.3	0.532	FET
Antipsicóticos	34.2	30.0	0.431	FET
Anti-demenciais	6.6	3.3	0.453	FET
Ansiolíticos não benzodiazepínicos	3.9	0.0	0.364	FET
Antidepressivos	39.5	50.0	0.220	FET
Dopamina e derivados	1.3	0.0	0.717	FET
Modeladores do recetor GABA-A	40.8	53.3	0.235	FET
Desordens gástricas (%)				
Inibidores da Bomba de Protões	48.7	76.7	0.007*	FET
Laxantes	14.5	23.3	0.207	FET
Antiácidos	11.8	3.3	0.164	FET
Inflamação e dor (%)				
Analgésicos Opiáceos	17.1	6.7	0.139	FET
Corticoides e glucocorticoides	3.9	3.3	0.683	FET
Tratamento da gota	10.5	23.3	0.085	FET
Anti-inflamatórios não esteroides	19.7	10	0.181	FET
Desordens hematológicas (%)				
Antianémicos	9.2	26.7	0.026*	FET
Análogos da vitamina B12	10.5	10	0.622	FET
Anticoagulantes	43.4	86.7	<0.001*	FET

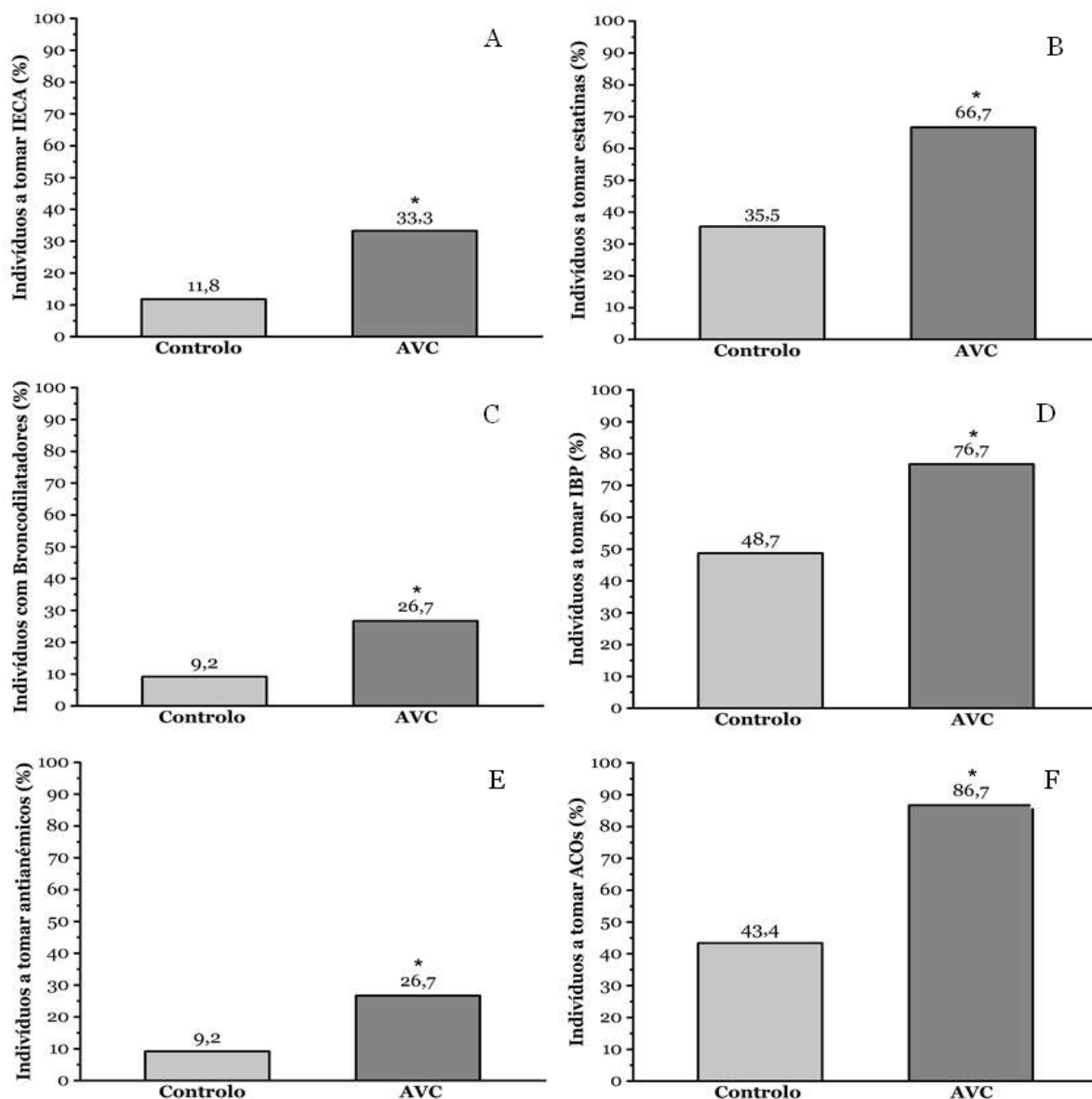


Figura 5 – Proporção de indivíduos a tomar inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA, A); Estatinas (B); broncodilatadores (C); inibidores da bomba de prótons (IBP, D); antianémicos (E) e anticoagulantes (ACOs, F) no grupo controlo e no grupo AVC. As barras representam a percentagem de indivíduos com a respetiva patologia. A análise estatística foi feita recorrendo ao Teste Exato de Fischer. *P<0.05.

4.4. Testes cognitivos

Os participantes deste estudo foram também avaliados segundo os testes cognitivos *Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised* (ACE-R) e *Mini Mental State Examination* (MMSE).

O ACE-R trata-se de um teste cognitivo, cujo objetivo é avaliar a existência de demência e declínio cognitivo. Avalia 5 domínios, sendo estes a atenção e orientação, fluência verbal, linguagem, memória e habilidade visual-espacial. Quanto maior a pontuação

obtida melhor a função cognitiva, sendo a pontuação máxima possível de obter de 100 pontos (30).

Quanto ao MMSE o mesmo trata-se do teste de rastreio de déficit cognitivo/demência mais difundido e com mais aplicações em âmbito clínico. Neste é avaliada a orientação, retenção, atenção e cálculo, evocação, linguagem e habilidade construtiva. Durante a avaliação é atribuído um ponto por cada passo bem executado sendo considerado que quando maior a pontuação conseguida melhor se considera o desempenho cognitivo. Neste teste é também tido em conta o nível de escolaridade, pelo que se considera déficit cognitivo: analfabetos com pontuações inferiores a 15 pontos, entre 1 e 11 anos de escolaridade com menos de 22 pontos e ainda escolaridade superior a 11 anos pontuação igual ou inferior a 27 pontos (31).

Relativamente aos dados obtidos no teste ACE-R, tanto o Total ($P=0.008$), como as suas componentes Atenção e Orientação ($P=0.033$), Fluência ($P=0.024$), Linguagem ($P=0.017$) e Visual-espacial ($P=0.004$) apresentam um valor significativamente inferior no grupo AVC, quando comparado com o grupo controlo, o que indica uma maior deterioração nesse grupo. Quanto ao MMSE também se verifica uma deterioração cognitiva superior no grupo AVC uma vez que este grupo apresenta um valor significativamente inferior quando comparado com o grupo controlo ($P=0.040$).

Tabela 4 - Média e pontuações obtidas, pelo grupo de controlo (G_{CONT}) e grupo de AVC (G_{AVC}), nos testes cognitivos *Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised* (ACE-R) e *Mini Mental State Examination* (MMSE). As significâncias estatísticas foram obtidas através do Teste T de Student. * $P < 0.05$.

Testes Cognitivos	G_{CONT}	G_{AVC}	<i>P - value</i>
ACE-R Total	51.95±2.54	40.09±3.74	0.008*
ACE-R Atenção e Orientação	13.51±1.01	10.17±0.92	0.033*
ACE-R Memória	11.46±0.78	9.30±1.06	0.071
ACE-R Fluência	3.74±0.43	2.13±0.58	0.024*
ACE-R Linguagem	14.75±0.74	11.74±1.07	0.017*
ACE-R Visual-espacial	9.42±0.49	6.74±0.90	0.004*
MMSE	18.94±0.81	16.22±1.14	0.040*

4.5. Identificação dos Metabolitos

Para a identificação dos metabolitos presentes nas amostras de urina, foi feita uma *pool* misturando 10 amostras pertencentes a cada um dos grupos de estudo. Após a aquisição

das seqüências de pulso, foram identificados 43 metabólitos, identificados na figura 6, com respectivas multiplicidades e desvios químicos no Anexo I.

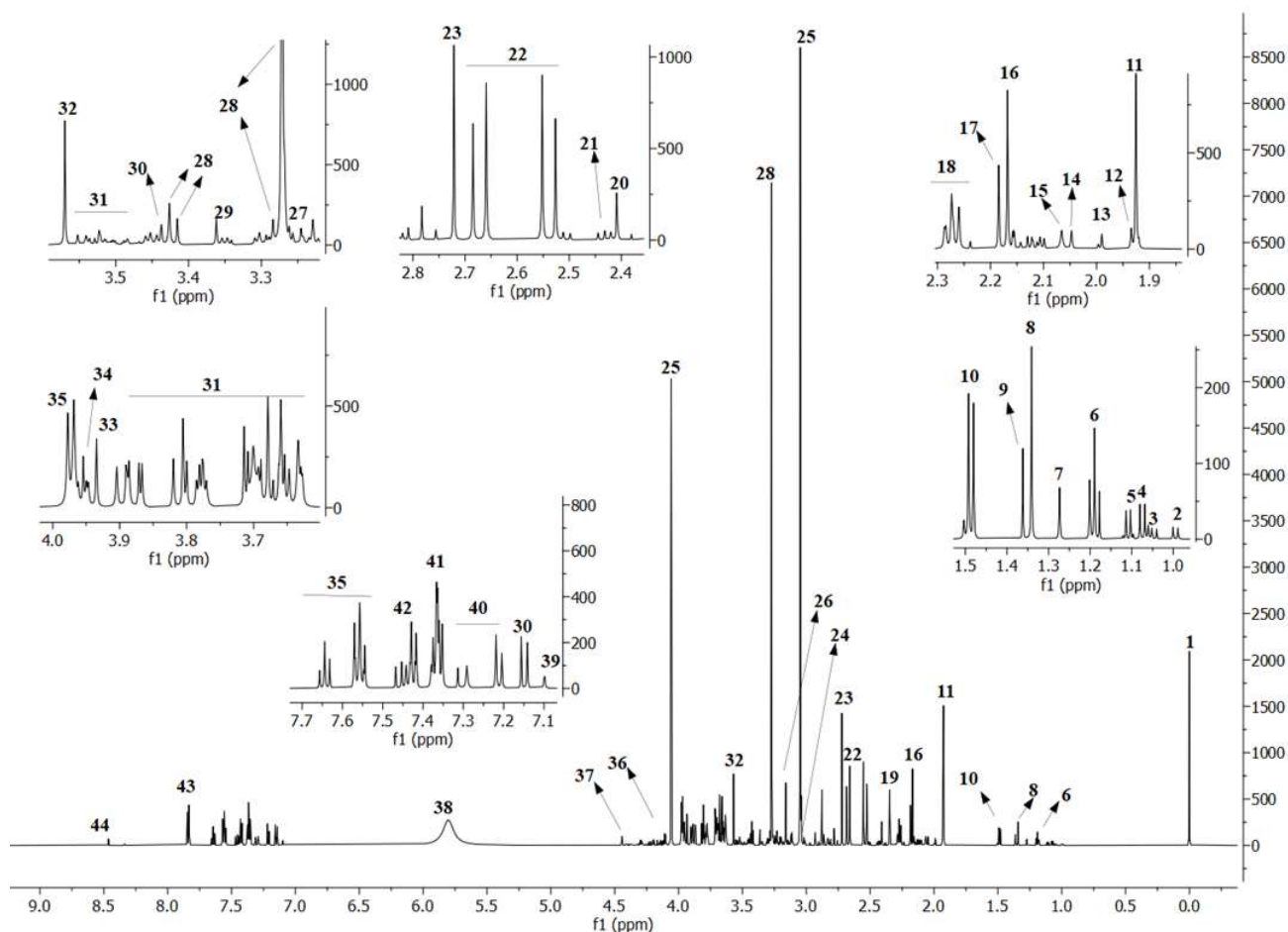


Figura 6 - Espetro 1D-NOESY obtido da *pool* das amostras e identificação dos metabólitos presentes. 1-TPS; 2- Isoleucina; 3- Valina; 4- Ácido Isobutírico; 5- Ácido Metilsuccínico; 6- Etanol; 7- Ácid-3-hidroxi-isovalérico; 8- Treonina; 9- Ácido 2-alfa-hidroxi-isobutírico; 10- Alanina; 11- Lisina; 12- Ácido acético; 13- Ácido-2-hidroxiglutárico; 14- Ácido-N-acetilaspártico; 15- Ácido-N-acetilneuramínico; 16- Acetona; 17- Ácido acetoacético; 18- Ácido Glutâmico; 19- Ácido Pirúvico; 20- Ácido Succínico; 21- Glutamina; 22- Citrato; 23- Dimetilamina; 24- Creatina; 25- Creatinina; 26- Ácido Metilúrico; 27- Trimetilamina N-óxido; 28- Taurina; 29- Metanol; 30- 4-Hidroxifenilacetato; 31- Açúcares; 32- Glicina; 33- Ácido Glicólico; 34- Serina; 35- Ácido Hipúrico; 36- Lactato; 37- Trigonelina; 38- Ureia; 39- Histidina; 40- Indoxil Sulfato; 41- Fenil-acetil-glutamina; 42- Fenilalanina; 43- Nudifloramida; 44- Ácido Fórmico.

4.6. Análise das concentrações dos metabolitos

Após a análise estatística das concentrações absolutas de cada metabolito presente na urina, foram encontradas diferenças significativas entre o grupo controlo e o grupo AVC em 21 metabolitos. A treonina ($P=0.034$), o ácido acético ($P=0.008$) e o ácido glicólico ($P=0.032$) apresentam concentrações mais altas no grupo de AVC quando comparado com o grupo de controlo (Tabela 5). O ácido-3-hidroxi-isovalérico ($P=0.002$), a alanina ($P=0.013$), o ácido-2-hidroxi-glutárico ($P=0.003$), o ácido acetoacético ($P=0.002$), a glutamina ($P=0.001$), o citrato ($P=0.007$), a creatinina ($P=0.002$), ácido melitúrico ($P=0.026$), trimetilamina N-óxido (TMAO) ($P=0.012$), o metanol ($P<0.001$), os açúcares ($P=0.002$), a serina ($P=0.017$), a ureia ($P=0.010$), a histidina ($P=0.016$), a fenilalanina ($P=0.011$), o ácido hipúrico ($P=0.001$), a nudifloramida ($P=0.046$) e a trigonelina ($P=0.007$) apresentam concentrações mais baixas no grupo AVC, comparativamente ao grupo de controlo (Tabela 5, Figura 7). Os restantes resultados desta análise podem ser consultados no Anexo II.

A capacidade discriminativa entre o grupo controlo e o grupo AVC foi estimada pela área da curva ROC (sensibilidade/especificidade). Dos 21 metabolitos que apresentaram diferenças significativas, 7 apresentaram uma boa curva ROC, sendo estes o ácido 3-hidroxi-isovalérico (3-HIVA) (AUC: 0.634 ; p-value: 0.01), a alanina (Ala) (AUC: 0.630 ; p-value: 0.025), o ácido 2-hidroxi-glutárico (2-HGA) (AUC: 0.632 ; p-value: 0.025), ácido acetoacético ($C_4H_6O_3$) (AUC: 0.649 ; p-value: 0.013), a glutamina (Gln) (AUC: 0.633 ; p-value: 0.016), a Trimetilamina N-Óxido (TMAO) (AUC: 0.627 ; p-value: 0.026) e o metanol (AUC: 0.688 ; p-value: <0.001). As figuras 7 e 8 têm representadas as diferenças significativas encontradas entre os grupos e a análise da curva ROC das mesmas, respetivamente. Os gráficos e curvas ROC dos restantes metabolitos onde foram obtidas diferenças significativas estão presentes nos anexos III e IV.

Tabela 5 - Médias das concentrações dos metabólitos nos quais se verificaram diferenças significativas entre o grupo de controlo (G_{CONT}) e grupo de AVC (G_{AVC}). As significâncias estatísticas foram obtidas através do Teste T de Student. * P<0.05.

Metabolito	G_{CONT}	G_{AVC}	P-value	Teste
Ácido-3-hidroxi-isovalérico	0.393±0.305	0.280±0.024	0.002*	STT
Treonina	1.648±0.147	2.386±0.365	0.034*	STT
Alanina	1.985±0.155	1.459±0.172	0.013*	STT
Ácido acético	2.361±0.340	6.436±1.581	0.008*	STT
Ácido-2-hidroxiglutarico	3.423±0.209	2.651±0.183	0.003*	STT
Ácido acetoacético	0.802±0.216	0.138±0.034	0.002*	STT
Glutamina	2.919±0.208	2.147±0.144	0.001*	STT
Citrato	23.622±2.236	16.241±1.914	0.007*	STT
Creatinina	70.189±4.845	52.815±3.177	0.002*	STT
Ácido metilúrico	0.786±0.064	0.616±0.573	0.026*	STT
Trimetilamina N-óxido	0.028±0.002	0.020±0.003	0.012*	STT
Metanol	0.474±0.037	0.287±0.0215	<0.001*	STT
Açúcares	50.474±4.031	35.180±3.283	0.002*	STT
Ácido glicólico	1.904±0.291	1.944±0.241	0.032*	STT
Serina	2.883±0.235	2.174±0.231	0.017*	STT
Ureia	21.094±1.236	17.207±1.100	0.010*	STT
Histidina	1.048±0.098	0.742±0.101	0.016*	STT
Fenilalanina	4.399±0.351	3.278±0.332	0.011*	STT
Ácido Hipúrico	9.173±0.918	5.483±0.730	0.001*	STT
Nudifloramida	0.614±0.046	0.501±0.0483	0.046*	STT
Trigonelina	0.853±0.081	0.569±0.078	0.007*	STT

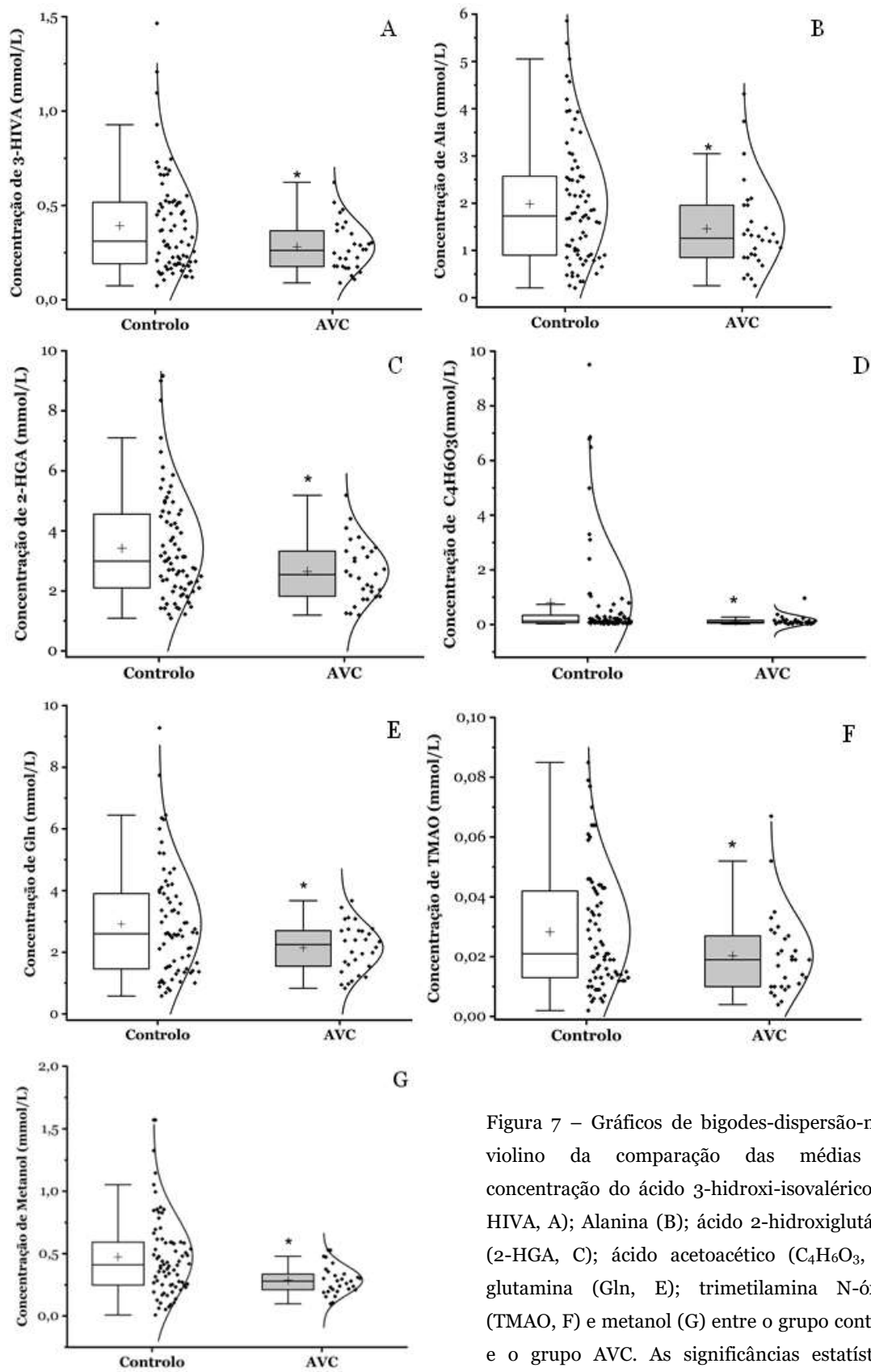


Figura 7 – Gráficos de bigodes-dispersão-meio violino da comparação das médias de concentração do ácido 3-hidroxi-isovalérico (3-HIVA, A); Alanina (B); ácido 2-hidroxi-glutárico (2-HGA, C); ácido acetoacético ($C_4H_6O_3$, D); glutamina (Gln, E); trimetilamina N-óxido (TMAO, F) e metanol (G) entre o grupo controle e o grupo AVC. As significâncias estatísticas foram obtidas através do Teste T de Student. * $P < 0.05$

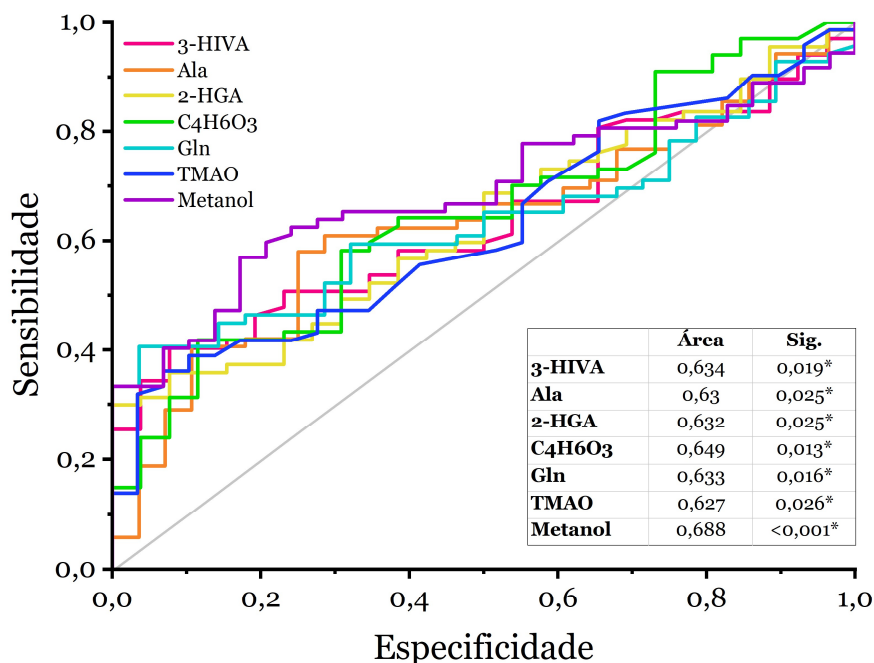


Figura 8 – Metabólitos que apresentaram diferenças significativas e uma boa curva ROC.

5. Discussão

O objetivo deste trabalho foi avaliar diferenças significativas nos níveis de metabólitos que poderiam estar associados à ocorrência de AVC isquémico. Deste modo, foi utilizada Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear para estudar as alterações nos metabólitos presentes na urina de indivíduos idosos, com e sem acidente vascular cerebral isquémico, residentes em estruturas residenciais para idosos da Beira Interior. Neste estudo foram ainda analisados outros dados obtidos dos idosos em estudo, como a idade, género, parâmetros bioquímicos e antropométricos, comorbilidades e fármacos utilizados pelos mesmos, tendo sido encontradas algumas diferenças significativas entre o grupo controlo e o grupo AVC.

No que diz respeito aos dados gerais foram encontradas diferenças significativas em duas variáveis. Na média de idades, maior no grupo AVC (84.87 ± 0.91) comparativamente ao grupo controlo (79.36 ± 0.96) e no sexo, uma vez que a percentagem de indivíduos do sexo feminino se mostrou superior no grupo AVC (76.7%). Estes resultados eram expectáveis, uma vez que tanto a idade como o sexo já se encontram descritos em estudos anteriores como fatores de risco para a ocorrência de AVC. Relativamente ao sexo, estes resultados devem-se também ao facto de a esperança média de vida ser superior no sexo feminino, refletindo a realidade da predominância de idosos deste sexo nas ERPIs que participaram neste estudo (6, 10-12, 32).

Relativamente aos parâmetros bioquímicos, foi encontrada uma associação significativa nos valores de colesterol total (grupo controlo: 163.83 ± 5.66 ; grupo AVC: 145.54 ± 7.92) e de colesterol LDL (grupo controlo: 88.70 ± 4.96 ; grupo AVC: 71.18 ± 5.68), apresentando-se os valores diminuídos no grupo de idosos que já sofreu AVC isquémico. Uma vez que, elevados níveis de colesterol total e LDL são um importante fator de risco para a ocorrência de AVC, seria de esperar que estes níveis fossem superiores no grupo AVC, o que não se verificou (32-34). Estes resultados devem-se provavelmente à medicação, nomeadamente estatinas, tomada pelos idosos que já sofreram AVC, com o objetivo de prevenir uma nova ocorrência de eventos cerebrovasculares.

Quanto às comorbilidades, o grupo de idosos que já sofreu AVC apresentou maior percentagem de fibrilação auricular (grupo controlo: 2,6%; grupo AVC: 30%), arritmia (grupo controlo: 15,8%; grupo AVC: 36,7%), hipertensão arterial (grupo controlo: 65,8%; grupo AVC: 96,7%) e dislipidemia (grupo controlo: 39,5%; grupo AVC 66,7%). Estes resultados eram esperados uma vez que todas estas comorbilidade são descritas como fatores de risco para a ocorrência de AVC (11-13, 15).

A fibrilação auricular (FA) é um tipo de arritmia cardíaca, no qual os batimentos cardíacos passam a ocorrer de modo irregular. Nessa situação o coração não consegue bombear eficientemente o sangue para fora do coração que pode originar pequenos coágulos. Esses coágulos poder ser arrastados pela corrente sanguínea e alojar-se nas artérias do cérebro originando um AVC Isquémico. A FA é considerada a causa mais comum de AVC isquémico, estando associada a um aumento de cinco vezes no risco do mesmo. Um estudo demonstrou ainda que não só a FA é um fator de risco para AVC, mas também o AVC é um fator de risco para a FA. As diferenças significativas encontradas na arritmia podem também ser explicadas pelo mecanismo mencionado anteriormente (35-37). A hipertensão arterial é um dos fatores de risco mais importantes para o AVC, uma vez que origina efeitos profundos na estrutura dos vasos sanguíneos cerebrais pelo desenvolvimento de placas ateroscleróticas nas artérias e arteríolas cerebrais, podendo levar à oclusão das mesmas, o que explica os resultados obtidos (38). A dislipidemia é definida como a alteração nos níveis de lípidos e lipoproteínas no sangue. Apesar da ligação entre a dislipidemia e o AVC não ser totalmente clara, diversos estudos prospetivos têm mostrado que estilos de vida saudáveis com perfis lipídicos favoráveis resultam numa menor incidência de AVC e doença coronária, sendo esta considerada um fator de risco para o AVC (32-34).

Relativamente aos fármacos utilizados pelos idosos em estudo, foram encontradas diferenças significativas nos IECA (grupo controlo: 11,8%; grupo AVC: 33,3%), estatinas (grupo controlo: 35,5%; grupo AVC: 66,7%) e broncodilatadores (grupo controlo: 9,2%;

grupo AVC: 26.7%) o que pode ser explicado pelo facto do número de idosos com hipertensão, dislipidemias e asma também se encontrar mais elevado neste grupo. Também nos anticoagulantes (grupo controlo: 43,4%; grupo AVC: 86.7%), se verificou um aumento significativo no grupo AVC o que pode ser explicado pela sua elevada eficácia na prevenção da recorrência de AVC. Os níveis elevados de inibidores da bomba de prótons (grupo controlo: 48.7%; grupo AVC: 76,7%) no grupo AVC, devem-se provavelmente à polimedicação verificada na maioria dos idosos deste grupo devido a todas as comorbilidades que apresentam.

Quanto aos metabolitos encontrados nas amostras de urina, identificamos diferenças significativas em vinte e um dos quarenta e três metabolitos estudados entre o grupo controlo e o grupo AVC. Tendo havido uma diminuição em dezoito dos metabolitos (Ácido-3-hidroxi-isovalérico, alanina, ácido-2-hidroxi-glutárico, ácido acetoacético, glutamina, citrato, creatinina, ácido metilúrico, trimetilamina, metanol, açúcares, serina, ureia, histidina, fenilalanina, ácido hipúrico, nudifloramida e trigonelina) e um aumento em três (treonina, ácido acético e ácido glicólico), no grupo AVC.

O ácido-3-hidroxi-isovalérico é um metabolito humano excretado na urina. Sabe-se ainda que é um subproduto da via de degradação da leucina (39). Foi descrito que os aminoácidos de cadeia ramificada, como é o caso da leucina, podem estar associados a dislipidemias e estados inflamatórios (40). Alguns autores, têm demonstrado através dos seus estudos que as pessoas que já sofreram AVC apresentam concentrações dos aminoácidos de cadeia ramificada diminuídos no soro (41, 42). Os nossos resultados mostram uma diminuição na concentração de ácido-3-hidroxi-isovalérico na urina do grupo que já sofreu AVC. Deste modo, propõe-se que uma diminuição da concentração de leucina, possa também levar a uma diminuição dos seus subprodutos, como é o caso do ácido-3-hidroxi-isovalérico no sangue e, conseqüentemente, na urina. Os nossos resultados são suportados pela curva ROC, que apresenta um valor de AUC de 0.634 e um p-value de 0.019 e um Overall Model Quality (OMQ) de 0.52, que indicam um bom poder discriminatório para o estado de AVC deste metabolito.

A Alanina é um aminoácido essencial no ser humano e um dos mais amplamente usados para a síntese proteica. É ainda considerada uma importante fonte de energia para os músculos e sistema nervoso central (43). Este aminoácido apresenta um papel importante no metabolismo da glicose e está descrito que a capacidade hepática de conversão de alanina em glucose excede a de todos os outros aminoácidos (44). Alguns estudos têm demonstrado níveis diminuídos de alanina no soro de indivíduos que já sofreram AVC (42, 45). Os nossos resultados revelam uma diminuição na concentração de alanina na urina dos indivíduos do grupo AVC, o que era expectável considerando as

evidências da sua diminuição no soro, reveladas nos estudos anteriormente mencionados. Também os resultados apresentados na curva ROC (AUC=0.630, P-value=0.025, OMQ=0.52) revelam uma boa capacidade discriminativa entre os resultados obtidos no grupo AVC e no grupo controle.

O ácido-2-hidroxi-glutárico é identificável na urina por análise de rotina, no entanto técnicas de separação adicionais são necessárias para diferenciar os seus enantiômeros L e D, referidos na maioria dos estudos descritos na literatura (46). Foi descrito que o ácido D-2-hidroxi-glutárico é um intermediário das vias metabólicas de considerável relevância para o sistema nervoso central. Deste modo, estudos comprovaram que uma alteração na reação da transhidrogenase leve ao acúmulo de ácido 4-hidroxi-butírico e ácido gama-aminobutírico (GABA), principal aminoácido inibitório do sistema nervoso central. Anomalias nos níveis destes compostos levam a crescentes alterações dos níveis de glutamato (47). Um estudo realizado em ratos jovens revelou que na acidúria D-2-hidroxi-glutárica (D-2-OHGA), uma doença neurometabólica hereditária caracterizada por disfunção neurológica grave e atrofia cerebral, grandes quantidades de ácido D-2-hidroxi-glutárico acumulam-se levando ao aparecimento de stresse oxidativo (48). Da mesma forma, outro estudo realizado em ratos mostrou também que na acidúria L-2-hidroxi-glutárica, também existe uma acumulação de ácido L-2-hidroxi-glutárico, originando stresse oxidativo (49). Durante o AVC verifica-se um elevado stresse metabólico, deste modo seria de esperar uma acumulação do ácido-2-hidroxi-glutárico, descrito nos estudos mencionados como indutor do mesmo. No entanto, os resultados deste trabalho mostram uma diminuição nos níveis deste metabolito na urina. Adicionalmente, verificou-se ainda uma boa capacidade discriminativa entre os dois grupos em estudo, suportado pelo valor da análise da curva ROC (AUC=0.632, P-value=0.025, OMQ=0.52).

O ácido acetoacético, também conhecido como acetoacetato ou oxobutirato, pertence à classe de compostos cetoacídicos de cadeia curta e derivados (50). Diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de melhor entender o seu papel no organismo humano. Um estudo de Sato *et al.* analisou dados de doentes internados com enfarte agudo do miocárdio, tendo concluído que níveis elevados de ácido acetoacético no sangue estão associados a um risco reduzido de eventos cardíacos e cerebrais graves. Estes resultados indicam que o acetoacetato pode ser um potencial fator protetor na mitigação de complicações cardiovasculares graves após enfarte do miocárdio, possivelmente por se tratar de uma das fontes de energia durante a isquemia miocárdica (51). Massieu *et al.* estudou a potencialidade protetora do ácido acético contra o dano neuronal mediado pelo glutamato no hipocampo de ratos tratados cronicamente com o inibidor da glicólise,

iodoacetato, tendo concluído que o ácido acetoacético protege eficientemente contra a neurotoxicidade do glutamato *in vitro* e *in vivo* (52). Neste trabalho verificamos que a concentração de ácido acetoacético diminuiu na urina do grupo AVC comparativamente ao grupo controle. Este resultado é expectável uma vez que devido que num *status* pós-AVC os mecanismos neuroprotetores descritos estão diminuídos. Assim, o acetoacetato encontrar-se-á muito provavelmente diminuído no soro e conseqüentemente na urina, em idosos que já sofreram AVC. Os nossos resultados são igualmente suportados pela curva ROC (AUC=0.649, p-value=0.013 e OMQ=0.53).

A glutamina trata-se de um aminoácido de grande abundância no organismo humano, estando envolvido em diversas funções como a síntese hepática de ureia, gliconeogénese no fígado e nos rins e como principal combustível respiratório para muitas células. É das pequenas moléculas antioxidantes mais importantes no ser humano e é essencial para o funcionamento e divisão celular. Concentrações diminuídas de glutamina são encontradas durante o stress catabólico e estão associadas a uma maior suscetibilidade a infeções. A glutamina é também um precursor do neurotransmissor cerebral glutamato (53). Uma das primeiras alterações que ocorrem durante a isquemia cerebral é o aumento nas quantidades extracelulares de glutamato, um neurotransmissor excitatório que desempenha um papel importante na patogénese da isquemia, desencadeando stress oxidativo, inflamação e lesão endotelial (54-55). Estudos revelaram que os aumentos no glutamato extracelular foram também acompanhados por diminuições nas quantidades extracelulares de glutamina (55-56). No nosso estudo observamos concentrações diminuídas de glutamina na urina dos indivíduos do grupo AVC, este resultado era expectável considerando que está descrita a sua diminuição no organismo durante situações de stress catabólico, como o caso do AVC. Espera-se que essa diminuição seja refletida na urina. Os nossos resultados são suportados por um bom desempenho na curva ROC (AUC=0.633, p-value=0.016, OMQ=0.52), que revela uma boa capacidade discriminativa entre os grupos em estudo.

O citrato é um substrato importante no metabolismo energético celular (57). Este advém principalmente do metabolismo da glicose e envolve o ciclo do citrato (58). Sob condições fisiológicas, a glicose é geralmente convertida em acetil-CoA, posteriormente o citrato é sintetizado e participa no ciclo de Krebs para produção de energia. A glicose, como principal substrato energético é quase totalmente oxidada no cérebro, o que não só fornece ATP para a sobrevivência celular, mas também a torna um precursor para a biossíntese de neurotransmissores. A deficiência de energia cerebral é uma cascata fisiopatológica chave que resulta em lesão neuronal e necrose após o acidente vascular cerebral isquémico (59). Quando ocorre isquemia cerebral, o acúmulo de lactato e

piruvato pode resultar do aumento da glicólise anaeróbia, e a diminuição dos níveis de citrato e ubiquinona pode indicar potencialmente o bloqueio do ciclo do ácido cítrico (60). Uma vez que o citrato diminui no soro será expectável que o mesmo também se encontre diminuído na urina. Os estudos de Wang *et al.* e Jung *et al.* encontraram o citrato diminuído no soro e na urina, respetivamente (26, 42). Os resultados dos estudos mencionados encontram-se em concordância com os obtidos no presente estudo, uma vez que também nos nossos resultados a concentração de citrato se encontra diminuída na urina do grupo AVC. Neste caso a curva ROC não revela um índice de discriminação relevante entre o grupo controlo e AVC (AUC=0.588, P-value=0.146, OMQ=0.47), pelo que é necessária a realização de estudos adicionais.

A creatinina, juntamente com outros parâmetros, é frequentemente utilizada para avaliar a função renal. Quanto maior a creatinina sérica, menor será a taxa de filtração glomerular (TFG). Alguns estudos referem o facto do rim e o cérebro apresentarem semelhanças vasculares. Isto originou diversas pesquisas sobre a relação entre o risco de AVC e a doença renal crónica, uma vez que existem inclusivamente fatores de risco comuns entre estas patologias (61-64). Um estudo de Wannamethee *et al.* demonstrou que uma concentração sérica elevada de creatinina pode ser um marcador de dano renal conseqüente ao aumento da pressão arterial, podendo constituir um fator de risco adicional para doença cerebrovascular (65). Jung *et al.* identificou a creatinina diminuída na urina em indivíduos após AVC (26). O nosso estudo mostrou-se concordante com o mencionado anteriormente, uma vez que revelou também concentrações diminuídas de creatinina no grupo AVC. Considerando que os indivíduos com problemas renais crónicos foram excluídos do nosso estudo, uma possível explicação para os valores de creatinina diminuídos na urina é o facto dos indivíduos em estudo serem idosos, sendo expectável um declínio progressivo da função renal com o avançar da idade. Neste caso, a curva ROC não revela um bom índice de discriminação entre os grupos em estudo (AUC=0.600, P-value=0.070, OMQ=0.49), pelo que as diferenças encontradas na concentração de creatinina poderão não estar relacionadas apenas com o AVC.

O ácido 1-metilúrico é um dos três principais metabólitos da teofilina no homem. Este, faz parte das purinas metiladas que são originadas pelo metabolismo das metilxantinas (caféina, teofilina e teobromina) (66). Um estudo de Lori *et al.* mostrou que o metabolismo desregulado dos nucleotídeos de purina leva à acumulação de hipoxantina que provoca alterações do trato urinário (67). É também sabido que com o avançar da idade se verifica um declínio progressivo na função renal. A alteração do trato urinário pelas purinas e o facto dos indivíduos em estudo serem idosos, inclusivamente mais

velhos no grupo AVC, pode ser explicativo da concentração diminuída de ácido-1-metilurico, uma purina, na urina. Também neste caso seriam necessários mais estudos para suportar estas conclusões, uma vez que a curva ROC apresenta fraca capacidade discriminativa. (AUC=0.580, P-value=0.186 e OMQ=0.46).

A Trimetilamina N-óxido (TMAO) é um metabolito resultante da atividade do microbioma intestinal, derivando essencialmente da colina, L-carnitina, betaína e fosfatidilcolina (68-70). Diversos estudos demonstraram que a elevação da TMAO está fortemente associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares, hipertensão e aterosclerose, todos eles fatores de risco para o AVC (71-74). Rexidamu *et al.* demonstraram uma associação significativa entre níveis elevados de TMAO e aumento do risco de acidente vascular cerebral (75). Também Nie *et al.* associaram níveis séricos mais elevados de TMAO ao risco crescente de primeiro acidente vascular cerebral numa população chinesa hipertensa (76). Um estudo de Danxia *et al.*, avaliou a concentração urinária de TMAO, em indivíduos, com o objetivo de avaliar a sua relação com o risco de doença coronária. Nesse estudo, a TMAO mostrou-se aumentada, pelo que se verificou uma correlação positiva entre o seu aumento e o risco de doença coronária (77). No nosso estudo a concentração de TMAO revelou-se diminuída, o que não está de acordo com os estudos mencionados anteriormente, no entanto a sua curva ROC apresentou bons resultados (AUC=0.627, P-value=0.02, OMQ=0.052), o que revela uma boa capacidade discriminativa entre os grupos em estudo.

Historicamente, o metanol, tem sido considerado um produto exógeno que leva apenas a alterações patológicas no ser humano quando consumido. No entanto, o metanol encontrado no corpo humano pode ser proveniente tanto de fontes exógenas, como fontes endógenas. Quanto às fontes exógenas o metanol provém maioritariamente do consumo de bebidas alcoólicas, frutas e vegetais (78). O metanol endógeno pode ocorrer como resultado da fermentação por bactérias intestinais e processos metabólicos envolvendo a S-adenosil metionina (79). O próprio metanol apresenta uma baixa toxicidade, no entanto os seus metabolitos como o formaldeído e o ácido fórmico exercem toxicidade relevante (80). Resultados obtidos pelo grupo de trabalho revelaram níveis aumentados de ácido fórmico no plasma de indivíduos com elevado risco de AVC (81). Um estudo de Jung *et al.* identificou ainda níveis aumentados de ácido fórmico, no plasma, e níveis diminuídos de metanol, na urina, de idosos após o início da suspeita de AVC isquémico (26). Os nossos resultados, encontram-se de acordo com o mencionado anteriormente, revelando concentrações diminuídas de metanol na urina dos indivíduos do grupo AVC, comparativamente ao grupo controlo. Este resultado deve-se provavelmente ao facto de no corpo humano o metanol estar a ser maioritariamente

degradado para originar os seus metabolitos, o que explica os níveis diminuídos do mesmo na urina, resultante de níveis aumentados de ácido fórmico plasma. A curva ROC suporta estes resultados (AUCO=0.688, P-value <0.001, OMQ=0.59).

Os açúcares em estudo neste trabalho são os açúcares totais, incluindo deste modo os monossacarídeos e os dissacarídeos. Estes açúcares proveem maioritariamente da alimentação, nomeadamente frutas e adoçantes alimentares. Os açúcares encontrados na urina são aqueles que escapam à reabsorção renal e têm sido utilizados como biomarcadores do consumo alimentar (82). A identificação e quantificação de açúcares por RMN é bastante complexa uma vez que ocorre a sobreposição dos sinais espectrais. O facto da ingestão de água e alimentos influenciar os resultados origina também uma grande variação interindividual (83). Assim sendo, apesar de no nosso estudo os açúcares se encontrarem diminuídos no grupo AVC comparativamente ao grupo controlo, não é possível tirar conclusões significativas sobre os dados obtidos, o que também se verifica pela curva ROC (AUC=0.606, P-value=0.075, OMQ=0.49).

A serina é um aminoácido não essencial em humanos e encontra-se presente em diversas proteínas (84). Diversos estudos tem demonstrado o papel neuroprotetor da L-serina. Wang *et al.* mostraram que o tratamento com L-serina numa fase inicial após isquemia cerebral em ratos pode exercer um efeito neuroprotetor, que é potencialmente mediado pela redução da excitabilidade neuronal através da ativação de recetores de glicina (85). Sol *et al.* verificaram que o tratamento com serina, em ratos, pode melhorar a neurorestauração após isquemia cerebral focal permanente (86). Zhai *et al.* demonstraram ainda que a L-serina induz a ativação dos recetores de glicina, o que alivia a excitotoxicidade neuronal, reduzindo assim a ativação de astrócitos e células microgliais e a secreção de citocinas pró-inflamatórias, inibindo também a apoptose neuronal (87). Wang *et al.* e Liu *et al.* avaliaram as concentrações de serina em soro, de indivíduos que já tinham sofrido AVC, tendo verificado que os seus níveis se encontravam diminuídos (88-90). Os nossos resultados revelaram uma diminuição dos níveis de serina na urina do grupo AVC, comparativamente ao grupo controlo, o que se mostra concordante com os resultados acima mencionados para o soro. No entanto, os resultados obtidos na curva ROC não mostram uma boa capacidade discriminativa entre os grupos em estudo (AUC=0.578, P-value=0.197, OMQ de 0.46), pelo que seria necessária a realização de estudos adicionais.

A ureia é o principal produto final obtido do metabolismo do nitrogénio em mamíferos, sendo excretada quase integralmente pelos rins. A concentração de ureia é, deste modo, muito superior na urina, comparativamente ao plasma e outros fluidos extracelulares, devido à sua acumulação na medula renal. Durante os últimos anos evidências

cumulativas mostraram que a ureia apresenta um papel único nos mecanismos de concentração renal (91-93). You *et al.* provaram que um aumento do nitrogénio ureico no sangue é um fator prognóstico significativo associado à mortalidade hospitalar em doentes em fase aguda de AVC isquémico (94). No nosso estudo verificou-se uma diminuição na concentração de ureia no grupo AVC, o que não seria expectável, considerando que maiores níveis de nitrogénio ureico dever-se-iam refletir na ureia encontrada na urina. No entanto, propomos que esta diminuição esteja relacionada com o progressivo declínio renal verificado com o avançar da idade, principalmente, considerando que a média de idades dos indivíduos do nosso grupo AVC é superior à do controlo. Tendo em conta estes achados, não é incomum que a análise da curva ROC sugira um fraco desempenho da ureia na discriminação entre os grupos em estudo (AUC=0.587, P-value=0.123, OMQ=0.48).

A histidina é um aminoácido semi-essencial, produzido geralmente pelos adultos (95-96). Devido à sua crescente relevância, diversos estudos têm sido feitos para demonstrar o papel da histidina no corpo humano. As concentrações plasmáticas de histidina têm sido inversamente associadas à inflamação e ao stresse oxidativo em doentes com doença renal crónica e mulheres obesas com síndrome metabólica (97-98). Foi ainda descrito que a administração oral de histidina pode ajudar na redução da pressão arterial (99). Um estudo em animais mostrou que o tratamento com histidina, promoveu a migração de astrócitos para o núcleo do enfarte, beneficiando a recuperação neurológica pós-isquemia cerebral a longo prazo, reduzindo de forma significativa a área da cicatriz glial e facilitando a migração dos astrócitos em direção ao núcleo do enfarte (100). Os nossos resultados mostram uma diminuição da histidina encontrada na urina do grupo AVC, o que seria expectável considerando o efeito neuroprotetor apresentado pela mesma. No entanto, a curva ROC não revelou um bom desempenho da histidina como metabolito capaz de distinguir o estadio de doença, do estadio sem doença (AUC=0.564, P-value=0.282, OMQ de 0.45).

A fenilalanina é um aminoácido aromático essencial encontrada maioritariamente em alimentos com proteína como carne, ovos, peixe, entre outros. Desempenha um papel fundamental na biossíntese de outros aminoácidos, sendo importante na estrutura e função de muitas proteínas e enzimas (101). Este aminoácido é um precursor da tirosina e das catecolaminas, incluindo dopamina, epinefrina e norepinefrina. Análises direcionadas aos diferentes subtipos de AVC revelaram a associação da fenilalanina com o risco aumentado de AVC isquémico. Encontra-se também uma associação entre a fenilalanina e o aumento do risco de doenças cardiovasculares e diabetes (102-105). Foi ainda sugerido um aumento da fenilalanina como uma resposta compensatória ao

aumento da transmissão glutamatérgica excitatória que ocorre durante o AVC (106). Um estudo de Wang e os seus colaboradores mostrou um aumento nos níveis de fenilalanina num estudo realizado em soro (42). Os nossos resultados revelaram uma diminuição nos níveis de fenilalanina encontrados na urina do grupo AVC, o que não seria expectável considerando os estudos supramencionados. Assim, mais uma vez, propomos que estes resultados se devam ao declínio da função renal que ocorre com o avançar da idade, evidente sobretudo no grupo de AVC. Também a curva ROC revela uma fraca capacidade discriminativa entre os grupos em estudo (AUC=0.599, P-value=0.101, OMQ=0.48).

O ácido hipúrico é formado pela conjugação de ácido benzoico com glicina, em parte por bactérias intestinais (107). A sua formação é influenciada maioritariamente pelo consumo aumentando de compostos fenólicos, como algumas frutas e sumos. A sua eliminação ocorre ativamente por secreção renal (108-109). A deficiência de ácido fólico tem sido sugerida como um fator de risco independente para acidente vascular cerebral (110-111). Foi ainda descrito que a deficiência de ácido fólico está relacionada com o aumento do formato e a diminuição da glicina (112). Se a glicina diminuir será expectável que ocorra também uma diminuição do ácido hipúrico no corpo humano e, conseqüentemente, na urina. Um estudo de Jung *et al.* realizado em doentes com AVC isquémico revelou concentrações diminuídas de ácido hipúrico na urina (26). No nosso estudo a concentração de ácido hipúrico também está significativamente diminuída no grupo AVC, estando em concordância com o descrito anteriormente. No entanto, a curva ROC não apresenta uma boa capacidade de discriminativa entre os grupos de estudo (AUC=0.611, P-value=0.069, OMQ=0.49).

A nudifloramida, também designada como N-metil-2-piridona-5-carboxamida (2PY), encontrada no corpo humano é um metabolito da nicotinamida (113). Até ao momento não existem estudos que correlacionem a nudifloramida com o AVC isquémico, no entanto, diversos estudos correlacionam a nicotinamida com o mesmo. Estudos realizados em animais, sugerem que a nicotinamida possui ações neuroprotetoras contra lesões induzidas por toxinas neuroquímicas. Verificou-se também que a administração de nicotinamida melhora o resultado neurológico e reduz o volume do enfarte após AVC (114-116). Adicionalmente, um estudo de comparação realizado em doentes com risco de AVC trombótico e sem, revelaram uma diminuição nos níveis séricos de nicotinamida (117). Os resultados do nosso estudo revelaram uma diminuição na concentração de nudifloramida na amostra de urina do grupo AVC, comparativamente ao grupo controlo. Uma vez que foi demonstrado que os níveis de nicotinamida se encontram diminuídos no soro de indivíduos que apresentem alto risco para AVC, sugerimos que os níveis de um dos seus principais metabolitos, a nudifloramida, também se encontrem diminuídos

no soro e conseqüentemente na urina. A sua curva ROC não apresenta uma boa capacidade discriminativa entre os grupos em estudo (AUC=0.566, P-value=0.272, OMQ=0.45), pelo que será necessária a realização de estudos adicionais que comprovem estes resultados.

A trigonelina é um alcalóide hidrofílico polar e natural, encontrado em muitas plantas, como grãos de café verdes e sementes de feno-grego (118). Foi relatado que a trigonelina tem efeitos hipoglicêmicos, hipolipidêmicos, antibacterianos, antivirais e anti-tumorais, além de melhorar a retenção da memória e inibir a agregação plaquetária (119-122). Demonstrou ainda diminuir a peroxidação lipídica e potencializar o sistema defensivo antioxidante, com um papel promissor na regeneração de dendritos e axônios para melhorar as funções cognitivas (123-124). Alguns estudos relatam o efeito neuroprotetor da trigonelina em situações de isquemia-reperfusão, estando descrito que um dos mecanismos de neuroproteção envolvidos é o seu papel de captura de neutralização de radicais livres. (125-126) Também a sua administração imediatamente após AVC isquêmico, em animais, conferiu neuroproteção, reduzindo o enfarte cerebral e melhorando as pontuações motoras e deficiência neuronal (127). No nosso estudo foram detetadas concentrações diminuídas de trigonelina na urina do grupo AVC, o que seria de esperar considerando que os efeitos neuroprotetores descritos estão comprometidos neste grupo. No entanto, a curva ROC apresentou uma fraca capacidade discriminativa entre grupos (AUC=0.585, P-value=0.157, OMQ=0.47).

A treonina é considerada um aminoácido essencial aos mamíferos, devendo ser obtida através da dieta (128). A treonina é uma importante molécula bioativa, apresentando efeitos vitais no metabolismo energético, na síntese de proteínas e na absorção de nutrientes (129-130). Foi demonstrado também que a deficiência de treonina pode induzir o acúmulo hepático de triglicerídeos, tendo um estudo de Ross *et al.* demonstrado que a suplementação de treonina aumenta o metabolismo lipídico hepático (131). Um estudo demonstrou que cerca de 40-60% da treonina proveniente da dieta é extraída pelo intestino durante o metabolismo de primeira passagem e usada principalmente para a síntese de proteínas da mucosa, sendo responsável pela manutenção da homeostase intestinal (132). Assim, aumentos ou diminuições desta, originam uma desregulação da microbiota intestinal (133). De Jong *et al.* demonstraram que o AVC isquêmico pode resultar em alterações na microbiota intestinal, no entanto também alterações do microbioma intestinal podem ser um dos fatores de risco para o AVC (134). Deste modo, propomos que alterações nos níveis de treonina possam estar indiretamente relacionados com o AVC isquêmico. Os nossos resultados revelaram uma concentração de treonina aumentada na urina do grupo AVC, no entanto seriam

necessários outros estudos para poder retirar conclusões uma vez que a curva ROC demonstrou uma fraca capacidade discriminativa entre os grupos em estudo (AUC=0.593, P-value=0.151 e OMQ=0.47).

O ácido acético é um ácido carboxílico sintético produzido em grandes quantidades a partir do metabolismo do etanol (135-136). Yamashiro *et al.* estudaram a associação da disbiose intestinal com o metabolismo e a inflamação sistêmica em doentes com AVC isquêmico. Este estudo revelou uma diminuição nas concentrações de ácido acético nos indivíduos que tinham sofrido AVC isquêmico (137). Os nossos resultados revelaram concentrações aumentadas de ácido acético na urina do grupo AVC, o que não seria esperado. Também a curva ROC deste apresenta um fraco poder de discriminação entre o grupo controlo e o grupo AVC (AUC=0.609, P-value=0.114, OMQ=0.47), o que mostra que será necessária a realização de estudos adicionais.

O ácido glicólico é um tipo de ácido alfa-hidroxilo e pode ser encontrado na natureza maioritariamente em algumas frutas, na beterraba e na cana-de-açúcar (138). A maioria da informação disponível sobre este ácido está relacionada com os seus efeitos na pele, sendo este muitas vezes utilizado como um produto cosmético (139). Mais recentemente têm surgido alguns estudos sobre os seus efeitos a nível neurológico. Um estudo de Toyoda *et al.* relativo à doença de Parkinson, mostrou que o ácido glicólico foi capaz de aumentar a viabilidade dos neurónios dopaminérgicos sob exposição a uma neurotoxina, sendo essa proteção mediada pelo apoio da atividade mitocondrial (140). Wu *et al.* estudaram o uso de um copolímero de ácido glicólico na prevenção e tratamento de AVC isquêmico, tendo concluído que este pode permanecer nos vasos sanguíneos por muito tempo, manter a pressão arterial estável e melhorar a microcirculação (141). Chovsepian *et al.* estudaram o efeito protetor do ácido glicólico em diferentes modelos, privação de oxigênio-glicose *in vitro* e isquemia cerebral global, bem como oclusão da artéria cerebral mediana *in vivo* (ratos) tendo mostrado que o tratamento com ácido glicólico tem o potencial de reduzir drasticamente a mortalidade e a incapacidade causada por acidente vascular cerebral (142). O nosso estudo revelou um aumento nas concentrações de ácido glicólico na urina do grupo AVC, o que não se mostra consistente com o que foi descrito por outros autores. Assim sendo, não é incomum que a curva ROC revele um fraco desempenho na discriminação entre os grupos em estudo (AUC=0.439, P-value=0.339, OMQ=0.3).

6. Conclusão

O AVC continua a ser a segunda principal causa de mortalidade em todo o mundo e a terceira principal causa de morte e morbidade combinadas. Deste modo, a procura por

novos biomarcadores, capazes de prever a sua ocorrência e melhorar o seu prognóstico torna-se cada vez mais relevante.

Neste estudo, identificamos que o ácido-3-hidroxi-isovalérico, a alanina, o ácido-2-hidroxi-glutárico, o ácido acetoacético, a glutamina, a trimetilamina e o metanol são potenciais biomarcadores para o AVC isquémico, tendo em conta os resultados obtidos nas respetivas análises das curvas ROC. Quanto à treonina, ácido acético, citrato, creatinina, ácido 1-metilúrico, açúcares, ácido glicólico, serina, ureia, histidina, fenilalanina, ácido hipúrico, nudifloramida e trigonelina os resultados da curva ROC revelaram pior capacidade discriminativa entre grupos. Deste modo será necessária a realização de estudos adicionais para perceber se as alterações verificadas se devem exclusivamente ao AVC isquémico ou se, por outro lado, se encontram influenciadas por outros fatores como outras patologias, envelhecimento ou a toma de alguns fármacos.

Os resultados e conclusões explanados neste trabalho foram apresentados sob forma de comunicação oral *Flash Communication* no XIX Simpósio Anual do CICS-UBI, que decorreu na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, nos dias 16 e 17 de julho de 2024 (Anexo V).

7. Referências Bibliográficas

1. Coupland, A. P., Thapar, A., Qureshi, M. I., Jenkins, H., & Davies, A. H. (2017). The definition of stroke. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 110(1), 9–12. <https://doi.org/10.1177/0141076816680121>
2. World Health Organization. (2022). *WHO EMRO | Stroke, Cerebrovascular accident | Health topics*. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean [Internet]. Disponível em: <https://www.emro.who.int/health-topics/stroke-cerebrovascular-accident/index.html>
3. Alves, B. / O. / O.-M. Acidente vascular cerebral (AVC) | Biblioteca Virtual em Saúde MS [Internet]. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/avc-acidente-vascular-cerebral/>
4. Chong Ji Y. Considerações gerais sobre o acidente vascular cerebral - distúrbios cerebrais, da medula espinal e dos nervos - manual MSD versão saúde para a família [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArbios-cerebrais,-da-medula-espinal-e-dos-nervos/acidente-vascular-cerebral/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-o-acidente-vascular-cerebral>

5. Hui, C., Tadi, P., & Patti, L. (2022). Ischemic stroke. National Library of Medicine; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499997/>
6. Feigin, V. L., Brainin, M., Norrving, B., Martins, S., Sacco, R. L., Hacke, W., Fisher, M., Pandian, J., & Lindsay, P. (2022). World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke*, 17(1), 18–29. <https://doi.org/10.1177/17474930211065917>
7. Portal do INE [Internet]. Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaquas&DESTAQUESdest_boui=594418921&DESTAQUESmodo=2&xlang=pt
8. Stroke and African Americans | Office of Minority Health [Internet]. (2022). Disponível em: <https://minorityhealth.hhs.gov/stroke-and-african-americans>
9. Black Americans and Stroke [Internet]. Disponível em: <https://www.stroke.org/-/media/Stroke-Files/Lets-Talk-About-Stroke/Prevention/Lets-Talk-About-Black-Americans-and-Stroke.pdf>
10. Top 8: fatores de risco para AVC | [Internet]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/mais-saude/top-8-fatores-de-risco-para-avc>
11. Boehme, A. K., Esenwa, C., & Elkind, M. S. V. (2017). Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circulation Research*, 120(3), 472–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>
12. American Stroke Association. (2019). Stroke risk factors [Internet]. Disponível em: <https://www.stroke.org/en/about-stroke/stroke-risk-factors>
13. National Heart, Lung, and Blood institute. (2023, May 26). Stroke - Causes and Risk Factors [Internet]. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/stroke/causes>
14. Plano De Ação Para O AVC Na Europa [Internet]. Disponível em: <https://www.safestroke.eu/wp-content/uploads/2019/05/sap-portugal-s.pdf>
15. AVC - Acidente Vascular Cerebral | CUF [Internet]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/avc-acidente-vascular-cerebral>
16. National Heart, Lung, and Blood Institute. (2022, March 24). Stroke - Treatment NHLBI, NIH [Internet]. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/stroke/treatment>

17. American Stroke Association. (2019). Ischemic Strokes (Clots). American Stroke Association; American Heart Association [Internet]. Disponível em: <https://www.stroke.org/en/about-stroke/types-of-stroke/ischemic-stroke-clots>
18. Direção Geral de Saúde. Via verde do acidente vascular cerebral no adulto [Internet]. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/via-verde-do-acidente-vascular-cerebral-no-adulto.pdf>
19. Strimbu, K., & Tavel, J. A. (2010). What are biomarkers? Current Opinion in HIV and AIDS, 5(6), 463–466. <https://doi.org/10.1097/coh.0b013e32833ed177>
20. O que são biomarcadores? | CUF [Internet]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/mais-saude/o-que-sao-biomarcadores>
21. EMA. Biomarker. European Medicines Agency [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/biomarkerEMA>.
22. Sidorov, E., Sanghera, D. K., & Vanamala, J. K. P. (2019). Biomarker for Ischemic Stroke Using Metabolome: A Clinician Perspective. *Journal of Stroke*, 21(1), 31–41. <https://doi.org/10.5853/jos.2018.03454>
23. Idle, J., & Gonzalez, F. (2007). *Metabolomics NIH Public Access*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2140247/pdf/nihms-35369.pdf>
24. Gowda, G. A. N., & Raftery, D. (2021). NMR Based Metabolomics. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1280, 19–37. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51652-9_2
25. Qureshi, M. I., Vorkas, P. A., Coupland, A. P., Jenkins, I. H., Holmes, E., & Davies, A. H. (2016). Lessons from Metabonomics on the Neurobiology of Stroke. *The Neuroscientist*, 23(4), 374–382. <https://doi.org/10.1177/1073858416673327>
26. Jung, J., Lee, H.-S., Kang Dh, No Soo Kim, Ho, M., Bang, O., Do Hyun Ryu, & Hwang, G. (2011). ¹H-NMR-Based Metabolomics Study of Cerebral Infarction. *Stroke*, 42(5), 1282–1288. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.598789>
27. Ke, C., Pan, C.-W., Zhang, Y., Zhu, X., & Zhang, Y. (2019). Metabolomics facilitates the discovery of metabolic biomarkers and pathways for ischemic stroke: a systematic review. *Metabolomics*, 15(12). <https://doi.org/10.1007/s11306-019-1615-1>

28. McClure, L. A., Kleindorfer, D. O., Kissela, B. M., Cushman, M., Soliman, E. Z., & Howard, G. (2014). Assessing the Performance of the Framingham Stroke Risk Score in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Cohort. *Stroke*, *45*(6), 1716–1720. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.004915>
29. Dufouil, C., Beiser, A., McLure, L. A., Wolf, P. A., Tzourio, C., Howard, V. J., Westwood, A. J., Himali, J. J., Sullivan, L., Aparicio, H. J., Kelly-Hayes, M., Ritchie, K., Kase, C. S., Pikula, A., Romero, J. R., D'Agostino, R. B., Samieri, C., Vasani, R. S., Chêne, G., & Howard, G. (2017). Revised Framingham Stroke Risk Profile to Reflect Temporal Trends. *Circulation*, *135*(12), 1145–1159. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.021275>
30. Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) | International Psychogeriatric Association [Internet]. Disponível em: <https://www.ipa-online.org/news-and-issues/addenbrookes-cognitive-examination-revised-ace-r>
31. Australia, H. (2022, March 11). Mini Mental State Examination (MMSE) [Internet]. Disponível em: <https://www.healthdirect.gov.au/mini-mental-state-examination-mmse#what-is>
32. Akyea, R. K., Vinogradova, Y., Qureshi, N., Patel, R. S., Kontopantelis, E., Ntaios, G., Asselbergs, F. W., Kai, J., & Weng, S. F. (2021). Sex, Age, and Socioeconomic Differences in Nonfatal Stroke Incidence and Subsequent Major Adverse Outcomes. *Stroke*, *52*(2), 396–405. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.031659>
33. Alloubani, A., Nimer, R., & Samara, R. (2020). Relationship between Hyperlipidemia, Cardiovascular Disease and Stroke: a Systematic Review. *Current Cardiology Reviews*, *16*(6). <https://doi.org/10.2174/1573403x16999201210200342>
34. Kopin, L., & Lowenstein, C. J. (2017). Dyslipidemia. *Annals of Internal Medicine*, *167*(11), ITC81. <https://doi.org/10.7326/aitc201712050>
35. Kamel, H., Okin, P. M., Elkind, M. S. V., & Iadecola, C. (2016). Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke. *Stroke*, *47*(3), 895–900. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.012004>
36. Fibrilhação Auricular | CUF [Internet]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/fibrilhacao-auricular>

37. Fibrilhação auricular é frequente e pode levar ao AVC [[Internet]. Disponível em: <https://www.admedic.pt/destaques-e-noticias/fibrilhacao-auricular-e-frequente-e-pode-levar-ao-avc.html>
38. Yu, J.-G., Zhou, R.-R., & Cai, G.-J. (2011). From Hypertension to Stroke: Mechanisms and Potential Prevention Strategies. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17(5), 577–584. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2011.00264.x>
39. *Human Metabolome Database: Showing metabocard for 3-Hydroxyisovaleric acid (HMDB0000754)* [Internet]. Disponível em: <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0000754>
40. Rikuta Hamaya, Mora, S., Lawler, P. R., Cook, N. R., Ridker, P. M., Buring, J. E., Lee, I-Min., Manson, J. E., & Tobias, D. K. (2021). Association of Plasma Branched-Chain Amino Acid with Biomarkers of Inflammation and Lipid Metabolism in Women. *Circulation. Genomic and Precision Medicine*, 14(4). <https://doi.org/10.1161/circgen.121.003330>
41. Liu, M., Zhou, K., Li, H., Dong, X., Tan, G., Chai, Y., Wang, W., & Bi, X. (2015). Potential of serum metabolites for diagnosing post-stroke cognitive impairment. *Molecular BioSystems*, 11(12), 3287–3296. <https://doi.org/10.1039/c5mb00470e>
42. Wang, D., Kong, J., Wu, J., Wang, X., & Lai, M. (2017a). GC-MS based metabolomics identifies an amino acid signature of acute ischemic stroke. *Neuroscience Letters*, 642, 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.01.039>
43. PubChem. (2022). Alanine [Internet]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Alanine>
44. Felig, P. (1973). The glucose-alanine cycle. *Metabolism*, 22(2), 179–207. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(73\)90269-2](https://doi.org/10.1016/0026-0495(73)90269-2)
45. Goulart, V. A. M., Sena, M. M., Mendes, T. O., Menezes, H. C., Card eal, Z. L., Paiva, M. J. N., et al. (2019). Amino acid biosignature in plasma among ischemic stroke subtypes. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2019/8480468>.
46. Rimoin, D. L., & Emery, A. E. H. (2007). *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*. Churchill Livingstone Elsevier.
47. Nyhan, W. L., G. Diane Shelton, Jakobs, C., Holmes, B., Bowe, C., Cynthia J.R. Curry, Vance, C., Duran, M., & Sweetman, L. (1995). D-2-Hydroxyglutaric Aciduria. *Journal of Child Neurology*, 10(2), 137–142. <https://doi.org/10.1177/088307389501000216>

48. Latini, A., Scussiato, K., Rosa, R. B., Llesuy, S., Belló-Klein, A., Dutra-Filho, C. S., & Wajner, M. (2003). D-2-hydroxyglutaric acid induces oxidative stress in cerebral cortex of young rats. *European Journal of Neuroscience*, 17(10), 2017–2022. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02639.x>
49. Latini, A., Scussiato, K., Borba Rosa, R., Leipnitz, G., Llesuy, S., Belló-Klein, A., Dutra-Filho, C. S., & Wajner, M. (2003). Induction of oxidative stress by L-2-hydroxyglutaric acid in rat brain. *Journal of Neuroscience Research*, 74(1), 103–110. <https://doi.org/10.1002/jnr.10735>
50. Human Metabolome Database: Showing metabocard for acetoacetate (HMDB0304256). <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0304256>
51. Sato, J., Kinoshita, K., & Sakurai, A. (2023). Elevated blood acetoacetate levels reduce major adverse cardiac and cerebrovascular events risk in acute myocardial infarction. *Open Medicine*, 18(1). <https://doi.org/10.1515/med-2023-0793>
52. Massieu, L., Haces, M. L., Montiel, T., & Hernández-Fonseca, K. (2003). Acetoacetate protects hippocampal neurons against glutamate-mediated neuronal damage during glycolysis inhibition. *Neuroscience*, 120(2), 365–378. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(03\)00266-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(03)00266-5)
53. Matés, J. (2002). Glutamine and its relationship with intracellular redox status, oxidative stress and cell proliferation/death. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 34(5), 439–458. [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(01\)00143-1](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(01)00143-1)
54. Huan, T., Xian, J. W., Leung, W. N., Li, L., & Chan, C. W. (2016). Cerebrospinal Fluid Metabolomics After Natural Product Treatment in an Experimental Model of Cerebral Ischemia. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, 20(11), 670–680. <https://doi.org/10.1089/omi.2016.0112>
55. Benveniste, H., Drejer, J., Schousboe, A., & Diemer, N. H. (1984). Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *Journal of Neurochemistry*, 43(5), 1369–1374. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1984.tb05396.x>
56. Yudkoff, M., Zaleska, M. M., Nissim, I., Nelson, D., & ErecinAska, M. (1989). Neuronal Glutamine Utilization: Pathways of Nitrogen Transfer studied with [¹⁵N] Glutamine. *Journal of Neurochemistry*, 53(2), 632–640. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1989.tb07380.x>

57. Luo, C., Bian, X., Zhang, Q., Xia, Z., Liu, B., Chen, Q., Ke, C.-C., Wu, J., & Zhao, Y. (2019). Shengui Sansheng San Ameliorates Cerebral Energy Deficiency via Citrate Cycle After Ischemic Stroke. *Frontiers in Pharmacology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00386>
58. Kety, S. S. (1963). The Circulation and Energy Metabolism of the Brain. *Neurosurgery*, 9 (suppl_1), 56–66. https://doi.org/10.1093/neurosurgery/9.cn_suppl_1.56
59. Mergenthaler, P., Lindauer, U., Dienel, G. A., & Meisel, A. (2013). Sugar for the brain: the Role of Glucose in Physiological and Pathological Brain Function. *Trends in Neurosciences*, 36(10), 587–597. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.07.001>
60. Durukan, A., & Tatlisumak, T. (2007). Acute ischemic stroke: Overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 87(1), 179–197. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.04.015>
61. Hojs Fabjan, T., & Hojs, R. (2014). Stroke and renal dysfunction. *European Journal of Internal Medicine*, 25(1), 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.08.710>
62. Zhao, Q., Yan, T., Chopp, M., Venkat, P., & Chen, J. (2020). Brain-kidney interaction: Renal dysfunction following ischemic stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 40(2), 246–262. <https://doi.org/10.1177/0271678X19890931>
63. Carrero, J. J., Trevisan, M., Sood, M. M., Bárány, P., Xu, H., Evans, M., Friberg, L., & Szummer, K. (2018). Incident Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke in Adults with Chronic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 13(9), 1314–1320. <https://doi.org/10.2215/cjn.04060318>
64. Shah, B., Jagtap, P., Sarmah, D., Datta, A., Raut, S., Sarkar, A., Bohra, M., Singh, U., Baidya, F., Kalia, K., Borah, A., Dave, K. R., Yavagal, D. R., & Bhattacharya, P. (2020). Cerebro-renal interaction and stroke. *European Journal of Neuroscience*, 53(4), 1279–1299. <https://doi.org/10.1111/ejn.14983>
65. Wannamethee, S. G., Shaper, A. G., & Perry, I. J. (1997). Serum Creatinine Concentration and Risk of Cardiovascular Disease. *Stroke*, 28(3), 557–563. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.3.557>
66. *Human Metabolome Database: Showing metabocard for 1-Methyluric acid (HMDB0003099)* [Internet]. Disponível em: <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0003099>

67. Dysregulated Purine Metabolism Contributes to Age-Associated Lower Urinary Tract Dysfunctions. (2021). *Advances in Geriatric Medicine and Research*. <https://doi.org/10.20900/agmr20210018>
68. Wang, Z., Klipfell, E., Bennett, B. J., Koeth, R., Levison, B. S., DuGar, B., Feldstein, A. E., Britt, E. B., Fu, X., Chung, Y.-M., Wu, Y., Schauer, P., Smith, J. D., Allayee, H., Tang, W. H. W., DiDonato, J. A., Lusis, A. J., & Hazen, S. L. (2011). Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, *472*(7341), 57–63. <https://doi.org/10.1038/nature09922>
69. Senthong, V., Wang, Z., Li, X. S., Fan, Y., Wu, Y., Wilson Tang, W. H., & Hazen, S. L. (2016). Intestinal Microbiota-Generated Metabolite Trimethylamine- N- Oxide and 5-Year Mortality Risk in Stable Coronary Artery Disease: The Contributory Role of Intestinal Microbiota in a COURAGE-Like Patient Cohort. *Journal of the American Heart Association*, *5*(6). <https://doi.org/10.1161/jaha.115.002816>
70. Li, X. S., Obeid, S., Klingenberg, R., Gencer, B., Mach, F., Räber, L., Windecker, S., Rodondi, N., Nanchen, D., Muller, O., Miranda, M. X., Matter, C. M., Wu, Y., Li, L., Wang, Z., Alamri, H. S., Gogonea, V., Chung, Y.-M., Tang, W. H. W., & Hazen, S. L. (2017). Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors. *European Heart Journal*, *38*(11), 814–824. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw582>
71. Liu, Y., Qu, J., Xu, J., Gu, A., Deng, D., Jia, X., & Wang, B. (2023). Trimethylamine-N-oxide: a potential biomarker and therapeutic target in ischemic stroke. *Frontiers in Neurology*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1156879>
72. Tang, W. H. W., Wang, Z., Levison, B. S., Koeth, R. A., Britt, E. B., Fu, X., Wu, Y., & Hazen, S. L. (2013). Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *The New England Journal of Medicine*, *368*(17), 1575–1584. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109400>
73. Zhu, W., Gregory, J. C., Org, E., Buffa, J. A., Gupta, N., Wang, Z., Li, L., Fu, X., Wu, Y., Mehrabian, M., Sartor, R. B., McIntyre, T. M., Silverstein, R. L., Tang, W. H. W., DiDonato, J. A., Brown, J. M., Lusis, A. J., & Hazen, S. L. (2016). Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*, *165*(1), 111–124. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.011>
74. Yamashita, T., Yoshida, N., Emoto, T., & Hirata, K. (2021). Unraveling the Effects of Trimethylamine N-Oxide on Stroke: “The lower, the better?” *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, *28*(4), 314–316. <https://doi.org/10.5551/jat.ed142>

75. Rexidamu, M., Li, H., Jin, H., & Huang, J. (2019). Serum levels of Trimethylamine-N-oxide in patients with ischemic stroke. *Bioscience Reports*, 39(6). <https://doi.org/10.1042/bsr20190515>
76. Nie, J., Xie, L., Zhao, B., Li, Y., Qiu, B., Zhu, F., Li, G., He, M., Wang, Y., Wang, B., Liu, S., Zhang, H., Guo, H., Cai, Y.-F., Huo, Y., Fan Fan Hou, Xu, X., & Qin, X. (2018). Serum Trimethylamine N-Oxide Concentration Is Positively Associated With First Stroke in Hypertensive Patients. 49(9), 2021–2028. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.021997>
77. Yu, D., Xiao Ou Shu, Rivera, E., Zhang, X., Cai, Q., M. Wade Calcutt, Yong Bing Xiang, Li, H., Yu Tang Gao, Wang, T. J., & Wang, Z. (2019). Urinary Levels of Trimethylamine-N-Oxide and Incident Coronary Heart Disease: A Prospective Investigation Among Urban Chinese Adults. 8(1). <https://doi.org/10.1161/jaha.118.010606>
78. Dorokhov, Y. L., Shindyapina, A. V., Sheshukova, E. V., & Komarova, T. V. (2015). Metabolic Methanol: Molecular Pathways and Physiological Roles. *Physiological Reviews*, 95(2), 603–644. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2014>
79. Axelrod, J., & Daly, J. (1965). Pituitary Gland: Enzymic Formation of Methanol from S-Adenosylmethionine. *Science*, 150(3698), 892–893. <https://doi.org/10.1126/science.150.3698.892>
80. Convertini, R., Patz, C., Kumar, K., May, B., Andlauer, W., & Schweiggert, R. (2022). 1H NMR spectrometry for methanol quantification in apple wines and ciders as optimised by comparison to SIDA-HS-GC-MS. *Food Chemistry*, 387, 132912. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132912>
81. Oliveira, N., Sousa, A., Ana Paula Amaral, Gonçalo Graça, & Verde, I. (2023). Searching for Metabolic Markers of Stroke in Human Plasma via NMR Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16173–16173. <https://doi.org/10.3390/ijms242216173>
82. Annemiek M.C.P. Joosen, Kuhnle, G., Runswick, S. A., & Bingham, S. (2008). Urinary sucrose and fructose as biomarkers of sugar consumption: comparison of normal weight and obese volunteers. *International Journal of Obesity*, 32(11), 1736–1740. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.145>
83. Stryeck, S., Horvath, A., Leber, B. *et al.* NMR spectroscopy enables simultaneous quantification of carbohydrates for diagnosis of intestinal and gastric permeability. *Sci Rep* 8, 14650 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33104-8>
84. PubChem. Serine [Internet]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Serine>

85. Wang, G., Jiang, Z., Chen, Z., Li, X., & Peng, L. (2010). Neuroprotective effect of L-serine against temporary cerebral ischemia in rats. *Journal of Neuroscience Research*, 88(9), 2035–2045. <https://doi.org/10.1002/jnr.22365>
86. Sun, L., Qiang, R., Yang, Y., Jiang, Z.-L., Wang, G.-H., Zhao, G.-W., Ren, T.-J., Jiang, R., & Xu, L.-H. (2014). L-Serine Treatment May Improve Neurorestoration of Rats after Permanent Focal Cerebral Ischemia Potentially Through Improvement of Neurorepair. *PloS One*, 9(3), e93405–e93405. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093405>
87. Zhai, P., Xu, L.-H., Yang, J., Jiang, Z.-L., Zhao, G., Sun, L., Wang, G., & Li, X. (2015). Reduction of inflammatory responses by l-serine treatment leads to neuroprotection in mice after traumatic brain injury. 95, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.02.026>
88. Liu, P., Li, R., Antonov, A. A., Wang, L., Li, W., Hua, Y., Guo, H., Wang, L., Liu, P., Chen, L., Tian, Y., Xu, F., Zhang, Z., Zhu, Y., & Huang, Y. (2017). Discovery of Metabolite Biomarkers for Acute Ischemic Stroke Progression. *Journal of Proteome Research*, 16(2), 773–779. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.6b00779>
89. Wang, D., Kong, J., Wu, J., Wang, X., & Lai, M. (2017). GC–MS-based metabolomics identifies an amino acid signature of acute ischemic stroke. *Neuroscience Letters*, 642, 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.01.039>
90. Yang, B., & Bankir, L. (2005). Urea and urine concentrating ability: new insights from studies in mice. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 288(5), F881–F896. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00367.2004>
91. Shannon, J. A. (1936). Glomerular filtration and urea excretion in relation to urine flow in the dog. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 117(2), 206–225. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1936.117.2.206>
92. Achiel Hendriks, & Epstein, F. H. (1958). Effect of Feeding Protein and Urea on Renal Concentrating Ability in the Rat. *American Journal of Physiology/the American Journal of Physiology*, 195(3), 539–542. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1958.195.3.539>
93. Testai, F. D., & Gorelick, P. B. (2010). Inherited Metabolic Disorders and Stroke Part 2. *Archives of Neurology*, 67(2). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.333>
94. You, S., Zheng, D., Zhong, C., Wang, X., Tang, W., Sheng, L., Zheng, C., Cao, Y., & Liu, C.-F. (2018). Prognostic Significance of Blood Urea Nitrogen in Acute Ischemic Stroke. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 82(2), 572–578. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0485>

95. G. Ignesti, Pino, R., G. Banchelli, C. Ferrali, R. Pirisino, & Raimondi, L. (1996). Increased desensitization by picomolar phorbol ester of the endothelium-mediated effect of histamine in the perfused rat mesenteric bed. *Inflammation Research*, 45(4), 171–175. <https://doi.org/10.1007/bf02285157>
96. Wang, L., Liu, S., Yang, W., Yu, H., Zhang, L., Ma, P., Wu, P., Li, X., Cho, K., Xue, S., & Jiang, B. (2017). Plasma Amino Acid Profile in Patients with Aortic Dissection. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/srep40146>
97. Watanabe, M., Suliman, M. E., Qureshi, A. R., Garcia-Lopez, E., Bárány, P., Heimbürger, O., Stenvinkel, P., & Lindholm, B. (2008). Consequences of low plasma histidine in chronic kidney disease patients: associations with inflammation, oxidative stress, and mortality. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(6), 1860–1866. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.6.1860>
98. Feng, R. N., Niu, Y. C., Sun, X. W., Li, Q., Zhao, C., Wang, C., Guo, F. C., Sun, C. H., & Li, Y. (2013). Histidine supplementation improves insulin resistance through suppressed inflammation in obese women with the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 56(5), 985–994. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2839-7>
99. Tuttle, K. R., Milton, J. E., Packard, D. P., Shuler, L. A., & Short, R. D. (2012). *Dietary Amino Acids and Blood Pressure: A Cohort Study of Patients With Cardiovascular Disease*. 59(6), 803–809. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.12.026>
100. Liao, Rj., Jiang, L., Wang, Rr. *et al.* Histidine provides long-term neuroprotection after cerebral ischemia through promoting astrocyte migration. *Sci Rep* 5, 15356 (2015). <https://doi.org/10.1038/srep15356>
101. PubChem. (2019). Phenylalanine. Nih.gov; PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phenylalanine>
102. Würtz, P., Havulinna, A. S., Soininen, P., Tynkkynen, T., Prieto-Merino, D., Tillin, T., Ghorbani, A., Artati, A., Wang, Q., Tiainen, M., Kangas, A. J., Kettunen, J., Kaikkonen, J., Mikkilä, V., Jula, A., Kähönen, M., Lehtimäki, T., Lawlor, D. A., Gaunt, T. R., & Hughes, A. D. (2015). Metabolite Profiling and Cardiovascular Event Risk. *Circulation*, 131(9), 774–785. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.013116>
103. Wang, T. J., Larson, M. G., Vasan, R. S., Cheng, S., Rhee, E. P., McCabe, E., Lewis, G. D., Fox, C. S., Jacques, P. F., Fernandez, C., O'Donnell, C. J., Carr, S. A., Mootha, V. K., Florez, J. C., Souza, A., Melander, O., Clish, C. B., & Gerszten, R. E. (2011). Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nature Medicine*, 17(4), 448–453. <https://doi.org/10.1038/nm.2307>

104. Floegel, A., Stefan, N., Yu, Z., Muhlenbruch, K., Drogan, D., Joost, H.-G. ., Fritsche, A., Haring, H.-U. ., Hrabe de Angelis, M., Peters, A., Roden, M., Prehn, C., Wang-Sattler, R., Illig, T., Schulze, M. B., Adamski, J., Boeing, H., & Pischon, T. (2012). Identification of Serum Metabolites Associated With Risk of Type 2 Diabetes Using a Targeted Metabolomic Approach. *Diabetes*, *62*(2), 639–648. <https://doi.org/10.2337/db12-0495>
105. Vojinovic, D., Kalaoja, M., Trompet, S., Fischer, K., Shipley, M. J., Li, S., Havulinna, A. S., Perola, M., Veikko Salomaa, Yang, Q., Sattar, N., Pekka Jousilahti, Amin, N., Satizabal, C. L., Taba, N., Behnam Sabayan, Vasani, R. S., M. Arfan Ikram, Stott, D. J., & Ala-Korpela, M. (2021). Association of Circulating Metabolites in Plasma or Serum and Risk of Stroke. *Neurology*, *96*(8). <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000011236>
106. Kagiya, T., Glushakov, A. V., Sumners, C., Roose, B., Dennis, D. M., Phillips, M. I., Ozcan, M. S., Seubert, C. N., & Martynyuk, A. E. (2004). Neuroprotective Action of Halogenated Derivatives of L-Phenylalanine. *Stroke*, *35*(5), 1192–1196. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000125722.10606.07>
107. Lees, H. J., Swann, J. R., Wilson, I. D., Nicholson, J. K., & Holmes, E. (2013). Hippurate: The Natural History of a Mammalian–Microbial Cometabolite. *Journal of Proteome Research*, *12*(4), 1527–1546. <https://doi.org/10.1021/pr300900b>
108. Deguchi, T., Takemoto, M., Uehara, N., Lindup, W. E., Suenaga, A., & Otagiri, M. (2005). Renal Clearance of Endogenous Hippurate Correlates with Expression Levels of Renal Organic Anion Transporters in Uremic Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *314*(2), 932–938. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.085613>
109. Toromanović, J., Kovač-Bešović, E., Šapčanin, A., Tahirović, I., Rimpapa, Z., Kroyer, G., & Sofić, E. (2008). Urinary Hippuric Acid after Ingestion of Edible Fruits. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, *8*(1), 38–43. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2008.2994>
110. Homocysteine Studies Collaboration. (2002). Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke. *JAMA*, *288*(16), 2015. <https://doi.org/10.1001/jama.288.16.2015>
111. Howard, V. J., Sides, E. G., Newman, G. C., Cohen, S. N., Howard, G., Malinow, M. R., & Toole, J. F. (2002). Changes in Plasma Homocyst(e)ine in the Acute Phase After Stroke. *Stroke*, *33*(2), 473–478. <https://doi.org/10.1161/hs0202.103069>

112. Zupping, R. (1971). Cerebrospinal Fluid Metabolic Acidosis and Brain Oxygen Supply. *Archives of Neurology*, 25(1), 33. <https://doi.org/10.1001/archneur.1971.00490010043006>
113. Lenglet, A.; Liabeuf, S.; Bodeau, S.; Louvet, L.; Mary, A.; Boullier, A.; Lemaire-Hurtel, A.S.; Jonet, A.; Sonnet, P.; Kamel, S.; et al. N-methyl-2-pyridone-5-carboxamide (2PY)—Major Metabolite of Nicotinamide: An Update on an Old Uremic Toxin. *Toxins* 2016, 8, 339. <https://doi.org/10.3390/toxins8110339>
114. M. Flint Beal, D. Ross Henshaw, Jenkins, B. G., Rosen, B. R., & Schulz, J. B. (1994). Coenzyme Q₁₀ and nicotinamide block striatal lesions produced by the mitochondrial toxin malonate. *Annals of Neurology*, 36(6), 882–888. <https://doi.org/10.1002/ana.410360613>
115. Klaidman, L. K., Mukherjee, S. K., Hutchin, T. P., & Adams, J. D. (1996). Nicotinamide as a precursor for NAD⁺ prevents apoptosis in the mouse brain induced by tertiary-butylhydroperoxide. *Neuroscience Letters*, 206(1), 5–8. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12446-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12446-0)
116. Mokudai, T., Ayoub, I. A., Sakakibara, Y., Lee, E-Jian., Ogilvy, C. S., & Maynard, K. I. (2000). Delayed Treatment With Nicotinamide (Vitamin B3) Improves Neurological Outcome and Reduces Infarct Volume After Transient Focal Cerebral Ischemia in Wistar Rats. *Stroke*, 31(7), 1679–1685. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.7.1679>
117. Lee, Y., Khan, A., Hong, S., Jee, S. H., & Park, Y. H. (2017). A metabolomic study on high-risk stroke patients determines low levels of serum lysine metabolites: a retrospective cohort study. *Molecular BioSystems*, 13(6), 1109–1120. <https://doi.org/10.1039/c6mb00732e>
118. Nguyen, V., Taine, E. G., Meng, D., Cui, T., & Tan, W. (2024). Pharmacological Activities, Therapeutic Effects, and Mechanistic Actions of Trigonelline. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(6), 3385–3385. <https://doi.org/10.3390/ijms25063385>
119. Zhou, J., Chan, L., & Zhou, S. (2012). Trigonelline: a plant alkaloid with therapeutic potential for diabetes and central nervous system disease. *Current Medicinal Chemistry*, 19(21), 3523–3531. <https://doi.org/10.2174/092986712801323171>
120. Yoshinari, O., & Igarashi, K. (2010). Anti-Diabetic Effect of Trigonelline and Nicotinic Acid, on KK-Ay Mice. *Current Medicinal Chemistry*, 17(20), 2196–2202. <https://doi.org/10.2174/092986710791299902>
121. Özçelik, B., Kartal, M., & Orhan, I. (2011). Cytotoxicity, antiviral and antimicrobial activities of alkaloids, flavonoids, and phenolic acids. *Pharmaceutical Biology*, 49(4), 396–402. <https://doi.org/10.3109/13880209.2010.519390>

122. Hirakawa, N., Rieko Okauchi, Miura, Y., & Kazumi Yagasaki. (2005). Anti-Invasive Activity of Niacin and Trigonelline against Cancer Cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 69(3), 653–658. <https://doi.org/10.1271/bbb.69.653>
123. Dixit, P., Ghaskadbi, S., Mohan, H., & Devasagayam, T. P. A. (2005). Antioxidant properties of germinated fenugreek seeds. *Phytotherapy Research*, 19(11), 977–983. <https://doi.org/10.1002/ptr.1769>
124. Chihiro Tohda, Nakamura, N., Komatsu, K., & Hattori, M. (1999). Trigonelline-Induced Neurite Outgrowth in Human Neuroblastoma SK-N-SH Cells. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 22(7), 679–682. <https://doi.org/10.1248/bpb.22.679>
125. Chouchani, Edward T., Pell, Victoria R., James, Andrew M., Work, Lorraine M., Saeb-Parsy, K., Frezza, C., Krieg, T., & Murphy, Michael P. (2016). A Unifying Mechanism for Mitochondrial Superoxide Production during Ischemia-Reperfusion Injury. *Cell Metabolism*, 23(2), 254–263. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.009>
126. Oliver, C. N., Starke-Reed, P. E., Stadtman, E. R., Liu, G. J., Carney, J. M., & Floyd, R. A. (1990). Oxidative damage to brain proteins, loss of glutamine synthetase activity, and production of free radicals during ischemia/reperfusion-induced injury to gerbil brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(13), 5144–5147. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.13.5144>
127. Kanta Pravalika, Deepaneeta Sarmah, Kaur, H., Kanchan Vats, Saraf, J., Madhuri Wanve, Kalia, K., Borah, A., Yavagal, D. R., Dave, K. R., & Bhattacharya, P. (2019). Trigonelline therapy confers neuroprotection by reduced glutathione mediated myeloperoxidase expression in animal model of ischemic stroke. *PubMed*, 216, 49–58. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.11.014>
128. Kidd, M. T., & Kerr, B. J. (1996). L-Threonine for Poultry: A Review. *Journal of Applied Poultry Research*, 5(4), 358–367. <https://doi.org/10.1093/japr/5.4.358>
129. Chen, Y. P., Cheng, Y. F., Li, X. H., Yang, W. L., Wen, C., Zhuang, S., & Zhou, Y. M. (2017). Effects of threonine supplementation on the growth performance, immunity, oxidative status, intestinal integrity, and barrier function of broilers at the early age. *Poultry Science*, 96(2), 405–413. <https://doi.org/10.3382/ps/pew240>
130. Karau, A., & Grayson, I. (2014). Amino acids in human and animal nutrition. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, 143, 189–228. https://doi.org/10.1007/10_2014_269
131. Ross-Inta, C. M., Zhang, Y.-F., Almendares, A., & Giulivi, C. (2009). Threonine-deficient diets induced changes in hepatic bioenergetics. *American Journal of*

- Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 296(5), G1130–G1139.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.90545.2008>
132. Schaart, M. W., Schierbeek, H., van der Schoor, S. R. D., Stoll, B., Burrin, D. G., Reeds, P. J., & van Goudoever, J. B. (2005). Threonine Utilization Is High in the Intestine of Piglets. *The Journal of Nutrition*, 135(4), 765–770.
<https://doi.org/10.1093/jn/135.4.765>
 133. Hamard, A.; Mazurais, D.; Boudry, G.; Le Huërou-Luron, I.; Sève, B.; Le Floch, N. A moderate threonine deficiency affects gene expression profile, paracellular permeability and glucose absorption capacity in the ileum of piglets.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.07.004>
 134. de Jong, P. R., González-Navajas, J. M., & Jansen, N. J. G. (2016). The digestive tract as the origin of systemic inflammation. *Critical Care*, 20(1).
<https://doi.org/10.1186/s13054-016-1458-3>
 135. PubChem. (2019). Acetic acid. Nih.gov; PubChem.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acetic-acid>
 136. Chapp, A. D., Shan, Z., & Chen, Q.-H. (2024). Acetic Acid: An Underestimated Metabolite in Ethanol-Induced Changes in Regulating Cardiovascular Function. *Antioxidants*, 13(2), 139. <https://doi.org/10.3390/antiox13020139>
 137. Yamashiro K., Tanaka, R., Urabe, T., Ueno, Y., Yamashiro, Y., Nomoto, K., Takahashi, T., Tsuji, H., Asahara, T., & Hattori, N. (2017). Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke. *PLOS ONE*, 12(2), e0171521. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171521>
 138. National Cancer Institute Dictionaries. Glycolic Acid.
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/glycolic-acid>
 139. Atzori, L., Brundu, M. A., Orru, A., & Biggio, P. (1999). Glycolic acid peeling in the treatment of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 12(2), 119–122. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.1999.tb01000.x>
 140. Toyoda, Y., et al., Products of the Parkinson's disease-related glyoxalase DJ-1, D lactate and glycolate, support mitochondrial membrane potential and neuronal survival. *Biol Open*, 2014. 3(8): p. 777-84.
 141. Wu, Y., Lin, J. & Ge, Z. Glycolic acid copolymer in diagnosis and treatment of patients with ischemic stroke. *Appl Nanosci* 13, 3559–3570 (2023).
<https://doi.org/10.1007/s13204-022-02727-9>
 142. Chovsepian, A., Berchtold, D., Winek, K., Mamrak, U., Inés Ramirez Álvarez, Yanina Dening, Dominika Golubczyk, Weitbrecht, L., Dames, C., Aillery, M., Fernandez-Sanz, C., Gajewski, Z., Dieterich, M., Janowski, M., Falkai, P., Walczak,

P., Nikolaus Plesnila, Meisel, A., & Pan-Montojo, F. (2020). A Primeval Mechanism of Tolerance to Desiccation Based on Glycolic Acid Saves Neurons from Ischemia in Mammals by Reducing Intracellular Calcium-Mediated Excitotoxicity. *BioRxiv* (Cold Spring Harbor Laboratory). <https://doi.org/10.1101/2020.11.24.396051>

Capítulo 2 – Experiência profissionalizante na vertente de Farmácia Hospitalar

1. Introdução

Designa-se por farmácia hospitalar o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em unidades hospitalares por parte dos serviços farmacêuticos. O farmacêutico hospitalar integra equipas multidisciplinares e está envolvido em diversas atividades como a aquisição, gestão, preparação e distribuição do medicamento, assim como a monitorização e partilha de informação relativa ao medicamento com os restantes profissionais de saúde (1,2).

Realizei o meu estágio em farmácia Hospitalar no período de 5 de fevereiro a 28 de março de 2024 nos Serviços Farmacêuticos (SF) da Unidade Local de Saúde (ULS) da Cova Da Beira, sob orientação da Dra. Olímpia Fonseca.

2. Setor de dispensa de medicamentos em ambulatório

No setor de ambulatório dos Serviços Farmacêuticos (SF) da ULS Cova da Beira efetua-se a dispensa gratuita de medicamentos a doentes em regime de ambulatório. Estes podem ser provenientes do internamento no momento da alta, das consultas externas do hospital de dia e em casos excecionais, do serviço de urgência. A dispensa de medicamentos em ambulatório na ULS da Cova Da Beira, assegurada por 3 farmacêuticas, permite um maior controlo e vigilância de certas terapêuticas, de modo a controlar os efeitos adversos e assegurar a adesão dos doentes.

A ULS da Cova da Beira engloba os centros de saúde da Covilhã, Fundão e Belmonte e ainda duas unidades de cuidados hospitalares. O hospital da Covilhã no qual o ambulatório se encontra em funcionamento de segunda-feira a sexta-feira das 09h00 às 17h00 e o hospital do Fundão, que funciona apenas às segundas e quintas-feiras, das 10h00 às 13h00 e das 14h00 às 16h00. Nestes dias, uma das 3 farmacêuticas desloca-se para o hospital do Fundão, de modo a poder prestar serviços aos doentes locais.

No espaço físico do ambulatório, designado por armazém 20, encontra-se toda a medicação necessária para dispensa. Este é constituído por um cofre com hemoderivados e antivirais, um outro cofre com psicofármacos e dois armários com

medicamentos organizados por Denominação Comum Internacional (DCI) e ordem crescente de dosagem. Existe ainda um equipamento de dispensa semiautomático, o CONSIS, que permite a dispensa mais rápida dos medicamentos e em maiores quantidades. Os medicamentos termolábeis estão armazenados em 2 frigoríficos.

A dispensa no ambulatório abrange patologias legisladas por portaria, tais como as doenças oncológicas, insuficiência renal crónica, transplantação renal e cardíaca, HIV/SIDA, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, hepatite C, planeamento familiar, tuberculose, artrite reumatoide, entre outros. Também são contempladas patologias não legisladas, como a hipertensão pulmonar, hepatite B, osteoporose grave e transplantados hepáticos e do intestino.

Durante o meu estágio, tive oportunidade de assistir a inúmeras dispensas, tanto a doentes que iniciavam novas terapêuticas, como para doentes com terapêutica instituída há algum tempo. No primeiro ato de dispensa, deve ser sempre o utente a dirigir-se aos serviços farmacêuticos, nas dispensas subsequentes, a medicação pode ser cedida ao próprio doente ou um representante do mesmo, sendo necessário confirmar os dados identificativos do doente (nome completo e a data de nascimento).

Durante a dispensa, é de extrema relevância fornecer ao utente o máximo de informação possível sobre a terapêutica instituída, principalmente se se tratar de uma nova medicação. Esta deve ser entregue acompanhada de informação verbal e escrita, na forma de folhetos informativos. Estes folhetos devem ter numa linguagem simplificada, o nome, a dosagem e forma farmacêutica do medicamento, via e forma de administração, as condições de armazenamento, advertências e precauções a tomar durante a administração, efeitos secundários comuns que podem surgir e ainda o contacto telefónico dos SF. A informação deve, ainda, ser reforçada com pictogramas, quando necessário.

Quando a duração do tratamento é superior a 1 mês, as dispensas devem ser segmentadas mensalmente. No entanto, durante e após a Covid -19, a medicação passou a poder ser dispensada para períodos mais prolongados, conforme a data da próxima consulta do utente, sem ultrapassar os 3 meses.

No caso dos doentes que recebem a medicação pela primeira vez, é necessário que assinem um termo de responsabilidade, comprometendo-se a utilizar, transportar e armazenar a medicação em condições adequadas. Na primeira consulta, os utentes com terapêuticas de valor superior a 200 euros são alertados do elevado custo da medicação e da importância da sua correta utilização.

Nas consultas de seguimento, é feita uma monitorização individual, registo das interações, reações alérgicas e adesão à terapêutica. Uma monitorização mais restrita é realizada em doentes com patologias crónicas e com terapêuticas de elevado valor económico.

2.1 Folhetos informativos

Os folhetos informativos distribuídos aos doentes são realizados com base no folheto informativo (FI) do medicamento e no seu resumo das características do medicamento (RCM). A atualização destes folhetos é realizada de 3 em 3 anos por um farmacêutico.

Além dos folhetos padrão, são também realizados folhetos noutras áreas, conforme necessidade. Um exemplo disso ocorreu durante o meu estágio, quando uma das farmacêuticas do setor criou um folheto informativo acerca das medidas a serem tomadas em caso de fotossensibilidade, um efeito comum a vários medicamentos. Eu tive a oportunidade de colaborar com esta iniciativa, realizando uma pesquisa detalhada e uma posterior listagem de todos os medicamentos dispensados em ambulatório que podem causar fotossensibilidade. Este trabalho facilitou a distribuição desses folhetos aos utentes a fazer estas terapêuticas.

2.2 Consulta farmacêutica

Na ULS da Cova Da Beira, é também realizado um registo da consulta farmacêutica em diversas especialidades, como a oncologia, pneumologia oncológica, hematologia oncológica, neurologia, pneumologia, infeciologia, reumatologia, dermatologia, gastroenterologia e otorrinologia. No caso dos doentes que iniciam terapêutica oral ou injetável, em regime de autoadministração, é feito o registo da terapêutica concomitante feita pelo utente, analisam-se possíveis interações existentes e realiza-se a reconciliação terapêutica, se necessário, com base em ferramentas como os critérios de Beers, 7-PIM, entre outros. Nas consultas seguintes, são registadas as reações adversas reportadas pelo utente e é avaliada a sua adesão à terapêutica. Este registo deve ser mantido a cada 3 ou a cada 6 meses para doentes com terapêuticas específicas, doentes com comorbilidades significativas, efeitos adversos ao tratamento ou com necessidade de reajuste de dose. A alta da consulta farmacêutica é dada a doentes com tratamento contínuo, estáveis e sem intercorrências.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de observar a execução destes registos, tendo considerado particularmente interessante o caso de um utente no qual a intervenção do

farmacêutico foi de grande relevância. O utente em questão chegou à farmácia com uma prescrição de enzalutamida 160 mg, 1x dia, tomando concomitantemente como terapêutica habitual varfarina, tansulosina, pantoprazol, alopurinol, pravastatina e azilsartan. Após análise de toda a farmacoterapia foi detetada uma interação farmacocinética com a enzalutamida, pela indução do metabolismo da varfarina, pantoprazol e tansulosina. Esta interação foi considerada grave, pelo facto da varfarina se tratar de um medicamento com estreita margem terapêutica. Procedeu-se então, de imediato, ao contacto com o médico prescriptor da enzalutamida e com o médico de imunohemoterapia, de modo a resolver a situação.

2.3 Seguimento farmacoterapêutico

O seguimento farmacoterapêutico consiste em procurar, identificar, prevenir e resolver os resultados negativos associados à medicação, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos doentes (3).

Na ULS da Cova Da Beira, este seguimento é especialmente rigoroso para determinados fármacos, quer pela sua curta margem terapêutica, quer pelo seu elevado custo. Deste modo, utiliza-se um documento informático geral para fazer o seu seguimento e alguns documentos à parte com medicação para doenças mais específicas, como a esclerose múltipla, a tuberculose, o HIV, a Hepatite B e a Hepatite C.

Ao longo das 2 semanas que estive neste setor fui responsável pelo registo diário nos documentos informáticos da data de levantamento da medicação e do período que a medicação fornecida cobriria as necessidades do utente, de modo a permitir um seguimento mais eficaz dos utentes e a prever a data do próximo levantamento de medicação. Além disso, registava todas as alterações da terapêutica, assegurando que toda a informação sobre os utentes estivesse devidamente documentada. Para confirmar o esquema terapêutico estipulado para cada doente, consultava o seu processo clínico através da plataforma Sclinico.

2.4 Preparação da medicação para o hospital de dia

Na ULS da Cova da Beira, existem dois hospitais de dia, um de psiquiatria e outro para patologias oncológicas, imunológicas, hematológicas e viricas. Para ambos, são emitidas listagens diárias dos doentes agendados e a respetiva medicação necessária. Toda a medicação que não necessite de manipulação é preparada pelo setor do ambulatório, no dia anterior.

Durante o tempo que estive no ambulatório, fiquei responsável pela preparação da medicação destinada aos utentes em hospital de dia (HDI). Este processo envolveu várias etapas. Começava por procurar pelo número do processo do utente, de seguida confirmava qual a prescrição mais recente e procurava os fármacos da listagem emitida pela sua DCI, confirmando qual a respetiva dose. Posteriormente, dava saída do número de unidades necessárias e confirmava o lote. No fim da preparação de toda a medicação, esta era verificada por parte de uma farmacêutica do serviço, rotulada e colocada em caixas identificadas como contendo a medicação do hospital de dia, à exceção dos medicamentos de frio, que eram mantidos nos armários frigoríficos até serem recolhidos por uma enfermeira no dia da administração.

São também realizadas visitas domiciliárias, por parte dos enfermeiros, aos doentes do serviço de psiquiatria, sendo necessária a preparação prévia da medicação levada aos doentes, pelo serviço de ambulatório. Durante o tempo que estive no ambulatório fiquei também responsável pela preparação da medicação levada e administrada pelos enfermeiros nestas visitas.

2.5 Circuito de medicamentos hemoderivados

Os SF da ULS da Cova Da Beira são responsáveis pela distribuição de hemoderivados, com a exceção do plasma fresco congelado. A requisição, distribuição e administração destes encontra-se regulada pelo despacho nº1051/2000, 30 de outubro. Todos os atos de requisição, distribuição e administração são registados num impresso próprio, que é constituído por duas vias, a “Via Farmácia” e a “Via Serviço”. Para que os serviços farmacêuticos possam dispensar hemoderivados, o quadro A (Identificação do médico prescriptor e doente) e B (requisição/ justificação clínica) do impresso devem vir devidamente preenchidos pelo serviço requisitante. Quando o impresso é recebido no ambulatório, o farmacêutico valida a prescrição e preenche o quadro C (Registo da Distribuição). Neste quadro, o farmacêutico deve registar o medicamento, o número de embalagens a ser dispensadas, o respetivo lote, fabricante e ainda o respetivo Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL) (4, 5).

Durante o meu estágio, tive oportunidade de preencher o quadro C quando o impresso chegava ao ambulatório para a preparação dos hemoderivados destinados aos HDI. Além disso, realizava a sua imputação ao próprio doente. Para a realização deste processo ia a “Consumo a doentes c/ stock”, pesquisava pelo processo do utente e preenchia todos os campos necessários, como episódio, armazém, número mecanográfico do médico

prescritor e identificação do medicamento, lote e quantidade dispensada. Ao finalizar e guardar era gerado um código que registava no respetivo impresso.

É importante destacar que, apesar de eu ter realizado este procedimento no setor de ambulatório, apenas os hemoderivados calendarizados e realizados em HDI estão a cargo deste setor. Todos os restantes tratamentos, com hemoderivados, estão a cargo do setor de aquisição e logística.

Análise SWOT

Forças

- Contacto direto com o utente e um atendimento personalizado com mais tempo disponível para cada um, pelo facto estarem duas farmacêuticas simultaneamente neste setor.
- Distribuição mais equilibrada do trabalho realizado neste setor, pelo facto de haver 3 farmacêuticas responsáveis pela gestão das tarefas necessárias.

Fraquezas

- O espaço físico do ambulatório é bastante reduzido, o que dificulta o armazenamento adequado dos medicamentos atrás da secretária, obrigando a que alguns estejam mais acessíveis aos utentes.
- O CONSYS acaba por não ser assim tão útil, uma vez que ocupa muito espaço na sala já limitada e apenas permite arrumar substâncias ativas de um único laboratório. Isto é uma desvantagem, tendo em conta a quantidade de medicamentos genéricos a surgir no mercado.

Oportunidades

- Permitir transmitir o máximo de informação aos utentes sobre as suas doenças e a medicação que tomam, de modo que haja uma melhor adesão à terapêutica e minimização dos resultados negativos associados à medicação (RNM).
- Oportunidade de os estagiários serem incluídos em diversas tarefas diariamente, cativando ainda mais o seu interesse e permitindo relembrar diversos conceitos.

Ameaças

- Rutura de medicamentos que põe em causa a terapêutica realizada pelos utentes

3. Setor de distribuição em Dose Unitária

A distribuição em dose unitária é um sistema que permite ao farmacêutico intervir na farmacoterapia dos utentes, assumindo a responsabilidade pela interpretação e

validação das prescrições médicas. Este sistema garante a distribuição diária de medicamentos, em dose individual unitária, por um período de 24h durante os dias úteis e 48/72h nos fins de semana. A medicação é organizada e distribuída de acordo com a prescrição médica, nas doses e formas farmacêuticas prontas para administração (5).

Este setor é constituído por duas salas: a sala de validação e a sala de preparação. Na primeira, encontram-se 3 farmacêuticos diariamente focados na validação das prescrições dos doentes em regime de internamento. Esta sala está equipada com alguns computadores, manuais e guias farmacoterapêuticos. Por sua vez, a sala de preparação da medicação é onde os Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT) preparam a medicação.

Após a validação pelo farmacêutico é gerado um mapa de distribuição para cada serviço. A medicação de cada utente é então separada por serviço, em gavetas identificadas por utente e divididas em quatro secções: pequeno-almoço, almoço, jantar e medicação SOS. Para evitar erros, cada gaveta é identificada com o nome do utente, número do processo, serviço clínico, cama e, quando necessário, uma etiqueta adicional mencionando “nomes idênticos”, no caso de haver nomes muito parecidos.

São ainda utilizados o KARDEX® e a LITREA®, equipamento semiautomático e automático, respetivamente, de suporte à preparação de medicação. O KARDEX trata-se um dispositivo que armazena grandes quantidades de medicamentos em dose unitária e facilita o processo de preparação da medicação. Por sua vez, a LITREA® consiste num equipamento de reembalamento de formas farmacêuticas orais sólidas. A medicação é reembalada em mangas transparentes de plástico, identificadas com o nome do medicamento, dose, doente, cama e serviço clínico. Estas são posteriormente separadas e colocadas nas gavetas do utente correspondente. Toda a medicação que não cabe nas gavetas é devidamente identificada com um rótulo igual ao utilizado nas gavetas das cassetes e colocada numa caixa à parte. No fim da preparação, é feita a confirmação dos módulos preparados por amostragem.

Os serviços farmacêuticos asseguram a entrega da medicação até às 19h nos dias úteis e até às 17h no fim de semana. Após este horário, os serviços clínicos devem proceder à requisição informática da medicação que necessitem até ao envio da próxima dose unitária. Para o hospital do Fundão, a medicação é enviada até às 17h nos dias úteis e até às 16h nos fins de semana.

A distribuição em dose unitária abrange vários serviços, incluindo a cirurgia 1 e 2, especialidades cirúrgicas, especialidades médicas, gastroenterologia, ginecologia, medicina 1 e 2, obstetrícia, ortopedia, pediatria médica, pneumologia, psiquiatria e abuso

de substâncias agudas, unidades de AVC, unidade de cuidados agudos diferenciados (UCAD), unidade de cuidados intensivos (UCI) e medicina interna.

A aplicação deste sistema proporciona diversos benefícios, incluindo o aumento da segurança no circuito do medicamento, o melhor conhecimento do perfil farmacocinético e farmacoterapêutico do doente, a racionalização da distribuição e dispensa da terapêutica e a minimização de custos com a medicação (5).

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de passar a maior parte do tempo na sala da validação da medicação, no entanto pude também passar uma tarde com os TSDT na sala de preparação, o que me permitiu entender melhor todo o circuito do medicamento neste setor.

3.1 Critérios de Aceitabilidade das devoluções

No caso de haver medicação a ser devolvida, para todas as formas farmacêuticas é essencial confirmar o correto estado de conservação, a ausência de danos e o prazo de validade. Para as formas farmacêuticas sólidas orais embaladas individualmente e as administradas por via parentérica, toda a informação do rótulo do medicamento deve estar legível.

3.2 Reconciliação terapêutica

No setor de dose unitária, a reconciliação terapêutica é um processo fundamental para evitar discrepâncias entre a medicação habitual do utente e a medicação prescrita durante a transição de cuidados, como da admissão hospitalar para o internamento. Esta reconciliação tem como objetivo evitar discrepâncias como omissões, duplicações ou doses incorretas, promovendo uma melhor adesão à medicação e contribuindo para a prevenção de problemas relacionados com a medicação (PRM), permitindo a manutenção de uma lista atualizada da medicação de cada doente, bem como outras informações importantes, nomeadamente reações adversas a medicamentos (RAM) (6, 7).

Durante o tempo que estive neste setor, tive oportunidade de realizar diversas reconciliações terapêuticas que eram posteriormente verificadas por um farmacêutico e colocadas numa tabela acessível a todos os farmacêuticos do serviço. Nestas, detetei o caso de um utente com uma duplicação, uma vez que realizava no domicílio dois anti-hipertensores com o mesmo princípio ativo, mudando apenas o nome comercial. Esta

situação foi corrigida no momento do internamento. Noutros casos, detetei também a prescrição de múltiplos antidepressivos, sendo nesses casos contactado o médico do serviço de internamento para reavaliar a necessidade real desses medicamentos.

3.3 Medicamentos administrados por Sonda Nasogástrica (SNG)

Neste setor, é retirada diariamente a listagem dos doentes internados que possuem observações na dieta e principalmente daqueles cuja medicação está a ser administrada por SNG. Para os doentes nessa situação são verificadas as formas farmacêuticas orais sólidas prescritas e avaliados os cuidados a ter na preparação e administração por SNG, sendo estes registados nas observações da prescrição. Sempre que um medicamento não puder ser administrado por SNG, é de extrema importância alertar o médico prescriptor eletronicamente e sugerir alternativas terapêuticas. Durante o tempo que estive neste setor, fiquei diariamente responsável por esta tarefa.

3.4 Farmacovigilância ativa

A farmacovigilância ativa implica uma intervenção ativa e próxima do doente, de modo a permitir a identificação de erros na dose e/ou frequência de administração, interações e alergias medicamentosas, entre outros. Deste modo, permite a deteção e notificação precoce de RAMs que possam surgir, especialmente para medicamentos sem dados de segurança robustos (triângulo preto invertido) ou recentemente introduzidos no guia farmacoterapêutico do hospital (5,8).

Durante o tempo que passei neste setor, foi-me mostrado o modelo do documento preenchido no hospital na realização da farmacovigilância ativa, que inclui informação detalhada sobre o doente e os efeitos adversos do fármaco. Quando um efeito adverso é identificado, deve ser discutido com o médico e comunicado ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF). Tive também a oportunidade de criar um documento para a argipressina, no qual mencionei todos os seus efeitos secundários descritos, de acordo com sua gravidade de modo a facilitar o registo e posterior notificação, no caso de surgir alguma RAM.

Ainda no âmbito da farmacovigilância, existe um ficheiro excel criado especificamente para o registo de RAMs que ocorram, de modo a ser mais fácil a posterior notificação ao SNF. Neste setor, completei esse excel com o caso de uma anafilaxia que ocorreu após a

toma de anfotericina B lipossómica e no caso de um eritema num membro, após administração de piperacilina + tazobactam. No excel, indiquei as iniciais e sexo dos utentes, a data de ocorrência, os respetivos medicamentos, os lotes, a descrição e gravidade das RAMs ocorridas e os respetivos serviços clínicos, tendo-se seguido a notificação dos mesmos por uma farmacêutica.

3.5 Farmacocinética (Monitorização)

A farmacocinética clínica possibilita o estudo e evolução no tempo das concentrações de fármaco no organismo, sendo usada no contexto da ULS da Cova Da Beira para determinar a dose de fármaco que é necessária administrar para atingir uma concentração adequada, num determinado local de ação, num indivíduo específico. Este controlo da terapêutica baseia-se na determinação sérica e analítica de fármacos e tem como objetivo a otimização da terapêutica farmacológica, com o máximo de eficácia e o mínimo de efeitos adversos possíveis. Esta tarefa encontra-se atribuída aos farmacêuticos do setor da dose unitária para a monitorização da vancomicina e dos aminoglicosídeos (5,9).

Para que seja realizado o estudo farmacocinético, o médico efetua um pedido de monitorização sérica do fármaco através do preenchimento de um impresso próprio dos SF do hospital ou por contacto direto com um farmacêutico. Para este efeito são recolhidos os dados necessários à monitorização, como a altura, o peso, a clearance, entre outros. Posteriormente, o médico requisita o doseamento sérico do fármaco ao laboratório de patologia clínica e aquando da chegada dos resultados os mesmos são interpretados segundo os critérios farmacocinéticos e farmacodinâmicos pelo programa informático Abbott Base Pharmacokinetic System. Neste programa, devem ser inseridos todos os dados recolhidos sobre o utente, e ainda, dados sobre a administração, tal como a dose, a duração e o tempo da administração e o número de vezes que foi feita a administração. Com base nestes dados, o programa permite determinar os parâmetros farmacocinéticos individuais do utente, possibilitando ao farmacêutico efetuar a proposta de um novo regime posológico, para que seja atingido o *steady state* do fármaco no organismo.

Sempre que é realizada uma monitorização, os valores do volume de distribuição, do intervalo de concentrações, do tempo de semivida, da *clearance* do fármaco, da *clearance* total, da concentração máxima (pico) e da concentração mínima (vale) são anotados num impresso próprio, juntamente com os dados pessoais do doente, a AUC (dose/clearance total) e com a justificação da alteração da dose. Por fim, o médico e, se

necessário o enfermeiro, são contactados para a transmissão dos resultados da monitorização e, se for o caso, para a realização de ajustes na prescrição.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de realizar algumas monitorizações farmacocinéticas, através da plataforma mencionada, e de preencher o impresso com os dados e as conclusões obtidas do melhor regime posológico para o utente.

3.6 Visitas médicas

No hospital, ocorrem semanalmente visitas médicas em diversos serviços clínicos, nas quais se reúnem diferentes profissionais de saúde, como médicos, enfermeiros, farmacêuticos, assistentes sociais, fisioterapeutas e psicólogos, com o objetivo de avaliar a progressão do doente e otimizar a terapêutica instituída.

Durante o estágio, tive oportunidade de participar na visita médica da unidade de AVC, na qual foi discutida a situação clínica de todos os doentes internados, foi revista a medicação em uso e foram avaliadas possíveis alterações terapêuticas. Além disso, tive ainda a oportunidade de acompanhar a visita médica da Medicina 2, focada maioritariamente na antibioterapia realizada pelos utentes, e ainda, a visita de Gastroenterologia, realizada à cabeceira do doente. Para preparar as visitas, reuni previamente a informação sobre a história clínica dos doentes internados à data, valores das análises realizadas e a medicação prescrita.

3.7 Informação do medicamento

A informação do medicamento tem como objetivo a passagem de conhecimento, de forma ativa ou passiva, promovendo o uso seguro, eficaz e económico de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos. O farmacêutico que recebe o pedido de informação deve clarificar a pergunta, de modo, a selecionar as fontes bibliográficas mais adequadas ao objetivo da consulta e dar a resposta mais precisa possível.

Na ULS da Cova da Beira, todas as consultas devem ser registadas num formulário informático de registo de informação. Este formulário inclui a identificação do consultante, a data da resposta, a questão colocada, o farmacêutico que deu a resposta, a resposta dada e as bases de dados consultadas para a pesquisa. Aquando da solicitação de informação, a pesquisa deve começar pela análise das perguntas já respondidas neste formulário, de modo a permitir respostas rápidas e melhorando continuamente a

qualidade da informação prestada. A pesquisa posterior e adicional deve ser feita em livros, arquivos do núcleo local de informação e outras fontes secundárias.

Sempre que possível, a informação deve ser transmitida por escrito para reduzir erros, no entanto, a resposta pode também ser fornecida oralmente, desde que seja clara, objetiva e devidamente documentada. O consultante deve ainda ser contactado posteriormente para verificar se é necessário mais alguma informação.

A informação do medicamento é também transmitida no hospital pela redação quadrimestral de Newsletters, com temas relevantes sobre a terapêutica medicamentosa e pela realização de panfletos e folhetos informativos que, como mencionado acima, são amplamente utilizados, especialmente no setor de ambulatório, onde há maior contacto direto com os utentes. Adicionalmente, durante o tempo que estive neste setor, foi-me possível atualizar uma tabela informativa de “Conversão de mL em gotas” dos colírios existentes nos SF, de modo a facilitar a administração destes nos diversos serviços clínicos, principalmente na pediatria onde as quantidades utilizadas são muito menores.

Análise SWOT

Forças

- A aplicação na prática do conhecimento aprofundado que o farmacêutico possui em farmacologia, permitindo o máximo de benefício para os utentes durante a sua hospitalização;
- Divisão dos SC pelos farmacêuticos do setor, possibilitando uma melhor ligação do farmacêutico ao serviço clínico e com os restantes profissionais de saúde do mesmo;

Fraquezas

- A dificuldade, em resolver/alertar os médicos para determinados erros de medicação, devido ao difícil contacto com os mesmos que tendem a estar sobrecarregados com o grande número de utentes que acompanham;
- Ser feita a reconciliação apenas no momento da admissão e não no momento da alta hospitalar;

Oportunidades

- A participação mais ativa do farmacêutico em equipas multidisciplinares, que permite proporcionar os melhores cuidados aos utentes;
- A intervenção farmacêutica focada no doente, que se verifica nas reconciliações terapêuticas, diminuindo os riscos associados à medicação;

Ameaças

- Dependência do sistema informático, que apesar de positivo pela automatização dos processos, pode causar grandes complicações no caso de alguma falha de energia ou de internet;
- Necessidade do farmacêutico ter de gerir situações de diversos utentes em simultâneo, o que pode aumentar a ocorrência de erros neste setor.

4. Farmacotecnia

O Setor da farmacotecnia na ULS da Cova da Beira está a cargo de duas farmacêuticas, uma farmacêutica residente e uma TSĐT. Este setor é constituído por três salas. Uma sala onde se encontram armazenados os citotóxicos injetáveis, respetivos soros de diluição, alguns medicamentos utilizados como pré-medicação e medicação de suporte para a quimioterapia e outros tratamentos orais incluídos no protocolo. Nesta sala encontram-se ainda duas câmaras (uma destinada à preparação de citotóxicos e outra destinada à preparação de manipulados estéreis). Uma segunda sala onde se realiza a preparação de manipulados não estéreis e por fim, uma terceira sala onde ocorre a reembalagem das formas farmacêuticas orais sólidas.

A preparação de medicamentos citotóxicos é realizada numa câmara de fluxo laminar vertical classe II, tipo B. A preparação nesta câmara de segurança biológica tem como objetivo garantir a qualidade da preparação, a proteção do manipulador e do ambiente. Esta contém dois filtros HEPA, um que filtra o ar que entra para a zona de trabalho e outro que filtra o ar que sai para o exterior. A preparação de medicamentos estéreis e de nutrição parentérica é realizada numa câmara de fluxo laminar horizontal, que garante apenas a proteção da preparação e não do manipulador, contendo apenas um filtro HEPA, que filtra somente o ar que entra na câmara. Ambas as câmaras são constituídas por dois compartimentos, uma antecâmara onde o manipulador se equipa e uma sala de preparação.

Ambas as câmaras são ligadas logo de manhã, pelo menos 30 minutos antes de iniciar qualquer preparação e é feito diariamente o registo da temperatura e da pressão das mesmas. Durante o meu estágio, fiquei responsável pelo registo da temperatura e da pressão de ambas as câmaras, não tendo detetado nenhuma anomalia. Aquando deste registo, é importante ter em atenção que a temperatura de ambas as câmaras deve encontrar-se abaixo dos 25°C, sendo que na câmara destinada à preparação de citotóxicos a pressão na antecâmara deve ser superior a 1 mmH₂O e na sala de preparação inferior a 0 mmH₂O. Na câmara destinada à preparação de medicamentos

estéreis e nutrição parentérica a pressão da antecâmara deve situar-se entre 1 e 2 mmH₂O e a da sala de preparação entre os 3 e os 4 mmH₂O (5, 10).

4.1 Preparação de medicamentos citotóxicos

Semanalmente, é emitida uma lista de todos os doentes que estão a realizar terapêutica que necessite de preparação por parte deste setor. No entanto, a preparação só é efetuada após o contacto por parte da enfermeira informando que já saíram os resultados das análises do doente e a prescrição do médico com base nos mesmos. Esta prescrição é posteriormente validada pelos farmacêuticos do serviço, tendo em consideração os dados do doente, o diagnóstico, o número e dia do ciclo da terapia e se a dose está correta.

Após a validação, é emitida uma ficha de produção em duplicado e o respetivo rótulo para cada medicamento é preparado. A ficha de produção contém dados relativamente ao doente, protocolo prescrito e periodicidade do mesmo, DCI e dose do medicamento a preparar, via de administração e volume de solvente a utilizar para a diluição do citotóxico. O rótulo contém a identificação do doente, do serviço onde se encontra, identificação de que o medicamento é citotóxico (informação realçada com marcador fluorescente), da sua dose e volume, via de administração, data, hora, condições de estabilidade e rubrica do farmacêutico que validou o protocolo. (5, 10).

De seguida, é reunido todo o material necessário, feito o registo no sistema informático dos respetivos lotes e colocado num tabuleiro metálico todo material necessário para o tratamento de cada doente, assim como os rótulos que serão colados em cada preparação. Tudo o que é colocado no transfer que comunica com o interior da câmara é desinfetado com álcool etílico a 70%. Durante o estágio, fiquei responsável por verificar nos registos onde é armazenada a informação dos doentes, a informação do ciclo e do dia feito anteriormente pelos mesmos e por reunir o material necessário em cada tabuleiro (5).

Enquanto é feita a preparação do material necessário, o manipulador deve entrar na câmara, lavar as mãos de acordo com o procedimento específico, vestir o seu equipamento de proteção individual (touca, máscara FFP2, dois pares de luvas e bata esterilizada) e dirigir-se para a sala de preparação. Na sala de preparação, o material necessário a todas as preparações de citotóxicos deve estar reunido. Antes de qualquer preparação, deve proceder-se à desinfecção da bancada de trabalho com álcool isopropílico a 70%. Após estar preparado, o manipulador retira o tabuleiro colocado no transfer para dentro da câmara e inicia a preparação. É importante que todo o “lixo citotóxico” seja colocado no saco vermelho e todos os cortantes que contenham citotóxicos sejam colocados num contentor rígido amarelo e, posteriormente, num saco

vermelho. Cada preparação realizada é embrulhada em papel de alumínio, com o respetivo rótulo, colocada no tabuleiro inserido no transfer e recebida pela pessoa fora da câmara (5).

No estágio, fiquei responsável por receber os tabuleiros com as preparações realizadas na câmara, confirmando sempre se o rótulo da preparação correspondia ao da ficha de preparação e colocando os respetivos pictogramas identificativos, como os de “citotóxico”, “irritante” ou “vesicante”. Por fim, colocava as preparações de cada doente, assim como uma das cópias da ficha de preparação, num saco transparente e num saco para contenção de derrames, colocando-o numa arca com termoacumuladores, específica para o transporte deste tipo de preparações. Após reunidas algumas preparações, um auxiliar vinha recolher a arca e levá-la para o hospital de dia para posterior administração pelos enfermeiros (5).

O fator tempo é sempre tido em conta neste tipo de preparação, sendo registada a hora da chamada confirmatória do tratamento pelo enfermeiro e a hora da distribuição dos citotóxicos num impresso próprio rubricado. No fim de cada dia, é calculado o número total de preparações, o tempo médio das mesmas e o número de preparações que excederam os 120 minutos até serem entregues. No final do mês, o número de preparações que excederam o tempo de entrega de 120 minutos, não pode ultrapassar 5% do número total de preparações mensais.

Eu estive responsável pelo preenchimento deste impresso, fazendo diariamente o cálculo do tempo de cada preparação e da média de todas as preparações, tendo em conta o seu número total. Após o preenchimento da folha, arquivava-a num dossiê próprio de modo a permitir que tudo ficasse acessível para ser consultado a qualquer momento, caso necessário.

4.2 Verificação dos cálculos do programa informático

O programa informático utilizado pelo hospital calcula a dose de fármaco citotóxico necessária para cada preparação, sendo necessário haver uma confirmação periódica dos cálculos realizados pelo mesmo. Para esta confirmação, é escolhido um doente que esteja no primeiro ciclo de tratamentos e efetuam-se todos os cálculos que são normalmente efetuados pelo sistema informático manualmente. Normalmente, esses cálculos consideram a área de superfície corporal do paciente, no entanto, em situações específicas, como no caso da carboplatina, são considerados o peso, a idade, o sexo e a creatinina do doente. No fim, os cálculos manuais são comparados com os realizados

pelo sistema informático. Durante o meu estágio, pude assistir e participar na realização destes cálculos confirmatórios.

4.3 Seguimento farmacoterapêutico

Também neste setor, à semelhança do mencionado no setor de ambulatório, é realizado o seguimento farmacoterapêutico dos doentes, sendo registado o medicamento citotóxico e respetiva dose, ciclo e dia do ciclo e data da realização. Este seguimento, permite contabilizar as doses já administradas de determinado fármaco, garantindo que não se atinjam doses tóxicas, especialmente dos fármacos que possuem doses cumulativas.

4.4 Derrame/acidente envolvendo citotóxicos

O kit destinado a ser utilizado no caso de derrame é constituído por equipamento de proteção individual (máscara FFP2, luvas, óculos de segurança, bata, touca, tapa sapatos), um contentor para colocar os objetos perfurantes, utensílios descartáveis que auxiliem na recolha do material, compressas, resguardos absorventes, pinças, soluções de cloreto de sódio, detergente alcalino, fita para demarcar a área do incidente, um saco do lixo de cor vermelha, o fluxograma com as respetivas indicações de utilização, e ainda, um formulário de registo de incidentes. Se for necessária a sua utilização, o material deve ser imediatamente repostado, de modo a voltar a ficar apto para nova utilização (10).

No hospital existem 4 kits de derrame de citotóxicos colocados estrategicamente nos sítios de passagem dos mesmos. Existe, deste modo, um kit no local de recessão dos citotóxicos, um no local onde são armazenados, um no local da preparação e um no local da administração (hospital de dia).

4.5 Preparação de formas farmacêuticas estéreis e nutrição parentérica

Quanto à preparação de formas farmacêuticas estéreis e nutrição parentérica, após a prescrição, o farmacêutico procede à sua validação, confirmando os dados do doente, a posologia e a composição da preparação a realizar.

No caso das soluções estéreis, cada preparação é acompanhada por uma ficha de produção, quanto às bolsas de nutrição parentérica as instruções de manipulação são facultadas pelo respetivo laboratório fornecedor. Todas as preparações são identificadas

com um rótulo contendo a identificação do doente, médico prescritor, posologia, dose, via de administração, lote, prazo de validade e condições de conservação (5).

As bolsas de nutrição parentérica são geralmente constituídas por três compartimentos, um com aminoácidos, um com glicose e um com lípidos, sendo sempre necessário verificar a compatibilidade entre estes compartimentos aquando da junção de aditivos. A preparação para entrar nesta câmara é igual à descrita anteriormente.

Enquanto estagiária, neste setor tive a oportunidade de preparar diariamente, sob supervisão, as bolsas de nutrição parentérica para o próprio dia, sendo que à sexta-feira eram também preparadas as bolsas necessárias para o fim de semana. O processo de elaboração destas bolsas começava com a reconstituição da glicose com a solução de aminoácidos, garantindo uma mistura homogénea. Posteriormente, adicionava 10 ml de oligoelementos através de uma seringa. Seguidamente, misturava a emulsão lipídica com o resto do conteúdo da bolsa e realizava uma nova homogeneização. Adicionalmente, fazia a reconstituição das vitaminas, com 5 ml de água de preparação de injetáveis e inseria-a na bolsa, também com o auxílio de uma seringa. Caso fosse necessário adicionar alanina-glutamina, esta era inserida no fim de todo o processo anterior, com nova homogeneização (5).

No que toca a soluções estéreis, assisti ainda à formulação de um colírio de atropina a 0.01% utilizado para travar casos de miopia com rápida evolução em crianças.

4.6 Controlo de qualidade

Relativamente ao controlo de qualidade cada preparação deverá ser inspecionada quanto à integridade física da sua embalagem, prazo de validade, ausência de partículas em suspensão e precipitação, separação de fases e, ainda, se o medicamento preparado corresponde ao prescrito e ao que consta no rótulo do mesmo.

Quanto ao controlo microbiológico de citotóxicos na câmara de fluxo laminar vertical, são realizados quatro métodos: controlo do produto, amostragem de superfície colhidas com zaragatoa, dedadas do manipulador em gelose de sangue e recolha de amostras de ar passivo (11). Relativamente ao controlo do produto, é enviado semanalmente para o serviço de patologia clínica uma solução não citotóxica, em duas seringas contendo cada uma 2,5 ml de cloreto de sódio 0,9% + 2,5 ml de água destilada para injetáveis, preparada mimetizando as condições de preparação/manipulação de citotóxicos. Quanto às amostras de superfície, estas são colhidas com duas zaragatoas quinzenalmente em locais diferentes da câmara, uma no centro e outra num local da periferia, sendo que

mensalmente se efetua ainda uma colheita com zaragatoa em locais alternados das paredes da sala limpa. Relativamente às dedadas do manipulador, são enviadas dedadas dos cinco dedos em placa, em meio de gelose de sangue, quinzenalmente. Por fim, são obtidas amostras do ar passivo em quatro placas com meio de gelose de sangue, duas na câmara quinzenalmente e duas num canto da sala limpa mensalmente (uma placa é deixada fechada para servir de controlo e outra é deixada aberta), sendo retiradas passado quatro horas. Todas estas amostras são seguidamente enviadas para o laboratório de patologia clínica, sendo o resultado posteriormente recebido por email.

No que toca à preparação de bolsas de nutrição parentérica na câmara de fluxo laminar horizontal, os procedimentos realizados são os mesmos, à exceção do controlo do produto, que nesta é realizado retirando uma alíquota de 5 ml de uma bolsa de nutrição parentérica e enviada para o laboratório, ficando a bolsa em quarentena até à chegada dos resultados. Somente após a confirmação de resultados negativos, a bolsa é libertada para o uso em doentes. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de observar a realização de todas as recolhas microbiológicas mencionadas.

4.7 Preparação de fórmulas farmacêuticas não estéreis (Manipulados)

A preparação de manipulados, na ULS Cova da Beira, é realizada numa sala pertencente ao setor da farmacotecnia específica para este efeito. Nesta sala, todo o material necessário está arrumado separadamente em armários identificados por cores: verde para “Uso Externo” e vermelho para “Uso Interno”, estando também todo o material identificado deste modo. Esta organização meticulosa é essencial para prevenir contaminações, estando as matérias-primas armazenadas separadas por potenciais incompatibilidades com as restantes matérias-primas existentes no armário.

Os manipulados podem ser pedidos para um doente específico pela dose unitária ou para um setor específico, como é o caso do ambulatório, que têm usualmente algum stock (por exemplo de nistatina), sendo o mesmo reabastecido semanalmente. Os medicamentos manipulados e as preparações farmacêuticas destinadas a fins de diagnóstico e/ou laboratorial devem ser pedidos até as 14h para serem preparados e entregues no próprio dia. Os pedidos feitos após esse horário são preparados no dia útil seguinte, salvo em casos de pedidos urgentes, onde a preparação é efetuada o mais rapidamente possível.

Após a prescrição, a validação é realizada pelo farmacêutico, que verifica as dosagens da substância ativa e as possíveis interações existentes. Seguidamente, o TSDT procede à preparação propriamente dita, começando por verificar a limpeza da área de trabalho,

confirmar se as balanças estão devidamente calibradas, verificar se tem todas as matérias-primas necessárias, confirmando os respectivos prazos de validade, e imprimindo a ficha de preparação do manipulado.

Inicialmente, todas as matérias-primas necessárias são colocadas na mesa de trabalho e pesadas. A preparação segue os passos descritos na ficha até à sua conclusão. No fim, as características organolépticas da preparação são verificadas e, no caso de soluções orais ou otológicas, o ph é medido através de uma tira de ph e registado num ficheiro excel. Após a conclusão, a preparação deve ser devidamente embalada e rotulada. O rótulo deve incluir informação sobre a forma farmacêutica, nome genérico, dosagem, quantidade, composição, via de administração, posologia, data de preparação e data de validade atribuída, nº do lote e o pictograma mais adequado (verde, amarelo ou vermelho, conforme a dose e respetiva toxicidade). Se necessário, uma etiqueta adicional pode indicar “Uso externo” em fundo vermelho ou “Guardar no frigorífico”. É necessário ter sempre em atenção que a validade atribuída ao manipulado nunca pode exceder a da matéria-prima.

O farmacêutico é responsável por supervisionar e validar todos os aspetos da preparação, incluindo a verificação das matérias-primas, dos cálculos realizados, da esterilização dos recipientes, dos ensaios de verificação e do modo de armazenamento, assegurando que a preparação final se encontra em conformidade com as especificações.

Em termos de controlo microbiológico são enviadas mensalmente 3 amostras de manipulados para a empresa *Labfit*®, para serem avaliados microbiologicamente, tentando sempre variar as amostras enviadas em relação ao mês anterior.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de realizar diversos manipulados como: manipulado de cafeína anidra, pomada de betametasona a 0.06%, solução alcoólica de azul de bromotimol 4%, manipulado de nistatina, solução de prednisolona, xarope de hidrato de cloral a 10%, solução aquosa de iodo a 5% e solução oral de sacarose 24% (m/v).

4.8 Normas para a reembalagem de medicamentos orais sólidos

Os Serviços Farmacêuticos efetuam a reembalagem de medicamentos orais sólidos destinados ao sistema de distribuição individual diária em dose unitária. Esta prática é essencial para os medicamentos orais sólidos que não se apresentem comercializados pela indústria nas doses prescritas e para os medicamentos orais sólidos fornecidos pela

indústria farmacêutica em embalagens múltiplas, sendo necessário reembalá-los individualmente. Aquando da reembalagem, é crucial garantir que os recipientes utilizados protegem o conteúdo da luz, ar, da deterioração mecânica e que são estanques.

A reembalagem é feita numa sala apenas com essa finalidade, que apresenta uma área de fracionamento e desblisteramento; e uma área de reembalados conferidos e não conferidos. A reembalagem pode ser realizada numa máquina automática de reembalagem (LITREA), numa máquina semi-automática de reembalagem (MSAR) ou manualmente.

A LITREA é utilizada para comprimidos inteiros e cápsulas de substâncias ativas não citotóxicas e para formas orais sólidas fracionadas. Neste último caso, a cada uma das frações é adicionado um pictograma identificativo do tipo de fração (meio, terço ou quarto) e pintado de uma das cores do semáforo (verde, amarelo e vermelho) consoante a dosagem. A MSAR é utilizada para comprimidos fotossensíveis (inteiros, meios, terços ou quartos) e ainda comprimidos e cápsulas de medicamentos citotóxicos. Nenhuma destas máquinas efetua a reembalagem de medicamentos termolábeis. A reembalagem manual é utilizada apenas para medicamentos efervescentes.

Após a reembalagem por parte do TSDT, as mangas são colocadas na parte dos não conferidos até à posterior validação por parte de um farmacêutico. A validação é feita verificando se o rótulo menciona a substância ativa, a forma farmacêutica, o laboratório, a dosagem, o lote e a validade do medicamento de origem, o novo lote e a validade do medicamento reembalado (normalmente de 6 meses), e ainda, se a manga se encontra nas condições adequadas. Após a validação, são coladas as cartonagens dos medicamentos reembalados numa folha de registos fornecida pela própria máquina, sendo esta arquivada (5).

Durante o tempo que estive neste setor, tive oportunidade de ajudar na parte da reembalagem, de modo a entender o funcionamento dos equipamentos mencionadas acima. Fiz também a validação das mangas, tendo detetado inconformidades no lote de 2 mangas, que foram posteriormente reembaladas tendo sido inserindo o lote correto.

4.9 Testes cutâneos por picada e intradérmicos de medicamentos perianestésicos

Durante o período que passei na área da farmacotecnia, surgiu o caso de um doente que não chegou a ser operado devido à ocorrência de uma reação alérgica, no bloco operatório, a um dos anestésicos administrados antes da operação. Deste modo, dada a

urgência em identificar o agente responsável pela reação, o serviço de imunoalergologia solicitou a colaboração da farmácia na elaboração de diversas preparações de testes cutâneos por picada e intradérmicos de medicamentos perianestésicos. Esses testes tinham como objetivo determinar o anestésico específico que havia desencadeado a reação alérgica e, assim, evitar sua utilização em futuras sedações, essenciais para a realização da cirurgia do doente. Eu tive a oportunidade de presenciar a realização de todos os cálculos necessários, assim como de estar presente durante o processo de preparação dos testes cutâneos e intradérmicos.

Análise SWOT

Forças

- Equipa bem organizada entre si e com prioridades de preparação bem estabelecidas.

Fraquezas

- Área que inicialmente requer bastante tempo de formação, pela exigência de algumas preparações realizadas, levando a que haja uma menor rotação da equipa neste setor e, conseqüentemente, menos elementos capazes de efetuar as diversas preparações;

Oportunidades

- Área onde o farmacêutico está em constante aprendizagem, pelo aparecimento regular de novos fármacos direcionados para oncologia;

Ameaças

- Elevado volume de trabalho, muito concentrado em certos momentos, o que pode levar a alguns erros.

5. Setor de aquisição e logística

O setor de aquisição e logística trata-se de um grande setor dos serviços farmacêuticos, responsável pela distribuição eficiente dos bens necessários, tanto aos restantes setores dos serviços farmacêuticos, como também aos outros serviços clínicos (SC) do hospital. Encontram-se associados a este setor, um farmacêutico, uma farmacêutica residente, alguns TSDT, assistentes operacionais (AO) e ainda administrativos responsáveis pelo serviço de logística hospitalar.

5.1 Seleção de medicamentos e produtos de saúde

A seleção de medicamentos e produtos de saúde para o hospital trata-se de um processo contínuo, dinâmico, multidisciplinar e participativo, que tem como objetivo decidir quais os medicamentos e produtos de saúde que são essenciais numa determinada instituição. Esta seleção deve ter sempre por base o Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento (FHNM) e as necessidades terapêuticas dos doentes do hospital, devendo ser realizada segundo as orientações da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), responsável pela elaboração do Guia Farmacoterapêutico (GFT) do hospital, que lista os medicamentos e produtos de saúde que estão disponíveis para prescrição e uso no hospital, com base em critérios de custo, eficácia e segurança (5, 12).

Durante o meu estágio neste setor, tive oportunidade de avaliar os pedidos de medicamentos sujeitos a aprovação, caso a caso, preenchendo os impressos de justificação individual de cada uma, para que os mesmos pudessem ser avaliados na reunião semanal da CFT, que decorre todas as quartas-feiras. Neste impresso consta informações como o nome do utente, número do processo, médico solicitante e respetivo número mecanográfico, substância ativa, esquema de tratamento, duração do tratamento, indicação terapêutica, e ainda, a história clínica do utente e os tratamentos realizados previamente. É também colocado o parecer farmacêutico relativamente ao pedido, sendo avaliado se a indicação terapêutica mencionada consta no RCM e no FHNM. Por fim, confirma-se se o medicamento em causa apresenta um Relatório de Avaliação de Financiamento Público (RAFP), de modo a perceber se essa indicação se encontra financiada em Portugal. Eu tive a oportunidade de avaliar pedidos de utilização caso a caso de fármacos como o dupilumab, durvalumab, rituximab, ofatumumab, entre outros.

Além da avaliação dos pedidos individuais, a CFT também avalia os casos de medicamentos e produtos de saúde a introduzir no GFT, sendo nestes casos preenchida uma ficha de solicitação à CFT, no qual consta a substância ativa em causa, a dosagem, a forma farmacêutica, a apresentação, a via de administração, a posologia, as indicações terapêuticas, o custo por dose, a justificação do pedido e a bibliografia de suporte. Após este pedido e a posterior avaliação por parte da CFT, o pedido pode ser recusado, aprovado com restrições ou aprovado para uso geral. Durante o meu estágio, realizei o estudo dos dados apresentados e recolhi mais informação de suporte para posterior avaliação pela CFT do pedido de introdução do andexanet alfa no GFT do hospital.

5.2 Aquisição de medicamentos e produtos de saúde

Enquanto estive neste setor, aprendi que uma gestão eficaz de stocks é essencial para garantir a disponibilidade adequada de medicamentos e produtos de saúde, sendo necessário ter em conta diversas metodologias de gestão de stocks. Deste modo, é necessária a avaliação de tendências com base na média de consumo mensal e diário, a atualização e avaliação de forma contínua dos indicadores de gestão (ponto de encomenda, stock máximo e stock de segurança) e a elaboração de estimativas de consumo, podendo os medicamentos e produtos de saúde apresentar um consumo regular ou irregular. Para produtos com consumo irregular, há uma pasta partilhada onde são sinalizados aumentos exponenciais no ritmo de consumo, permitindo uma resposta rápida.

A análise ABC é essencial para a aquisição de medicamentos e consiste num método de classificação que separa os artigos em grupos com características semelhantes, principalmente, em função do seu valor económico e histórico de consumo, de modo a identificar os artigos com maior impacto financeiro numa instituição. Essa análise divide os artigos em três classes, sendo considerados de Classe A um pequeno número de artigos, cerca de 20%, mas que representam cerca de 80% do valor económico em stock; De Classe B um número de artigos intermédio, cerca de 30%, que representam cerca de 15% do valor económico em stock e a Classe C cerca de 50% dos artigos, mas que representa apenas 5% do valor total do stock. Esta análise, permite melhorar a gestão apropriada de cada grupo, evidenciando quais os artigos que requerem uma maior atenção no processo de gestão (13).

O processo de aquisição na ULS da Cova da Beira é totalmente informatizado e é realizado no software SGICM. O farmacêutico deste setor encontra-se responsável pela verificação diária dos pontos de encomenda, de modo a perceber quais os produtos que se encontram abaixo do nível estipulado e realizar os pedidos de compra correspondentes. Posteriormente, os serviços de logística hospitalar procedem à análise dos pedidos de compra e emitem a nota de encomenda (NE).

5.3 Autorização de Utilização Especial (AUE)

O pedido de Autorização de Utilização Especial é realizado quando um determinado medicamento necessário para o tratamento de um doente não possui Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Deste modo, é possível pedir 3 tipos de AUE:

- AUE por lote, no caso da utilização de lotes específicos de medicamentos que se encontrem em rutura de fornecimento e para os quais não existe alternativa terapêutica;
- AUE para um doente específico, no qual se realiza o preenchimento no portal do Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde (SIATS);
- AUE para medicamentos sem autorização ou registos válidos em Portugal (SAR) (14).

5.4 Receção e conferência

A receção trata-se do ato de conferência e verificação quantitativa e qualitativa dos medicamentos, produtos de saúde e dispositivos médicos que chegam ao hospital após serem adquiridos pelo serviço de logística hospitalar e da sua conformidade com a nota de encomenda.

Na ULS da Cova da Beira, quando uma transportadora chega ao hospital, os medicamentos são rececionados pelo centro de logística hospitalar. Seguidamente, nos serviços farmacêuticos, um TSDT fica responsável por dar entrada dos mesmos, verificando sempre as condições em que se encontram as embalagens.

Existem duas maneiras de dar entrada dos medicamentos e produtos de saúde, por leitura ótica com ligação à plataforma informática MVO (sistema de verificação de medicamentos) e a entrada manual. No caso de medicamentos com código QR, é feita a leitura ótica do mesmo, a designada entrada por MVO, que se trata de um sistema de verificação, que permite evitar a entrada de medicamentos falsificados, garantido a sua integridade e autenticidade. Para dar entrada deste modo, é, primeiramente, inserido no sistema informático o número da respetiva fatura e o número da nota de encomenda, assim como a sua data. Em seguida, é feita a leitura do código QR em cada uma das embalagens. Por fim, é confirmado se a quantidade de embalagens recebida corresponde aquela que foi encomendada, sendo sempre impresso e arquivado o documento comprovativo.

No caso de medicamentos que não possuam código QR, como é o caso de pensos, soros, leites, suplementos, medicamentos de AUE, entre outros, a entrada é feita de modo manual, sendo sempre registado o lote, a quantidade recebida e a validade no sistema informático.

No que toca às validades, estas são registadas num ficheiro específico e caso seja detetado algum medicamento com validade inferior a 6 meses, o farmacêutico do setor avalia se o medicamento deve ser mantido ou não.

A ordem pela qual é dada entrada dos medicamentos depende do tipo de medicamento. Os medicamentos citotóxicos são sempre rececionados de forma separada dos restantes medicamentos e é verificado se há quebras ou danos nas embalagens. Já os medicamentos de frio são rececionados por último, sendo colocados durante o tempo de espera num frigorífico localizado no cais de entrada, de modo a estarem expostos o mínimo de tempo possível à temperatura ambiente. No caso dos medicamentos hemoderivados, estes necessitam de se fazer acompanhar dos boletins de análise e dos certificados de libertação emitidos pelo INFARMED quando são recebidos, sendo estes documentos posteriormente arquivados juntamente com a fatura (5).

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de ajudar na receção das encomendas com a devida supervisão.

5.5 Armazenamento

Após a receção dos produtos, estes são levados para o armazém central, o armazém 10. No entanto, existem algumas exceções como é o caso dos medicamentos da hepatite C, que são automaticamente armazenados no armazém 12 (ambulatório), onde são dispensados diretamente aos utentes, as matérias-primas que são armazenadas diretamente no laboratório, os injetáveis de grande volume que são armazenados no armazém 120, os produtos inflamáveis que ficam armazenados numa sala específica e os citotóxicos e alimentação entérica e parentérica que são armazenados na sala da farmacotecnia.

O armazém 10 é constituído por duas câmaras frigoríficas, um cofre onde ficam guardados os estupefacientes e psicotrópicos, um armário onde são guardadas exclusivamente as benzodiazepinas e outros armários para os restantes produtos.

A organização dos produtos nos locais mencionados acima é feita por ordem alfabética da DCI e por ordem crescente de dosagem. Para evitar erros na seleção dos medicamentos, são utilizados códigos de cores para a sua diferenciação. Deste modo, as doses mais baixas são identificadas com a cor verde, as doses intermédias com cor amarela e as doses mais altas com cor vermelha. Além disso, são usados outros símbolos de alerta, como o sinal de perigo para medicamentos perigosos para o utente, o sinal STOP nas embalagens idênticas e letras maiúsculas para a identificação de fármacos “Look-Alike Sound-Alike” (LASA) (12, 15).

A arrumação dos produtos deve ainda seguir o princípio *First-Expired First-Out*, que assegura que os que possuem um prazo de validade mais curto sejam colocados na frente, de modo a que sejam os primeiros a ser utilizados (12).

Durante meu estágio, tive a oportunidade de passar dois dias no armazém, onde me foi explicado todo o funcionamento do mesmo, assim como o seu modo de organização.

5.6 Distribuição

A distribuição de medicamentos e produtos de saúde, realizada no hospital, está a cargo dos farmacêuticos hospitalares e tem como objetivo garantir o cumprimento da prescrição e a correta administração, através de um processo eficiente e seguro para os utentes (5).

A distribuição é efetuada para os restantes SC a partir do armazém central, podendo ser por: distribuição tradicional ou clássica, distribuição por reposição de stocks nivelados, e ainda, reposição por sistemas de distribuição semiautomáticos (12).

- Distribuição tradicional ou clássica

Na ULS da Cova da Beira, os serviços clínicos têm dias específicos para realizar os seus pedidos aos serviços farmacêuticos, sendo que se o pedido for realizado até as 14h é entregue ainda no próprio dia, caso contrário é entregue no dia útil seguinte. Excetuam-se os pedidos urgentes, que devem ser preparados o mais rapidamente possível, independentemente da hora a que tenha sido feito o pedido.

No dia da semana determinado, o serviço clínico envia o seu pedido aos serviços farmacêuticos, gerando uma lista dos produtos necessários e suas quantidades. Esses produtos são recolhidos por um TSdT e posteriormente levados pelo Assistente Operacional (AO) ao respetivo serviço.

Em casos de rutura do stock de algum produto solicitado, é colocada na ficha impressa do pedido um autocolante vermelho com essa indicação.

Durante meu estágio, tive a oportunidade de ajudar a realizar os pedidos de diversos serviços clínicos, nos dias em que estive no armazém.

- Distribuição por reposição de stocks nivelados

A distribuição por reposição de stocks nivelados pode ser feita através do uso de carros de troca, utilizados na unidade de AVC, unidade de cuidados intensivos, urgência pediátrica, urgência obstétrica, viatura médica de emergência e reanimação, neonatologia e unidade de cirurgia de ambulatório. A maioria destes serviços têm apenas

1 carro que se encontra nos SC e quando necessita de ser reabastecido fica apenas o tempo necessário nos SF, sendo depois levado novamente pelo AO.

Apenas 2 serviços têm a necessidade de ter dois carros de troca, sendo estes a unidade de AVC e a Urgência. Nestes, existe um carro que se encontra nos SC e outro nos SF preparado para a troca quando necessário.

Outro modo de reposição por stocks nivelados é a verificação dos stocks existentes em cada serviço. Neste tipo de reposição, o TSDT desloca-se até à sala do SC onde se encontra a medicação e efetua a contagem dos medicamentos em cada gaveta. Nestas gavetas está registado o stock que deve constar na mesma e um código de barras. Se o stock for inferior ao mencionado na gaveta, deve ser lido o código de barras com o PDA, registando o número de unidades presentes na gaveta. O sistema calcula automaticamente a quantidade necessária para voltar a atingir o nível correto de stock. Após terminar este processo em todas as gavetas, é emitido um pedido através do PDA, permitindo ao TSDT reunir tudo o que estava em falta e realizar reposição no serviço. Acompanhei este processo no serviço de urgência.

- Sistemas de distribuição semiautomática: Pyxis™

Os TSDT do armazém central são responsáveis pela reposição dos medicamentos armazenados nos Pyxis™ da urgência geral, urgência pediátrica, bloco operatório e unidade de cuidados agudos diferenciados (UCAD), exceto estupefacientes.

Antes da reposição, é retirada uma listagem do sistema informático dos Pyxis™, que indica qual o stock de cada produto e o seu stock máximo, permitindo ao técnico responsável por essa função saber qual a quantidade necessária à reposição.

Ao chegar ao SC, o TSDT apenas necessita de fazer login no Pyxis™, selecionar a opção “reposição de stock” e os produtos que irá repor. Assim que começa a reposição, para cada produto, abre a gaveta correspondente e aparece no ecrã o número de unidades presentes. Este deve ser confirmado e as unidades necessárias são adicionadas para atingir o stock máximo. Após a reposição, o número do ecrã é atualizado e o processo é repetido para todos os produtos selecionados.

Para além desta reposição semanal, de 3 em 3 meses é realizada ainda uma contagem de stock de todos os produtos que se encontram armazenados nos Pyxis™ dos serviços clínicos, de modo a perceber se essas quantidades se encontram de acordo com o stock que consta no sistema informático.

Nos Pyxis™, assim como nos restantes produtos armazenados, é necessário ter em atenção os prazos de validade. Assim, todos os meses é retirada uma lista dos produtos

cuja validade esteja a acabar, de modo que o farmacêutico do serviço de logística possa avaliar se os mesmos devem ser trocados do serviço onde se encontram para outro onde sejam utilizados antes da sua validade terminar.

Eu tive oportunidade de ajudar na reposição dos Pyxis™ dos SC que ocorre semanalmente.

5.7 Circuitos especiais

A cargo do setor de aquisição e logística encontram-se também os circuitos especiais, nomeadamente os estupefacientes e psicotrópicos, que requerem uma maior precaução e vigilância no seu armazenamento, sendo armazenados num cofre de dupla fechadura como acontece nos SF ou no Pyxis™, em alguns SC (12).

A reposição e a verificação de stocks e validades dos estupefacientes e psicotrópicos nos Pyxis™ dos SC são realizados por um farmacêutico, ocorrendo semanalmente ou consoante as necessidades dos serviços. Durante meu estágio, participei na reposição e na verificação das validades na urgência, urgência pediátrica e na UCI.

De 3 em 3 meses é gerada uma lista das quantidades que devem constar de cada estupefaciente e psicotrópico por serviço, para posterior confirmação. Aqui tive oportunidade de ajudar na verificação na maioria dos serviços.

Também os medicamentos hemoderivados utilizados nos doentes em regime de internamento (tratamentos não calendarizados) estão sob a responsabilidade do setor de aquisição e logística, seguindo o mesmo procedimento do setor de ambulatório. Neste assunto apenas pude observar o preenchimento do impresso de requisição pelo farmacêutico do setor.

5.8 Prazos de validade e controlo de stocks

Mensalmente, os TSDT retiram uma listagem dos medicamentos com a validade a terminar num prazo de 4 meses, confirmando fisicamente se esses produtos se situam em algum dos armazéns. Posteriormente, os medicamentos identificados são notificados ao farmacêutico do setor da logística, que analisa as suas saídas nos últimos meses, de modo a prever quais ainda deverão ser utilizados antes do fim do prazo de validade. Se não for expectável que determinado medicamento ainda seja utilizado até ao fim da validade deve tentar sensibilizar-se os serviços clínicos para o seu uso no caso de necessidade de algum doente. Se isto não for possível, tenta fazer-se a devolução ou troca

do mesmo junto do fornecedor. A devolução ou troca normalmente só se justifica no caso de medicamentos ou produtos de saúde da classe A ou B, se se tratar de um medicamento de classe C quando a sua validade terminar será mandado para abate.

No fim de cada mês, os artigos cuja validade expirou são transferidos para o armazém da quarentena (armazém 18), aguardando aqui instruções para devolução ou abate.

Ainda relativamente ao controlo de stocks, são feitas contagens semanais às terças, quartas e sextas dos produtos armazenados no armazém central e às sextas do armazém onde se encontram os produtos de grandes volumes e desinfetantes. No caso dos produtos termolábeis, guardados nas camaras frigoríficas, são feitas contagens duas vezes por mês. Estas contagens têm como objetivo identificar alguma diferença de stock que possa existir relativamente ao indicado no sistema informático, de modo a proceder à sua correção.

5.9 Recolha de lotes ordenada pelo INFARMED ou Produtores/ Distribuidores

A recolha de lotes de medicamentos é a ação de recolha de um ou mais lotes de medicamentos dentro da instituição hospitalar, que seja ordenada pela entidade regulamentar, fornecedores ou entidades distribuidoras e o seu tratamento conforme as indicações transmitidas.

Após ser recebido o pedido de recolha, este deve ser reencaminhado o mais rapidamente possível para o farmacêutico do Serviço de Logística, que deve verificar informaticamente se o respetivo lote deu entrada nos SF. Se não tiver dado entrada, o documento com a ordem de recolha deve ser impresso, assinado e arquivado. Se deu entrada, deve-se proceder à sua localização, recolha e transferência física e informática para o armazém da quarentena (armazém 18).

Seguidamente, é elaborada uma listagem com as respetivas quantidades por lote e é combinado com o laboratório o melhor modo de realizar a devolução e a melhor maneira de compensar o hospital. Essa compensação pode passar por uma nota de crédito ou pelo envio de um novo lote de medicamentos em substituição do recolhido.

Análise SWOT

Forças

- Setor de grande importância nos serviços farmacêuticos e na instituição estando na base de todo o circuito do medicamento no hospital;

Fraquezas

- Setor menos dinâmico, uma vez que existem diversas atividades que são realizadas pelo farmacêutico e nas quais é bastante complexo o estagiário participar;

Oportunidades

- Maior rentabilização dos recursos monetários do hospitalar através de uma correta gestão do medicamento;
- Aquisição de conhecimento prático na área da gestão;

Ameaças

- Ruptura de stocks que põe em causa o esforço desenvolvido neste setor;
- Conhecimento transmitido pelas instituições de ensino muito limitado no que toca à componente da gestão do medicamento, o que dificulta bastante o processo de integração neste setor.

6. Setor dos ensaios clínicos

Na ULS Cova da Beira existe uma sala destinada exclusivamente aos ensaios clínicos, que contém 3 armários. Um para armazenar a medicação destinada aos ensaios, outro para os frascos que ainda contém medicação e são devolvidos pelos utentes, e um terceiro para toda a documentação necessária aos ensaios, que tem de ser guardada durante 15 anos. Estão afetos aos ensaios clínicos 6 farmacêuticos, realizando as tarefas de forma rotativa.

No início de um ensaio, ocorre sempre uma reunião inaugural com o promotor, onde são explicados os recursos necessários para realizar o ensaio e é debatida a exequibilidade do mesmo. Após a reunião, a medicação do ensaio é recebida nos serviços farmacêuticos, sendo rececionada por um dos farmacêuticos afetos a esta área e registada numa plataforma online própria. A medicação vem acompanhada por um *logger* de temperatura, para garantir que não foi exposta a temperaturas inapropriadas. Quando armazenada, a medicação também é acompanhada por um controlo de temperatura.

Durante o ensaio, a medicação é dispensada por um farmacêutico a um membro da equipa de enfermagem responsável pela entrega ao utente. Após o tempo previsto, a medicação que não é tomada, é devolvida aos SF para ser efetuado o cálculo da adesão terapêutica do doente, que também é registado na plataforma online.

A maioria dos ensaios realizados na ULS da Cova da Beira são de fase 3 e todos os doentes são randomizados. Deste modo, nem o farmacêutico nem o investigador sabem se o que está a ser dado ao utente se trata de um medicamento ou placebo.

Durante o período de estágio foi-nos explicado que estavam a decorrer 4 ensaios clínicos de 2 medicamentos diferentes:

- Fineheart - onde é usada a finerenona com indicação terapêutica para ICC maior ou igual a 40%;
- Librexia vs apixabano ou vs placebo - onde é usado o milvexiam para uma das seguintes 3 indicações: fibrilação auricular, síndrome coronária aguda e AVC isquémico ou alto risco de AIT.

Análise SWOT

Forças

- Um número considerável de farmacêuticos ligados a este setor o que permite uma maior entreaajuda e divisão de tarefas;
- Registo de todas as atividades do seguimento dos doentes numa plataforma online especifica para que tudo fique registado;

Fraquezas

- Farmacêuticos ligados a este setor participam também noutros setores diariamente, o que faz com que haja uma acumulação de tarefas, que por vezes se torna difícil de conciliar;

Oportunidades

- A descoberta de novas opções terapêuticas mais eficazes do que as atualmente existentes;
- Farmacêutico integrado em equipas multidisciplinares com todos os elementos a trabalhar em conjunto para o maior benefício do doente;

Ameaças

- Grande dependência da plataforma online utilizada tanto para dar entrada dos medicamentos dos ensaios clínicos, como para cálculos de *compliance*, entre outras atividades. Deste modo, qualquer falha na plataforma, dificulta bastante o trabalho dos farmacêuticos deste setor.

7. Sessões clínicas

Na ULS da Cova da Beira decorrem semanalmente às quintas-feiras sessões clínicas sobre inúmeros temas de interesse comum a todos profissionais de saúde que trabalham no hospital. Foi-me possível estar presente em 5 destas sessões:

- No dia 8 de fevereiro, assisti à sessão sobre a doença “pneumocócica invasiva”, na qual foram expostos aspetos sobre a fisiopatologia, epidemiologia e tratamento da mesma. Nesta foi feito um apelo à vacinação, uma vez que se trata de uma das principais formas de prevenção desta doença.
- No dia 15 de fevereiro, assisti a uma sessão sobre a “abordagem multidisciplinar na anafilaxia”, no qual foi feita uma apresentação sobre a problemática das reações anafiláticas e o seu tratamento mais correto, tendo sido sugerida inclusivamente como ideia a adotar no futuro a criação de uma via verde de anafilaxia.
- No dia 22 de fevereiro, assisti a uma sessão sobre a “preparação para a auditoria de acreditação pela *Joint Commission International (JCI)* – Serviço de Gestão de qualidade”, na qual foram lembradas diversas atitudes que é importante ter em consideração para manter a qualidade dos procedimentos realizados. Foi ainda feita uma apresentação sobre o plano de cuidados do hospital, os medicamentos de alta vigilância, a importância do preenchimento do consentimento informado pelos utentes e ainda sobre os objetivos e indicadores de qualidade da segurança do doente.
- No dia 7 de março, assisti à sessão sobre “Fármacos da moda para emagrecer: para a diabetes ou para ambas as indicações” na qual foram apresentados os fármacos utilizados usualmente para a diabetes, que originam uma elevada perda de peso e que têm sido usados também recentemente para esse fim. Foi feito ainda um apelo para que haja uma maior consciência na prescrição deste tipo de fármacos, nunca devendo ser prescritos para patologias como a diabetes, quando se está perante uma situação de obesidade, uma vez que as participações de ambas as patologias são bastante diferentes e que se tratam medicamentos frequentemente em rotura de stock.
- Por fim, no dia 14 de março, assisti a uma sessão sobre a “Carta microbiológica de 2023”. Nesta foi feito o apelo à prescrição consciente de antibióticos, numa tentativa de minimizar as resistências, alertando para a importância dos testes de sensibilidade a antibióticos e para a necessidade de gerir muito bem a terapia empírica, de modo a não piorar os valores de resistências já atingidos.

8. Conclusão

Durante o estágio de 2 meses que realizei nos SF da ULS Cova Da Beira foi-me dada a possibilidade, não só de colocar em prática diversos conhecimentos teóricos que adquiri durante os 5 anos de curso, como também de adquirir muitos outros através da observação e execução diária de diversas tarefas.

Considero que se tratou, deste modo, de uma experiência bastante enriquecedora, uma vez que devido à passagem por todos os setores da farmácia hospitalar, consegui obter uma ideia geral das atividades realizadas nesta área, assim como do papel do farmacêutico hospitalar nas mesmas.

9. Referências Bibliográficas

- 1.Ministério da Saúde, “Decreto-Lei n.º 44204, de 22 de fevereiro”, Diário da República, 1962.
- 2.Farmácia Hospitalar. Ordem Dos Farmacêuticos [Internet]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>
- 3.Sabater Hernández, D., Milena, M., Castro, S., José, M., & Dáder, F. (2014). MÉTODO DÁDER MANUAL DE SEGUIMENTO Terceira Edição (Versão em português). [Internet] Disponível em: <https://www.unifal-mg.edu.br/gpaf/wp-content/uploads/sites/74/2018/09/Guia-dader-interior-brasil-v4 .pdf>
- 4.Ministério da Saúde, “Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 30 de outubro”, Diário da República, 2000.
- 5.Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Farmácia Hospitalar.
- 6.Ordem dos Farmacêuticos. CIM. Reconciliação da medicação: um conceito aplicado ao Hospital [Internet]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.106_reconciliacao_da_medicao_um_conceito_aplicado_ao_hospital_consulta_farmaceutica_de_revisao_de_medicao_9863584205a12ec698cec5.pdf

7. Afonso, A., Henrique, F., & George, M. [Internet] (2016). Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/10/reconciliacao-da-medicacao.pdf>
8. INFARMED I.P. Farmacovigilância [Internet]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia
9. Mirco, A., Helena, M., Martins, F., Rodrigues, M., Paula, M., Duarte, M., Teresa, M., Pereira, A., Lina, R., Revisão, P., Rijo, J., & Martins, O. (2021). Boas Práticas em Farmacocinética Clínica Autores Amílcar Falcão [Internet]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boas_praticas_farmacocinetic_a_clinica_11500176166c2cd4fcf3_1_131162354765d729a461222.pdf
10. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Preparação de Citotóxicos. 2013
11. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. 1999
12. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar - Capítulo D. 2021
13. Simonetti, VM, Novaes ML, Gonçalves AA. Seleção de Medicamentos, Classificação ABC e Redução do Nível dos Estoques da Farmácia Hospitalar [Internet]. XXVII Encontro Nacional de Engenharia de Produção. Foz do Iguaçu: Associação Brasileira de Engenharia de Produção, 2007. Disponível em: http://www.abepro.org.br/biblioteca/ENEGEP2007_TR570428_9381.pdf
14. INFARMED. Autorização de Utilização Excepcional (AUE) [Internet]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/autorizacao_de_utilizacao_especial
15. DGS. Norma 020/2014. Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes [Internet]. Disponível em: https://www.spp.pt/UserFiles/file/EVIDENCIAS%20EM%20PEDIATRIA/1.NORMA020_2014_ACT.DEZ2015.pdf

Capítulo 3 – Experiência profissionalizante na vertente de farmácia comunitária

1. Introdução

Em Portugal, verificou-se ao longo dos anos uma notável evolução no papel do farmacêutico na farmácia comunitária. A atividade do mesmo deixou de se focar exclusivamente no medicamento para passar a centrar-se na população em geral e no cidadão em particular. Deste modo, o seu papel na saúde pública tem vindo a tornar-se cada vez mais importante, estando o farmacêutico comunitário envolvido em diversas atividades como a gestão e otimização da terapêutica, a promoção do autocuidado e a orientação na utilização de medicamentos, a identificação de pessoas de risco, a revisão da medicação, a deteção precoce de diversas doenças e a promoção de estilos de vida mais saudáveis (1).

O presente relatório descreve as atividades realizadas durante o meu estágio curricular na vertente de Farmácia Comunitária no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Farmácia Moderna, em Aveiro, no período de 1 de abril a 24 de junho.

2. Caracterização da Farmácia Moderna

2.1 Localização da farmácia

A Farmácia Moderna (FM) localiza-se na Rua dos Combatentes da Grande Guerra no distrito de Aveiro, perto do centro histórico da cidade. Devido ao facto de se encontrar perto de diversos pontos turísticos de passagem obrigatória, a quem visita a cidade, muitos dos utentes que frequentam a farmácia são turistas, o que dificulta o seu seguimento farmacoterapêutico. Para além dos turistas a farmácia é frequentada em grande parte pela população que reside nessa zona, tratando-se maioritariamente de pessoas idosas que se deslocam à farmácia frequentemente para levantar a sua medicação habitual.

2.2 Horário de funcionamento

O horário de funcionamento da farmácia é das 9:00h às 19:30h, sem período de interrupção para almoço, de segunda a sexta-feira e das 9h às 13:00h aos sábados. Desta forma, cumpre o limite mínimo de 44h horas de funcionamento semanal das farmácias de oficina, definido pelo artigo 2.º da Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro alterada pela Portaria n.º 14/2013, de 11 de janeiro (2). A FM assegura ainda um dia de serviço permanente a cada 2 semanas, estando os restantes dias assegurados pelas restantes farmácias.

2.3 Recursos humanos

Quanto aos recursos humanos, a FM apresenta um total de sete trabalhadores, sendo a equipa constituída pelo Dr. Fernando Bastos, proprietário e Diretor Técnico, quatro farmacêuticos, o Dr. Miguel Bastos, a Dr.ª Sofia Bastos, a Dr.ª Mariana Fajardo, a Dr.ª Leonor Reis e ainda por dois técnicos de farmácia, a Srª Domingas Salgueiro e o Sr. Abílio Ribeiro.

Deste modo, a FM cumpre o artigo 23.º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto alterado pelo artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 171/2012 no qual é mencionado que as farmácias devem dispor de pelo menos um diretor técnico e outro farmacêutico, sendo preferencialmente a maioria do pessoal farmacêutico, o que se verifica (3).

Por se tratar de uma equipa que já se encontra a trabalhar junta há algum tempo nota-se um ambiente bastante familiar, com um enorme espírito de equipa e entreajuda, o que me permitiu criar uma excelente relação pessoal e profissional com toda a equipa fazendo com que me sentisse automaticamente integrada e à vontade para esclarecer qualquer dúvida que surgisse.

Para além dos mencionados acima, existem ainda outros profissionais de saúde que se deslocam à farmácia em dias específicos, para a prestação de alguns serviços complementares.

3. Instalações e equipamentos

3.1 Espaço exterior

O espaço exterior da farmácia é de extrema relevância uma vez que é essencial para a identificação da farmácia por parte da população. Deste modo, a FM apresenta na parte

superior da entrada do estabelecimento, em letras brancas grandes, o nome da farmácia, e ainda, o símbolo “cruz verde” devidamente iluminado. O acesso à farmácia é bastante acessível, tanto à entrada de utentes com mobilidade reduzida, como de idosos e crianças, uma vez que a porta de entrada se encontra ao nível da rua. Na porta encontram-se diversas informações, como o nome da farmácia, o horário de funcionamento, uma folha com a indicação das farmácias de serviço, e ainda, o postigo de atendimento usado durante os serviços noturnos. Deste modo, tudo se encontra de acordo com o artigo 28.º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto alterado pelo artigo 2º do Decreto-Lei n.º 171/2012 e com as Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) em Farmácia comunitária (FC) (3-4).

Do lado direito da porta, encontra-se uma coluna com a campainha utilizada nos dias de serviço permanente e uma placa com a indicação do proprietário e do diretor técnico. À direita da mesma, encontra-se ainda uma montra de vidro onde são expostas as campanhas renovadas periodicamente, bem como as informações de alguns serviços que a farmácia oferece.

3.2 Espaço Interior

Quanto ao espaço interior, a FM apresenta uma sala de atendimento ao público, um armazém, um laboratório, um gabinete de atendimento personalizado e instalações sanitárias, conforme o exigido pela Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. Para além destas áreas, possui ainda o gabinete da direção técnica (5).

3.2.1 Área de atendimento ao público e de exposição

A zona de atendimento ao público, também designada por *front office*, da FM trata-se de uma área ampla, bastante iluminada e com uma boa ventilação, transmitindo um ambiente bastante seguro e profissional aos utentes, elementos essenciais para uma comunicação eficaz e acolhedora.

Esta área é constituída por 4 balcões. Um deles, situado próximo à entrada, é dedicado principalmente ao aconselhamento e ao atendimento personalizado dos produtos expostos. Os outros três balcões, dispostos de forma linear na extremidade oposta à entrada, são utilizados para o atendimento geral.

Cada balcão de atendimento encontra-se equipado com um computador com o sistema informático 4DigitalCare, um dispositivo de leitura ótica, um terminal de multibanco, algumas gavetas onde são arquivados os comprovativos das faturas e alguns expositores contendo produtos de campanha do momento.

Atrás dos balcões de atendimento e fora do alcance dos utentes, encontram-se alguns lineares contendo os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) com maior procura, sendo estes produtos alterados ao longo do ano conforme a estação. Por baixo destes lineares, encontram-se outros produtos como batons, tampões para os ouvidos, dedeiras, lenços de papel, entre outros. Na restante sala, encontram-se outros produtos organizados em lineares, incluindo medicamentos de uso veterinário, homeopatia, suplementos alimentares, produtos de higiene íntima, produtos de higiene oral, dermocosmética, produtos de uso capilar, entre outros. Esta sala também dispõe de uma máquina de medição do peso, altura, e tensão arterial.

3.2.2 Gabinete de atendimento Personalizado

O gabinete de atendimento personalizado encontra-se numa sala adjacente à área de atendimento ao público e está equipado com uma maca, um lavatório, uma mesa, duas cadeiras, um contentor de resíduos cortantes, um contentor de resíduos contaminados e um armário que armazena diversos equipamentos necessários, como um tensiómetro, um glucómetro, dispositivos de medição do colesterol e dos triglicéridos, bem como as respetivas tiras de análise, lancetas, luvas, álcool 70% e algodão.

Este gabinete é utilizado para a medição da tensão arterial, glicémia, colesterol e triglicéridos, para a administração de injetáveis, para a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV) e ainda para a prestação de serviços por diversos profissionais de saúde externos que se deslocam à farmácia com alguma frequência. Entre esses serviços mencionados estão a podologia, nutrição, ecografias e dermocosmética.

3.2.3 Armazém

A área de conferência de encomendas e a zona do armazém encontram-se atrás do balcão principal, numa zona restrita aos utentes.

A zona de receção de encomendas inclui uma bancada equipada com dois computadores, um telefone fixo, um leitor ótico, um telefone móvel, um telefone fixo, uma impressora normal e ainda uma impressora de etiquetas. Próximo a esta bancada, encontra-se ainda um carrinho utilizado para organizar todos os medicamentos, que já se deu entrada, de modo a facilitar o processo de arrumação. Há também um armário onde são arquivados diversos documentos, tais como as notas de crédito, as notas de devolução, as faturas e outros documentos relacionados.

Relativamente à organização, existe um frigorífico onde são armazenados os medicamentos termolábeis, que devem ser conservados entre os 2°C e os 8°C, por ordem

alfabética e por ordem crescente de dosagem. Todos os restantes medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos são armazenados em 3 secções distintas no armazém encontrando-se igualmente organizados por ordem alfabética e ordem crescente de dosagem.

A primeira secção, destinada ao auxílio ao atendimento ao público, possui medicamentos organizados em gavetas. Nestas gavetas, encontram-se primeiro os medicamentos cuja forma farmacêutica seja comprimidos ou cápsulas e que sejam de marca comercial. Seguidamente, encontram-se os emplastros, produtos oftálmicos, medicamentos injetáveis, adesivos transdérmicos, inaladores, produtos de aplicação retal, produtos de administração vaginal e alguns produtos utilizados na diabetes mellitus, como lancetas, tiras, sensores e agulhas. Neste seguimento, mas à parte dos restantes medicamentos, encontram-se os estupefacientes e psicotrópicos.

Por cima destas gavetas deslizantes, encontram-se umas outras de maiores dimensões, onde são guardados os produtos que ocupam mais espaço como xaropes, suspensões orais, gotas orais, águas do mar, buco-dentários e produtos destinados a aplicação ocular, soluções vaginais, testes de gravidez e formas farmacêuticas líquidas de aplicação cutânea.

A segunda secção é constituída por prateleiras, onde são armazenados, tanto os produtos da secção 1, como os da sala de atendimento ao público que se encontram em excesso, como cremes, géis, pomadas, granulados, seringas, compressas, dispositivos médicos, entre outros. Existe ainda, nesta secção, uma prateleira onde se colocam os produtos de validade mais curta, de modo a realçar a necessidade do seu escoamento.

Os produtos de higiene íntima e os produtos cosméticos de marcas como Lierac®, Avene®, Caudalie®, La Roche Posay®, Vichy®, Bioderma® são armazenados numa terceira secção, uma sala mais pequena constituída por armários com diversas prateleiras em todas as paredes.

À parte destes, encontram-se os medicamentos genéricos sob a forma farmacêutica de comprimidos ou cápsulas, dispostos em estantes diferentes, mas também organizados por ordem alfabética e crescente de dosagem.

No armazém, todos os produtos se encontram arrumados segundo o princípio *First-Expired First-Out*, de modo a evitar, ao máximo, que os mesmos passem do seu prazo de validade antes de serem dispensados ao utente.

3.2.4 Laboratório

O laboratório é constituído por uma bancada de trabalho lisa com bastante espaço e diversos armários onde se encontram armazenadas matérias-primas e material utilizado nas preparações extemporâneas. Na FM, o laboratório é apenas utilizado para a preparação de suspensões extemporâneas orais, uma vez que apesar de se encontrarem reunidas todas as condições e toda a documentação científica necessária para a produção de manipulados, estes não são produzidos. Deste modo, todos os manipulados que são solicitados pelos utentes são pedidos à Farmácia Couto, chegando alguns dias depois e havendo, nessa altura, o contacto com o utente para avisar que o seu manipulado já se encontra na farmácia pronto para ser levantado.

3.2.5 Gabinete da direção técnica

O Gabinete da Direção Técnica é o local onde todo o trabalho da gestão da farmácia é realizado pelo Diretor Técnico. Neste existe uma secretária e um armário onde ficam arquivados todos os documentos importantes relativos à gestão.

3.2.6 Instalações sanitárias

A FM dispõe de duas instalações sanitárias que se destinam aos recursos humanos da farmácia e que, em caso de necessidade, podem também ser utilizadas pelos utentes.

3.3 Sistema informático

A FM utiliza o sistema informático 4DigitalCare. Este sistema informático encontra-se instalado em 5 dos computadores disponíveis na farmácia e trata-se de um sistema informático bastante intuitivo, que permite ao farmacêutico executar todas as tarefas necessárias, tais como atendimentos, encomendas, reservas, devoluções, controlo de validades, entre outras.

O programa está dividido em várias secções distintas: a secção “POS”, dedicada aos atendimentos ao público, às reservas dos clientes, à gestão de entradas e saídas de caixa e ao processamento dos pagamentos; a secção “Clientes”, que permite o acesso às fichas de todos os clientes; a secção “Stocks”, onde se dá entrada de encomendas e onde é possível realizar movimentos de stock e ainda, a secção “Mapas” onde se elaboram os mapas de evoluções de vendas, inventários e também de rutura de stocks.

4. Informação e Documentação Científica

De acordo com o Artigo 37.º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, as farmácias devem dispor da Farmacopeia Portuguesa em formato online ou em papel, assim como outros documentos indicados pelo INFARMED I.P. A FM possui, no *backoffice*, a Farmacopeia Portuguesa em papel, o Formulário Galénico Português (FGP), o Prontuário Terapêutico, alguns manuais de dermofarmácia e cosmética e ainda, o Simposium Terapêutico e Veterinário (3).

Quanto à informação sobre o medicamento, esta também pode ser consultada através do sistema informático, uma vez que este permite aceder diretamente ao resumo das características do medicamento (RCM) atualizado. Outra fonte de informação e atualização constante são os delegados de informação médica, que frequentemente se deslocam à farmácia, para informar sobre novos produtos.

5. Aprovisionamento e armazenamento

Uma atividade fulcral na farmácia comunitária é a gestão de stocks e produtos de saúde, de modo a assegurar uma resposta constante às necessidades apresentadas pelos utentes. Deste modo, é de extrema importância o conhecimento do farmacêutico nesta área.

Durante as primeiras semanas do meu estágio, estive neste setor de modo a familiarizar-me com os medicamentos e produtos de saúde que são dispensados na farmácia, bem como a sua localização. Neste período, aprendi a realizar encomendas, a dar entrada das mesmas, fazendo a respetiva atualização de preços, a etiquetar os produtos, que ficam na sala de atendimento ao público, a verificar stocks e prazos de validade e a fazer devoluções.

5.1 Seleção dos Fornecedores e Realização de Encomendas

Para adquirir medicamentos e produtos a farmácia tem duas opções, ou compra diretamente ao laboratório ou recorre a algum fornecedor. No caso da FM, o principal fornecedor é a Cooprofar® que realiza diariamente duas entregas na farmácia, no entanto são também recebidas encomendas da Plural® e da Alliance Healthcare®.

Aquando da seleção do fornecedor é sempre necessário ter em atenção diversas situações, tais como as condições comerciais, a qualidade e disponibilidade da entrega,

as condições de pagamento, os descontos disponíveis, o acesso aos medicamentos mais escassos, a facilidade de devolução, entre outros fatores.

Na FM são realizados diferentes tipos de encomendas: as diárias, as instantâneas, as “Via Verde”, as encomendas ao laboratório e as que são feitas diretamente aos delegados comerciais.

Quanto às encomendas diárias, estas são executadas diariamente e de forma automática pelo sistema informático, tendo por base o stock mínimo e máximo que se encontra definido para cada produto e o histórico de vendas do mesmo. Deste modo, quando se atinge o stock mínimo previamente definido de um produto o sistema gera uma proposta de encomenda que é posteriormente confirmada por um dos farmacêuticos.

As encomendas instantâneas são feitas durante o atendimento ao balcão e trata-se da encomenda de um determinado produto, que não se encontra disponível na farmácia, para um utente em específico.

No que diz respeito às encomendas “Via Verde”, estas são realizadas para determinados medicamentos que se encontrem em rutura no mercado.

Por fim, recorre-se às encomendas diretas ao laboratório quando as condições de compra se mostram vantajosas, relativamente à compra ao fornecedor, e ainda às encomendas diretamente aos delegados comerciais, de produtos novos que estejam a ser apresentados ou de produtos em falta, aquando da sua deslocação à farmácia.

Durante o meu estágio na FM, assisti à realização de encomendas diárias, diretas ao laboratório e feitas diretamente aos delegados comerciais na farmácia. Tive também a oportunidade de realizar diversas encomendas instantâneas durante o atendimento. Durante a realização de encomendas, deparei-me com a existência de muitos medicamentos esgotados, na sua maioria destinados ao tratamento da diabetes, como o Ozempic®, a Victoza®, o Trulicity®, entre outros. Verificava-se assim, uma procura constante por estes medicamentos e uma quantidade muito reduzida a chegar à farmácia, apesar dos pedidos constantes.

5.2 Receção e Conferência de encomendas

As encomendas chegam geralmente à FM por volta das 9h e das 16h em contentores de plástico. Os contentores que contêm os medicamentos termolábeis são identificados com um papel azul, onde está escrito “Produtos de frio”. Os produtos recebidos fazem-se sempre acompanhar da fatura original.

Durante o meu estágio, fiquei responsável por dar entrada das encomendas pelo que no sistema informático entrava no separador “Stocks” e neste entrava em “Gestão de encomendas”. Aqui, podia seleccionar a opção “Receção direta” no caso de haver alguma nota de encomenda associada à fatura ou só “Receber” no caso de não haver.

Ao dar entrada é feita a leitura ótica de cada produto, verificando sempre o prazo de validade. É sempre necessário confirmar ainda o preço de venda ao público (PVP) dos produtos recebidos e o preço de venda à farmácia (PVF), consoante os bónus e descontos. Por fim, confirma-se o valor da encomenda rececionada corresponde ao que consta na fatura e finaliza-se a mesma introduzindo a data de emissão e o número da fatura.

Após a finalização da encomenda, são satisfeitas e impressas as reservas, imprime-se as etiquetas para os produtos que necessitem, valida-se as substâncias controladas, como benzodiazepinas e estupefacientes, no site do fornecedor, e por fim arrumam-se as faturas no local destinado e armazena-se os medicamentos e produtos nos respetivos sítios.

5.3 Marcação de preços

Relativamente aos preços dos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), estes apresentam as margens de comercialização estabelecidas pelo INFARMED, I.P. Quanto aos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e restantes produtos de venda livre o PVP é estabelecido pela farmácia aquando da receção de encomendas de acordo com o PVF, margem de lucro e IVA aplicados.

5.4 Devoluções

Há situações em que é necessário recorrer à devolução de alguns produtos aos fornecedores, nomeadamente por embalagens danificadas, prazos de validade demasiado curtos, pedidos por engano ou produtos que tenham sido retirados do mercado.

Para realizar uma devolução é necessário ir ao separador “Stocks”, seguidamente entrar em “Gestão de Devoluções” e gerar uma nova devolução dos produtos em causa. Deve ser sempre mencionando o motivo da mesma e devem ser impressos 3 exemplares da nota de devolução. Após este processo o triplicado fica arquivado num dossiê específico na farmácia e o original e o duplicado são colocados no contentor juntamente com os produtos a devolver.

Durante o meu estágio realizei diversas notas de devolução, maioritariamente de produtos que vinham com o prazo de validade bastante reduzido, mas também de produtos com a embalagem danificada, como o caso de uma embalagem de Zimbus® aberta que inclusivamente já não tinha o inalador dentro, mas sim misturado com os outros produtos do contentor. No caso de embalagens danificadas, é sempre importante ligar para o fornecedor ou fazer o registo na página online antes de realizar a devolução no sistema informático para que a mesma possa ser aceite.

No caso da devolução ser aceite, pode haver a substituição do produto ou ser emitida uma nota de crédito à farmácia.

Apesar de não se tratar de uma devolução, ocorreu ainda durante o meu estágio uma situação em que chegaram à farmácia 10 embalagens de colírio (colircusi gentadexa) não faturadas, uma vez que não tinha sido realizada nenhuma encomenda por parte da farmácia, pelo que foi necessário efetuar uma chamada telefónica para a Cooprofar® a explicar a situação, de modo que pudesse ser emitido um pedido de recolha do produto.

5.5 Armazenamento e Condições de Conservação

Durante as primeiras semanas de estágio, fiquei responsável pela arrumação dos medicamentos e produtos de saúde, após dar entrada dos mesmos. Isto permitiu familiarizar-me mais rapidamente com a organização praticada na farmácia e permitiu que me tornasse bastante mais ágil na procura pelos medicamentos e produtos de saúde, o que se mostrou essencial quando comecei a realizar atendimentos.

5.5.1 Controlo da Temperatura e Humidade

O local onde são armazenados os medicamentos e produtos de saúde deve cumprir determinadas condições, de modo a permitir a correta conservação dos mesmos. Deste modo, as condições de luz, humidade e temperatura são fatores que têm de ser tidos em conta, pelo que a sua monitorização periódica é essencial. Quanto aos medicamentos que não requerem condições especiais de armazenamento, estes devem ser mantidos ao abrigo da luz, entre os 15°C e os 25°C. No que toca aos medicamentos termolábeis como vacinas, insulinas, entre outros, a temperatura, do frigorífico onde se encontram armazenados, deve ser mantida entre os 2°C e os 8°C. Para além disso, a humidade deve ser mantida abaixo dos 60%.

A FM realiza essa monitorização periódica da temperatura e humidade através de diversos termohigrômetros espalhados pelo local de armazenamento, tendo-se acesso constante aos dados obtidos através do computador.

5.5.2 Gestão dos prazos de validade e controlo de stocks

De modo a garantir a qualidade e a segurança dos medicamentos dispensados, na FM, todos os meses é feito o controlo dos prazos de validade, verificando aqueles que expiram nos meses seguintes.

Para realizar este controlo, é retirada uma listagem com todos os produtos cujo prazo de validade expira nos próximos dois/três meses e, em seguida, verifica-se manualmente a validade de cada um desses produtos. Se a data de validade dos produtos coincidir com a registada no sistema informático, avalia-se a possibilidade de escoar o produto ainda antes do fim da validade. Caso seja possível, o produto é colocado na estante das validades, caso contrário, é devolvido ao armazenista que forneceu o produto. Se já não existirem produtos com a data de validade registada no sistema informático, a validade é atualizada para a nova data mais curta existente na farmácia.

Quanto ao controlo dos stocks são também retiradas periodicamente listagens com todos os produtos existentes, sendo feitas as respetivas contagens e acertos necessários, garantindo que a informação dada pelo sistema, no ato da dispensa, esteja sempre em concordância com ao stock real de cada produto na farmácia.

Durante o meu estágio observei várias vezes as verificações dos prazos de validade e realizei frequentemente as contagens do stock, o que me permitiu perceber o quão importante é uma correta gestão dos medicamentos e produtos de saúde existentes na farmácia, de modo a permitir um bom funcionamento da mesma, com o mínimo de desperdício e o máximo de satisfação dos utentes.

6. Relação farmacêutico-utente-medicamento

De acordo com o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, o farmacêutico tem como dever promover a saúde e bem-estar da pessoa em geral e em particular, devendo sempre colocar em primeiro lugar o bem-estar dos utentes e promover tratamentos seguros e eficazes (6). Deste modo, é fácil perceber que, pela posição privilegiada do farmacêutico no contacto com o utente, é da sua responsabilidade educá-lo para o uso correto e racional de medicamentos, aumentando assim o seu conhecimento em saúde e diminuindo os PRM que podem surgir.

Assim, o farmacêutico deve sempre procurar transmitir todas as informações relevantes ao utente, não só relativamente à posologia, interações, contra-indicações, efeitos adversos, mas também quanto a medidas não farmacológicas, procurando sempre

adaptar o seu atendimento às necessidades e ao perfil de cada utente, transmitindo o máximo de confiança e segurança.

Por volta da quinta semana de estágio, quando comecei a fazer atendimentos, percebi que cada atendimento é único, tendo sido, sem dúvida alguma, uma das tarefas que se mostrou mais desafiante, mas que, com o passar do tempo, se revelou mais gratificante por me permitir perceber como o papel do farmacêutico pode marcar pela diferença. No atendimento, percebi que é essencial não só todo o conhecimento científico adquirido durante o curso, mas também uma boa capacidade da comunicação.

6.1 Farmacovigilância

A Farmacovigilância, definida pela OMS como “a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos” assume um papel crucial na farmácia comunitária (7).

Ao abordar o utente durante a dispensa, o farmacêutico deve sempre questioná-lo sobre quaisquer efeitos adversos que tenha sentido durante o uso da medicação. No caso de haver uma suspeita, a mesma deve ser notificada ao INFARMED, I.P no Portal RAM.

Durante o meu estágio na FM, não surgiu nenhuma situação em que fosse necessária a notificação ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF).

6.2 Gestão de resíduos - Programa ValorMed

Com o passar dos anos, tem-se sentido uma crescente preocupação da população no que toca à situação ambiental e à gestão de resíduos, o que fez com que se tentasse arranjar soluções viáveis para a gestão dos resíduos medicamentosos. Neste âmbito, surgiu a ValorMed, uma “sociedade sem fins lucrativos à qual está atribuída a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso de origem doméstica através do sigrem” (8).

O farmacêutico desempenha um papel crucial nesta gestão de resíduos, sendo responsável por sensibilizar os utentes para a importância de trazer as embalagens de medicamentos vazias ou medicamentos fora do prazo de validade que tenham em casa, de modo a poder colocá-las no contentor da ValorMed, para estas sofrerem o tratamento mais adequado.

Na FM, o contentor da ValorMed encontra-se junto à porta e, quando se atinge a sua capacidade máxima, este é fechado procedendo-se ao seu registo no sistema informático. No programa, o procedimento é realizado entrando-se em “Fornecedores”, selecionando-se “ValorMed” e lendo o contentor. Posteriormente, o contentor é recolhido pelo fornecedor, que no caso é a Cooprofar®. Neste processo são impressos dois talões, um é guardado numa pasta específica na farmácia e o outro acompanha o contentor, após ser assinado pelo responsável.

Durante o meu estágio percebi que na FM existe uma ótima adesão por parte dos utentes a esta iniciativa, sendo muito frequente a substituição dos contentores e a realização deste processo.

6.3 Campanhas de recolha de radiografias

Na FM, é realizada a recolha de radiografias trazidas pelos utentes, no âmbito da campanha de recolha e reciclagem de radiografias, promovidas pela Assistência Médica Internacional. Deste modo, o utente necessita apenas de se dirigir à farmácia com a radiografia e colocá-la num recipiente próprio, para posterior recolha.

7. Dispensa de Medicamentos

A dispensa de medicamentos é de uma das atividades do farmacêutico de maior importância e responsabilidade. É, neste momento, que são aplicados todos os conhecimentos adquiridos, uma vez que é necessário transmitir ao utente todas as informações necessárias a uma utilização correta e segura dos medicamentos. Além disso, o farmacêutico deve estar disponível para esclarecer qualquer dúvida que possa surgir, garantindo que o utente fica totalmente esclarecido (4).

Os medicamentos dispensados subdividem-se em MSRM, que se encontram atrás do balcão, fora do alcance dos utentes e MNSRM que se encontram expostos na sala de atendimento ao público (9).

7.1 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)

Os MSRM são aqueles que, pelo seu risco acrescido, apenas podem ser adquiridos pelo utente na presença de uma receita médica válida. Estes podem ser classificados em 3 grupos: os medicamentos de receita médica renovável (para patologias ou tratamentos prolongados), medicamentos de receita médica especial (como estupefacientes, psicotrópicos ou outras substâncias que originem riscos) e medicamentos de receita médica restrita (de utilização reservada a certos meios especializados)

São considerados como MSRM, pelo artigo 114.º do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto os medicamentos que “possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica; possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam; contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar e que se destinem a ser administrados por via parentérica” (9).

Por todos os riscos mencionados acima, é de extrema relevância alertar os utentes que se deslocam à farmácia na tentativa de obter algum desses medicamentos sem receita médica, para os possíveis riscos associados à sua utilização sem a devida avaliação médica.

7.1.1 Receitas médicas

As receitas médicas podem atualmente ser de 3 tipos: receitas manuais, receitas eletrónicas materializadas e receitas eletrónicas desmaterializadas.

Em qualquer um dos casos, a prescrição de medicamentos deve ser realizada, segundo a DCI da substância ativa, seguida da forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação, a quantidade e a posologia. A prescrição por denominação comercial do medicamento, por marca ou indicação do nome do titular da AIM, só é permitida nos casos de medicamentos com substância ativa para a qual não exista ainda medicamento genérico participado ou quando só exista medicamento de marca e mediante justificação técnica do prescriptor quanto à impossibilidade de substituição do medicamento prescrito (10).

Durante o meu estágio, contactei maioritariamente com receitas eletrónicas desmaterializadas, no entanto tive também a oportunidade de contactar com todo o tipo de receitas e respetivos procedimentos necessários para cada uma delas. As receitas

manuais revelaram ser as mais desafiantes, no entanto com a prática ao longo do estágio acabei por me familiarizar também com a realização das mesmas.

- **Receita Manual**

As prescrições apenas podem ser realizadas na forma de receitas manuais nas seguintes situações: falência do sistema informático, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio ou em situações de até 40 receitas por mês. Neste tipo de receitas, o farmacêutico tem de ser extremamente cuidadoso no ato da dispensa verificando sempre se a mesma ainda se encontra no período de 30 dias após a sua emissão e se não se encontra rasurada, com caligrafias diferentes ou escritas a lápis ou com canetas de cores diferentes.

Para ser válida, uma receita manual tem de conter a identificação da exceção que justifica a receita manual, informações relativas ao utente como nome, número de utente ou beneficiário, vinheta do médico prescriptor e o local de prescrição, identificação da especialidade médica, número da receita, assinatura do médico prescriptor, DCI dos medicamentos, plano de comparticipação e a data da prescrição. Nestas receitas, apenas podem ser prescritos, um máximo de 4 medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita ou, no máximo, 2 embalagens por cada medicamento. Durante o meu estágio, houve uma situação em que uma receita não pode ser dispensada devido à não conformidade com o parâmetro do máximo de embalagens permitidas.

Na FM, o procedimento que se realiza, aquando da dispensa de uma receita manual, envolve várias etapas meticolosas. Inicialmente, é feita a leitura ótica dos medicamentos prescritos, seguida pela aplicação da comparticipação através do “SNS 01” e de uma nova leitura ótica dos mesmos. Ao finalizar, o sistema pede o número da receita, o número de utente e o número de beneficiário e posteriormente é impresso o comprovativo no verso da receita, que contem o número da receita, o lote/série, os medicamentos dispensados, o valor pago pelo utente e a comparticipação do estado. Adicionalmente, é ainda feito o registo da data da dispensa e a folha é carimbada e assinada pelo utente e pelo farmacêutico.

- **Receita Eletrónica Materializada**

Relativamente às receitas eletrónicas materializadas, este tipo de receitas é apresentado na forma de papel e encontra-se dividida em duas partes: uma corresponde à prescrição e a outra ao guia de tratamento. Estas receitas podem ser não renováveis, apresentando uma validade até 30 dias após emissão, ou renováveis, como no caso do tratamento de doenças crónicas ou tratamentos de longa duração, apresentando uma validade de até 12 meses após a sua emissão. No caso das renováveis, o prescriptor pode validar até 3 vias da

receita, sendo que o número da via está indicado na própria receita. Tendo em conta a duração do tratamento, o número máximo de embalagens prescritas do mesmo medicamento pode ser de até 4 ou até 12, no caso dos tratamentos de longa duração, em que as embalagens são divididas pelas 3 vias da receita (11).

- **Receita Eletrónica Desmaterializada**

Este trata-se do modelo de receita mais utilizado e com o qual mais contactei durante o estágio. Nestas, são consultados o número da receita, o código de acesso de dispensa e o código de direito de opção, podendo a receita ser apresentada em formato de papel ou em formato eletrónico (por mensagem, email ou na aplicação do SNS do utente). Nas receitas desmaterializadas, se a medicação for para um tratamento de curta a média duração, cada linha pode conter no máximo 2 embalagens de um medicamento. Para tratamentos de longa duração, podem ser prescritas até 6 embalagens de cada medicamento ou 12 no caso se tratar de medicamentos sob a forma de embalagem unitária, sendo a validade destas receitas de 12 meses (12).

Na FM, é possível imprimir um talão que indica aquilo que falta dispensar de uma receita, o que se torna bastante útil principalmente para alguns idosos que trazem a receita no telemóvel, mas que acabam por se esquecer de qual a medicação que ainda falta levantar.

7.1.2 Planos de participação

Atualmente, estão previstas na legislação, dois tipos de participação de medicamentos: um regime geral aplicado a todos os doentes do Serviço Nacional de Saúde e um regime especial, que se aplica apenas a situações específicas que abrangem determinadas patologias ou grupos de doentes (10).

Relativamente ao regime geral, o estado comparticipa uma percentagem do PVP do medicamento, consoante a sua classificação farmacoterapêutica e o escalão onde os mesmos se inserem. Deste modo, os medicamentos que se encontram no escalão A apresentam uma comparticipação de 90%, no escalão B de 69%, no escalão C de 37% e no escalão D de 15% (10, 13-14). Quanto aos regimes especiais de participação, a respetiva percentagem dessa participação é acrescentada a cada escalão do regime geral.

Os regimes de participação especial são aplicados a beneficiários, como pensionistas e a grupos especiais de doentes que sofram de determinadas patologias como psoríase, doença inflamatória intestinal, artrite reumatóide, alzheimer, entre outras. Para beneficiar da participação, o prescriptor precisa de mencionar na receita o despacho referente à situação. Para além disso, determinados medicamentos manipulados,

produtos dietéticos com caráter terapêutico, câmaras expansoras, produtos destinados ao controlo da diabetes e dispositivos médicos de apoio a doentes com incontinência/retenção urinária e/ou doentes ostomizados são também abrangidos por regimes de comparticipação (13,15).

Existem ainda, os regimes de complementaridade, que são regimes particulares de comparticipação, nos quais parte do custo dos medicamentos dos utentes é financiado por entidades privadas e seguros, como é o caso de SAVIDA (trabalhadores e familiares EDP), Medis- CTT (Correios de Portugal), SAMS Quadros (Sindicato Nacional dos Quadros Técnicos Bancários), entre outros. Nestes casos, para que as devidas comparticipações sejam aplicadas, é necessária a apresentação do cartão de beneficiário e a sua posterior leitura antes de finalizar a dispensa.

Por fim, existem certos MSRM, que apesar de terem uma comparticipação, esta não é proporcionada pelo estado, mas sim pelo respetivo laboratório, como é o caso do Neparvis®, Vesomni® Betmiga® e Entresto®.

Na FM, nas situações em que são aplicadas comparticipações, no fim da venda sai um talão onde é mencionado o regime de complementaridade aplicado e este talão deve ser assinado pelo utente e posteriormente arquivado. Durante o meu estágio, senti algumas dificuldades na aplicação dos procedimentos relativos às comparticipações, no entanto com a ajuda de toda a equipa tive a oportunidade de ir esclarecendo todas as dúvidas que iam surgindo.

7.2 Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

Os Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes (MPE) são um grupo de substâncias químicas, que atuam no sistema nervoso central alterando os processos mentais, emoções e perceções dos seus consumidores, podendo atuar como estimulantes ou depressores (16). Deste modo e pela sua forte capacidade de causar dependência física e psicológica, a sua regulamentação é de extrema importância. Em Portugal, a sua regulamentação encontra-se estipulada no Decreto-Lei nº 15/93 de 22 de janeiro e as regras da sua dispensa no Decreto-Lei nº176/2006 de 30 de agosto (17,9).

Aquando da sua dispensa, no 4DigitalCare é necessária a recolha do cartão de cidadão para o preenchimento dos seguintes dados: nome, sexo, morada, data de nascimento/idade, número e validade do cartão. Não é necessário que a pessoa que vai levantar o medicamento seja o utente, no entanto é obrigatório que a mesma tenha mais

de 18 anos. Após finalizar a dispensa, os comprovativos têm de ser arquivados de modo a serem posteriormente enviados para o INFARMED, I.P, no fim de cada mês. Durante o meu estágio dispensei alguns MEP, sendo o Tapentadol (Palexia®) aquele que dispensei mais frequentemente.

Além disso, a dispensa de benzodiazepinas é também controlada, pelo que anualmente é necessário o envio ao INFARMED, I.P do registo de entradas e saídas da farmácia.

7.3 Dispensa de Medicamentos Hospitalares

Durante o período de pandemia, foi implementado o serviço de cedência de medicação hospitalar em proximidade, no qual o Ministério da Saúde autorizou a dispensa deste tipo de medicação nas farmácias comunitárias, com o objetivo de facilitar a sua aquisição e permitir aos utentes a continuidade dos tratamentos.

Assim, os centros hospitalares são responsáveis pelo envio da medicação através de uma transportadora certificada. Ao ser recebida na farmácia comunitária, o farmacêutico verifica as condições de transporte e se o medicamento corresponde ao descrito no guia. Após a recessão, o utente deve ser informado que a sua medicação já se encontra disponível.

Uma vez que o meu estágio se realizou pós época pandémica não me foi possível dispensar nenhum medicamento no âmbito da cedência de medicação hospitalar em proximidade.

7.4 Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e Automedicação

A automedicação, é definida pela Ordem dos Farmacêuticos, como a “utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde” (18). Atualmente, os MNSRM são bastante procurados na farmácia, pelo que existe inclusivamente uma listagem com as situações passíveis de automedicação.

Nestas situações, o farmacêutico assume um papel crucial, devendo começar por recolher junto dos utentes informações sobre quais os seus sintomas, data de início dos mesmos e se o utente já se encontra a tomar algo para a situação em causa. Após toda a recolha de informação necessária e consoante as respostas obtidas, o farmacêutico deve fazer o

seu aconselhamento informado sobre a melhor maneira de atuar na situação em causa. Nestes casos, é importante informar o utente sobre quais são as medidas farmacológicas mais adequadas à sua situação, mas também é importante orientá-lo sobre as medidas não farmacológicas mais adequadas. Se necessário, deve ser feito o encaminhamento do utente para o médico.

Aquando do aconselhamento de alguma medida farmacológica, devem sempre ser prestadas todas as indicações necessárias relativamente ao medicamento em causa, como a forma de tomar, a posologia e os possíveis efeitos adversos. É fundamental destacar que no caso de não haver uma melhoria dos sintomas em 3 dias ou se houver algum agravamento dos mesmos, é crucial que o utente consulte um médico.

Existem ainda alguns medicamentos designados de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF), que apesar de puderem também ser dispensados sem receita médica, apenas podem ser dispensados na farmácia, uma vez que a sua dispensa está sujeita à intervenção do farmacêutico e aplicação de determinados protocolos de dispensa (19).

No decorrer do meu estágio, existiram diversas situações nas quais tive a oportunidade de aconselhar os utentes relativamente a MNSRM, sendo na grande maioria casos de dor de garganta, constipações, dores musculares, diarreia, picadas de insetos, entre outros. Neste aconselhamento, tive a oportunidade de aplicar muito do conhecimento que adquiri durante o curso, mas também de aprender muito mais com os profissionais que me acompanharam durante o estágio.

Caso clínico:

Uma senhora, com cerca de 50 anos, dirigiu-se à farmácia com queixas de uma infeção urinária. Após ser questionada, mencionou ser algo recorrente, já tendo estado sob antibioterapia, sem sucesso, uma vez que os sintomas persistiam. Deste modo, aconselhei a utente a voltar ao médico de modo a poder realizar uma urocultura e realizar a toma de um antibiótico mais adequado. No entanto, expliquei-lhe que existem também outras medidas muito importantes neste tipo de situações. Uma delas passa pela correta higiene da zona, pelo que lhe aconselhei um gel íntimo de limpeza (Lactacyd Pharma®), mencionando que tanto a limpeza como a lavagem deveriam ser realizadas sempre da frente para trás. Aconselhei ainda um probiótico (Ergyphilus íntima®), 2 cápsulas 2 vezes/dia, durante 1 semana, de modo a ajudar na reposição da flora vaginal. Para além disso, devido à elevada secura vaginal mencionada pela utente, que pode ser considerada uma das causas das infeções urinárias em mulheres na fase de menopausa, pela criação de um ambiente mais propício à proliferação bacteriana, indiquei ainda o uso de um

hidratante (Multigyn liquigel®). Como medidas não farmacológicas aconselhei à utente aumentar a ingestão diária de líquidos para no mínimo um litro e meio, assim como aumentar o consumo de frutas e fibras.

Pelo facto da utente referir que apresentava infeções urinárias recorrentes e uma vez que a mesma se iria deslocar novamente ao médico, mencionei a existência de uma vacina oral indicada para a prevenção de infeções urinárias recorrentes (Uro-Vaxon®), de modo que a utente, juntamente com o médico, pudessem avaliar a possibilidade dessa abordagem, na consulta seguinte, consoante o resultado da urocultura.

8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

8.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

De acordo com o Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, é considerado um produto cosmético “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” (20).

A FM possui uma vasta gama de marcas de dermocosmética, como Vichy®, Isdin®, La Roche Posay®, Phyto®, Lierac®, Caudalie®, CeraVe®, Bioderma®, Avene®, Uriage® e Heliocare®. Apresenta também diversos produtos de higiene oral de marcas como Kukident®, Bexident®, Corega®, Elgydium® e ainda produtos de higiene íntima de marcas como Lactacyd® e Saforelle®.

Durante o meu estágio na FM, destaco a oportunidade de assistir a diversas formações por parte dos delegados comerciais de marcas como La Roche Posay®, Vichy®, CeraVe® e René Furterer®. No que toca ao aconselhamento em dermocosmética, este pode tornar-se um desafio devido à enorme diversidade de produtos e de marcas existentes no mercado, no entanto sinto que a unidade curricular opcional de dermocosmética que frequentei durante o curso e todo o conhecimento que me foi transmitido durante o estágio se mostraram cruciais na minha aprendizagem e posterior desempenho no aconselhamento aos utentes.

8.2 Produtos dietéticos para Alimentação Especial e produtos dietéticos infantis

Os produtos dietéticos para alimentação especial são um género alimentício com composição ou fabrico especial, de modo a poderem adequar-se às necessidades nutricionais particulares de determinados utentes, distinguindo-se claramente dos alimentos de consumo corrente. Este tipo de alimentação especial destina-se a indivíduos cujo processo de assimilação ou metabolismo se encontram perturbados e àqueles que se encontram em condições fisiológicas especiais (21).

No que diz respeito aos produtos dietéticos infantis, estes são géneros alimentícios, destinados a lactentes durante os primeiros meses de vida, que satisfaçam as suas necessidades nutricionais até à introdução de alimentação complementar adequada (22).

Na FM, existem suplementos das marcas Protifar® e Fortimel®, que tive a oportunidade de dispensar durante o estágio. Relativamente aos leites destinados à alimentação dietética infantil, existem na FM papas da Nutriben® e leites da Nestlé® e Aptamil®. Durante o meu estágio, entrou em vigor a Portaria nº 137/2024/1 de 3 de abril, que estabelece o regime excecional de comparticipação do estado no preço das fórmulas que se destinem especificamente a crianças com alergia às proteínas do leite de vaca, quando sejam beneficiárias do SNS (23).

8.3 Medicamentos de Uso Veterinário (MUV)

Os MUV são definidos pelo Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho, como “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”. Estes, tal como os suplementos alimentares, encontram-se regulados pela Direção-Geral da Alimentação e Veterinária (DGAV) (24).

Durante o meu estágio na FM, a maioria dos MUV que tive oportunidade de dispensar foram desparasitantes internos e externos e anticoncepcionais. Assisti também à dispensa de alguns antibióticos, aquando da apresentação da devida prescrição pelo veterinário. Quanto a estes, senti que, pelo facto de ter escolhido a Unidade curricular opcional de

medicamentos de uso veterinário durante o curso, já me encontrava familiarizada com alguns dos produtos, o que se mostrou bastante útil durante os atendimentos.

Também nos MUV, no momento da dispensa, é importante fornecer todas as informações relativas ao medicamento em causa e, ainda, realizar algumas questões específicas, especialmente em relação ao peso e à idade do animal, de modo a poder adequar a posologia.

8.4 Fitoterapia

Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, são considerados medicamentos à base de plantas (produtos fitoterapêuticos) aqueles que tenham “exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” (9).

Durante o estágio, tive a oportunidade de realizar o aconselhamento de alguns produtos fitoterapêuticos, essencialmente para situações de stress, ansiedade, problemas de sono (Valdispert®) e para a obstipação (chá da Bekunis®), situações onde muitas vezes os utentes tentam optar por produtos naturais.

8.5 Suplementos Nutricionais (Nutracêuticos)

Os Suplementos Alimentares encontram-se sob a responsabilidade da Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) e definem-se como sendo “géneros alimentícios que se destinam a complementar ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico” (25).

Na FM, existe uma grande procura de suplementos por parte dos utentes pelo que existe uma grande diversidade dos mesmos. Deste modo, encontram-se disponíveis na FM marcas como a Vitaminicum®, Solgar®, Centrum®, Tecnilor®, Tilman®, Dietmed®, BioActivo®, que apresentam as mais variadas opções de suplementos para situações como suplementação multivitamínica, prevenção de distúrbios urinários, diminuição dos valores de colesterol, cansaço mental e fadiga, stress, dores nas articulações, insuficiência venosa, reforço do sistema imunitário, entre outras. Durante o meu estágio, as situações mais frequentes foram relativas à procura de suplementos para o cansaço e fadiga mental, prevenção de infeções urinárias e reforço das articulações.

Quanto à área da suplementação, destaco ainda a oportunidade de assistir a uma formação relativa à importância de suplementação com BioActivo Selênio + Zinco®, principalmente pelas suas características antioxidantes e protetoras do sistema imunitário, que explica o seu papel fundamental na prevenção de infeções e no bom funcionamento da tiroide, entre outras inúmeras vantagens. Nesta formação, foi também apresentado o BioActivo Ómega-7® essencial para a manutenção normal de mucosas como os olhos, a boca e o aparelho reprodutor feminino. Mais tarde, no estágio, pude aconselhar este produto para situações de secura ocular e vaginal.

Durante a dispensa de suplementos, é de extrema importância avaliar todas as necessidades do utente, assim como todos os seus problemas de saúde e medicação habitual de modo evitar a ocorrência de interações.

8.6 Dispositivos Médicos

De acordo com o Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de junho, designa-se por dispositivo médico qualquer “instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios”(26). Consoante o seu risco, estes dispositivos são classificados em quatro categorias: classe I (baixo risco), classe IIa (baixo médio risco), classe IIb (alto médio risco) e classe III (alto risco) (27).

Existem ainda dispositivos médicos utilizados para o diagnóstico in vitro, como testes de gravidez, equipamentos para a medição da glicémia, frascos para colheita de urina asséptica, entre outros (27).

Na FM, há uma grande variedade de dispositivos médicos de todas as classes. Durante o estágio, tive a oportunidade de contactar com muitos desses dispositivos durante os atendimentos, maioritariamente com testes de gravidez, meias de compressão, seringas com agulha, tiras e lancetas para a medição da glicémia.

9. Outros cuidados de saúde prestados na FM

A FM, para além da dispensa de medicamentos, produtos de saúde e dispositivos médicos, disponibiliza também diversos cuidados de saúde complementares, que têm como objetivo promover hábitos saudáveis e um melhor estilo de vida aos seus utentes.

9.1 Medição da Pressão Arterial

Na FM, a medição da pressão arterial é um dos serviços realizados com mais frequência, pelo que tive a oportunidade de o realizar diversas vezes durante o meu estágio.

A pressão arterial é medida no gabinete com um tensiómetro de braço automático. Inicialmente, é pedido ao utente que se sente confortavelmente e relaxe durante cerca de 5 minutos, aproveitando esse tempo para realizar algumas questões sobre fatores que possam interferir com o resultado da medição, como se bebeu café ou fumou nos últimos 30 minutos, se praticou alguma atividade física, entre outras. Seguidamente, é necessário garantir que o utente se encontra numa posição adequada, sem nenhuma peça de roupa a fazer pressão no braço, assim como informar o utente que durante a medição não se pode movimentar, nem falar. No final da medição, é explicado ao utente que os normais devem situar-se abaixo dos 120mmHg para a pressão arterial sistólica e dos 80 mmHg para a pressão arterial diastólica. O valor obtido na sua medição é comunicado ao utente e registado num cartão que o utente pode levar consigo. Independentemente do resultado da medição, é sempre importante transmitir algumas medidas não farmacológicas que o utente deve seguir. Nas situações onde se verifiquem valores muito alterados, o utente é encaminhado para o centro de saúde (28).

Durante o meu estágio, deparei-me com alguns valores de pressão arterial elevados pelo que, nesses casos, aconselhei os utentes a procurarem seguir as medidas não farmacológicas. Além disso, recomendei que fizessem medições regulares da pressão arterial, de modo a perceber se esses valores altos seriam frequentes e se o mesmo se verificasse, a recorrerem a um médico.

9.2 Mapa 48h da Pressão Arterial

A FM diferencia-se por ser uma das únicas farmácias da cidade de Aveiro a oferecer o serviço UAH (Unidade de Apoio ao Hipertenso), realizando a medição em ambulatório da Pressão Arterial durante 48h, através do software da CAT&D®.

O MAPA trata-se do método mais preciso de medição da pressão arterial, uma vez que permite um diagnóstico de hipertensão verdadeira e a avaliação do risco cardiovascular (28).

Para a colocação, o utente desloca-se até à farmácia, mediante marcação prévia. Após uma breve explicação do procedimento ao utente, é colocada à sua cintura o aparelho

portátil que irá efetuar as medições e que se encontra conectado a uma manga insuflável colocado no braço que irá realizar uma medição a cada hora. Após as 48h, o utente volta à farmácia, é retirado o equipamento e são descarregados os dados das medições realizadas. Nesta fase, é necessário realizar algumas questões ao utente e registá-las no sistema informático como: as horas a que se deitou e as horas e a que acordou, medidas antropométricas, medicação habitual, histórico de doenças crónicas, histórico de hipertensão familiar, hábitos tabágicos, fatores de risco e estilo de vida. Por fim, é impresso o relatório que irá ser posteriormente analisado pelo médico, no qual constam os valores registados, assim como a probabilidade de ocorrência de um evento cardiovascular fatal nos próximos 5 a 10 anos (29).

Durante o meu estágio, foi-me possível assistir e perceber como funciona todo o processo, tanto de colocação, como de retirada do equipamento e posterior registo no sistema informático das questões adicionais.

9.3 Medição da Glicémia, Colesterol Total e Triglicerídeos

Outros serviços realizados frequentemente na FM são a medição da glicémia, essencial no controlo e identificação da Diabetes Mellitus e a do colesterol total e triglicerídeos, determinantes para a prevenção de doenças cardiovasculares.

Quanto à medição da glicémia, o primeiro passo é entender se o utente se encontra em jejum ou não, uma vez que os valores de referência variam consoante a situação. Em seguida, confirma-se se o aparelho se encontra calibrado e insere-se neste a tira-teste. Seguidamente, procede-se à desinfeção do dedo do utente e com a ajuda de uma lanceta faz-se uma picada no dedo, de modo a obter-se uma gota de sangue. Posteriormente, é necessário encostar a tira-teste à gota de sangue e fornecer um algodão ao utente pedindo-lhe fazer pressão no sítio da picada, por alguns segundos. Após obter o resultado, este deve ser comunicado oralmente ao utente e registado num cartão, que lhe é entregue. Independentemente do resultado, é sempre importante reforçar algumas medidas não farmacológicas e no caso de se tratar de um utente diabético, reforçar a importância da adesão à terapêutica.

Relativamente aos valores de referência, no caso de o utente se encontrar em jejum os valores de glicémia devem encontrar-se entre os 70 mg/dL e os 110 mg/dL. No caso de o utente efetuar a medição duas horas após a última refeição, os valores devem encontrar-se entre os 70 mg/dL e os 140 mg/dL (30).

Quanto à medição do colesterol total e dos triglicéridos, o processo é igual, no entanto é necessária uma maior quantidade de sangue. Quanto aos valores de referência, o colesterol total deve encontrar-se abaixo dos 190mg/dL, sendo que a ingestão de alimentos não influencia os resultados, pelo que a medição pode ser realizada a qualquer hora do dia. E quanto aos valores de referência dos triglicéridos, estes devem encontrar-se abaixo dos 150mg/dL e a medição deve ser realizada após 12 horas de jejum, uma vez que o resultado vai ser afetado pela ingestão de alimentos (31). No fim da medição destes parâmetros, é sempre necessário reforçar as medidas não farmacológicas e questionar sobre o histórico dos resultados obtidos anteriormente.

9.4 Medição Antropométrica

À entrada da FM, existe uma balança automática que permite aos utentes realizarem autonomamente a medição do seu peso e altura, sendo feito automaticamente o cálculo do IMC. No fim das medições, é impresso um talão com o registo de todos os dados que o utente pode guardar de modo a ir avaliando a sua evolução ao longo do tempo. Apesar da medição ser autónoma, é importante o farmacêutico explicar ao utente como se posicionar corretamente, devendo colocar-se em posição vertical, olhar em frente e manter os braços pendentes ao longo do corpo.

9.5 Serviço de Nutrição

São realizadas semanalmente, na FM, consultas de nutrição para os utentes interessados. A primeira consulta é normalmente a mais demorada, uma vez que é realizada uma avaliação geral do estado de saúde do utente. As consultas seguintes acabam por ter uma duração menor, uma vez que é feito maioritariamente o acompanhamento e avaliação do progresso do utente. A nutricionista da FM trabalha com a marca GoodDiet®, pelo que procura aconselhar os produtos da marca mais adequados a cada utente.

A equipa da FM também é responsável por informar utentes sobre a existência destas consultas, especialmente aos utentes que mostrem interesse em melhorar o seu estilo de vida. Durante o meu estágio, recomendei essas consultas a alguns utentes com valores de glicémia e pressão arterial elevados, que reconheceram a alimentação como a maior causa desses valores e mostraram interesse em melhorar a sua alimentação e estilo de vida para a obtenção de melhores resultados, assim como a inúmeros utentes que se dirigiram à farmácia na busca de produtos para ajudar na perda de peso.

Relativamente à área da nutrição, destaco a formação da Vitaceutics® relativamente à gama GoodDiet® e GoodSlim® à qual tive oportunidade de assistir e que se mostrou essencial durante o meu estágio, uma vez que existem diversos utentes que se dirigem à farmácia à procura de produtos que ajudem no processo de perda de peso. Deste modo, foi importante perceber a diferença entre os produtos da marca de modo a identificar quais os mais indicados em cada situação, conforme os objetivos do utente. Apesar desta formação, sempre que me foi solicitado aconselhamento sobre algum produto, alertei os utentes de que o mais adequado seria sempre realizar primeiramente uma consulta com a nutricionista, de modo que a esta pudesse avaliar as suas necessidades específicas.

9.6 Administração de Injetáveis

Na FM, os profissionais com a devida formação realizam a administração de vacinas não incluídas no PNV e de injetáveis. Cada vez que é administrada uma vacina, é necessário registar no sistema informático o nome do utente, data de nascimento, nome e lote da vacina, via e data de administração, contacto do utente, se ocorreu alguma reação após a administração e o nome do farmacêutico que efetuou a administração. Apesar de o meu estágio já ter decorrido após o pico de vacinação contra a gripe, tive ainda a oportunidade de assistir a todo este processo com uma utente que acabou por se vacinar mais tarde.

9.7 Serviço de podologia

Na FM ocorrem mensalmente consultas de podologia, nas quais uma profissional especializada se desloca à farmácia especificamente para esse efeito. Nas sessões é avaliada a pressão plantar, assim como são avaliadas queixas mais específicas que cada utente apresente.

Durante o meu estágio, fiquei bastante surpreendida com a quantidade de pessoas que se deslocavam à farmácia para a marcação destas consultas, sendo que, no dia em que a profissional se deslocava à farmácia, havia sempre utentes agendados em todos os horários disponíveis.

9.8 Envio de Medicamentos e/ou Produtos de Saúde a Instituições

Na FM, é separada e fornecida a medicação/produtos de saúde a duas instituições: a

Direção Geral de Reinserção e Serviços Prisionais e a Congregação das Irmãs Dominicanas.

Em ambas as instituições, existe uma enfermeira responsável pela medicação necessária. No caso da Congregação das Irmãs Dominicanas, as receitas são levadas à farmácia em papel ou enviadas por email e no caso da Direção Geral de Reinserção e Serviços Prisionais, um guarda prisional desloca-se à farmácia com a listagem de medicamentos necessária enviada pela enfermeira.

Em ambos os casos, após a medicação ser reunida, é dispensada e colocada numa embalagem de cartão, podendo ser levada diretamente pelo responsável que se encontra na farmácia ou enviada à instituição.

10. Preparação de Medicamentos

10.1 Medicamentos Manipulados

De acordo com o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, um medicamento manipulado é definido como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (32). Essa manipulação decorre da necessidade de adaptar a terapêutica medicamentosa de um determinado utente, caso não exista disponível no mercado uma opção que satisfaça as suas necessidades, quanto às substâncias ativas, dose, características metabólicas e intolerâncias do utente, forma farmacêutica viável ou adesão à terapêutica (33).

Como mencionei anteriormente neste relatório, a FM não efetua a preparação de medicamentos manipulados, pelo que quando necessário estes são pedidos à Farmácia Couto, situada no Porto. Deste modo, durante o meu estágio apenas assisti à execução das encomendas à farmácia Couto e dei entrada dos medicamentos manipulados no sistema informático aquando da sua receção na farmácia para posterior dispensa.

10.2 Preparações Extemporâneas

As preparações extemporâneas referem-se a medicamentos pouco estáveis após a sua reconstituição, pelo que se apresentam sobre a forma de pós ou grânulos durante o armazenamento, sendo reconstituídos apenas no momento da dispensa ao utente, originando soluções ou suspensões.

O processo de preparação destes medicamentos começa com a agitação vigorosa do frasco, de modo a soltar o pó/grânulos das paredes e do fundo do recipiente. Seguidamente, adiciona-se 2/3 da água purificada e agita-se novamente e, por fim, adiciona-se o restante da água até atingir o volume pretendido, agitando até que a mistura fique homogénea. Durante o meu estágio, elaborei diversas preparações extemporâneas, principalmente antibióticos orais pediátricos, explicando sempre ao utente, aquando da sua dispensa, a validade do medicamento, as suas condições de conservação e a necessidade de agitar antes de cada toma.

11. Receituário e Faturação

Uma vez que, na FM, uma grande maioria dos MSRM dispensados, são comparticipados, é fundamental realizar no final de cada mês a conferência do receituário e faturação, de modo a poder obter o reembolso das comparticipações realizadas. Este processo demanda uma responsabilidade significativa, dado que é necessário tudo estar conforme os requisitos estabelecidos para poder ser recebido o reembolso das comparticipações.

O procedimento inicia-se com a verificação minuciosa de cada receita manual. Cada receita é examinada individualmente para confirmar a presença de informações essenciais, como o nome do utente, o número de beneficiário, a assinatura do médico e a validade da prescrição. Além disso, é necessário conferir se os medicamentos do comprovativo de dispensa correspondem aos prescritos na receita e se na mesma consta a data da dispensa, o carimbo da farmácia e a assinatura do farmacêutico. Posteriormente, as receitas são separadas segundo os organismos/planos de comparticipação e por lotes, sendo cada lote constituído obrigatoriamente por 30 prescrições, à exceção do último que pode conter um número inferior.

Em seguida, os lotes são fechados no sistema informático da farmácia. Para isto, vai-se à secção “Receitas”, onde se emite o verbete de identificação, o resumo dos lotes e a respetiva fatura para cada entidade comparticipadora. Seguidamente, cada lote completo é envolvido pelo respetivo Verbetes de Identificação do Lote carimbado e rubricado.

Por fim, o receituário referente ao SNS é enviado ao Centro de Conferência de Faturação (CCF) e o receituário referente aos restantes organismos é enviado à Associação de Farmácias de Portugal (AFP), responsável pelo envio às entidades responsáveis. No caso de ser detetado algum erro, as receitas são enviadas novamente à farmácia de modo a ser feita a sua correção. Caso não haja possibilidade de correção, a farmácia não recebe a comparticipação.

No caso das receitas eletrônicas desmaterializadas, a maioria da documentação é enviada automaticamente através do sistema informático. No entanto, em situações que envolvem regimes adicionais de comparticipação, em que o plano é adicionado manualmente, é impresso um documento que o utente deve assinar como prova de dispensa. Este documento deve ser guardado de modo a ser posteriormente enviado também à AFP.

Durante o meu estágio pude proceder à conferência das receitas manuais, assim como assistir aos processos de faturação e emissão dos respetivos documentos no final do mês.

12. Outras Atividades Desenvolvidas na Farmácia Moderna

12.1 Rastreios

Durante o meu estágio tive a oportunidade de participar em 3 rastreios, em diferentes empresas, nas quais realizei a medição da tensão arterial, glicémia e colesterol total a todos os trabalhadores. Nestes rastreios, após as medições, os valores obtidos foram registados num cartão e todas as informações necessárias, incluindo medidas não farmacológicas, foram transmitidas aos participantes.

Fiquei inclusivamente bastante feliz, ao perceber que diversos trabalhadores dessas empresas passaram a dirigir-se à FM para obter a sua medicação. Isso demonstra que perceberam que se tratava de um local preocupado, acima de tudo com o bem-estar dos seus utentes, onde poderiam sempre contar com o aconselhamento necessário.

12.2 Site online

A FM, para além do espaço físico, apresenta também um site online, onde se encontram disponíveis todos os MNSRM que se encontram no espaço físico da farmácia e ainda outros. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de inserir alguns MNSRM e produtos de saúde no site online, acompanhados de uma breve explicação e da respetiva indicação da posologia mais adequada. Essa tarefa revelou-se bastante importante, uma vez que ao realizar a pesquisa, aprendi bastante sobre cada produto, o que se mostrou fundamental para o meu aconselhamento durante o atendimento, como aconteceu com os produtos da Aquilea®.

12.3 Glovo

A FM apresenta ainda alguns dos seus produtos e MNSRM disponíveis na Glovo, o que permite que, no caso de haver algum utente da zona de Aveiro, que não tenha a possibilidade de se deslocar à farmácia, possa adquirir o produto que necessita num reduzido espaço de tempo. Também no site da Glovo, se encontram todas as especificações do produto, assim como a sua posologia. Ao cair um pedido da Glovo na farmácia, um membro da equipa procede à confirmação do pedido e à respetiva dispensa no sistema informático. Seguidamente, um motorista da Glovo é responsável por vir levantar o pedido e entregá-lo nas devidas condições ao utente.

13. Conclusão

Os três meses de estágio que realizei em farmácia comunitária, apesar de extremamente desafiantes foram sem dúvida fulcrais para a consolidação dos conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Apesar de todas as dificuldades que senti ao longo destes meses, considero que a experiência foi realmente gratificante, permitindo-me perceber como é a realidade da profissão farmacêutica no dia a dia de uma farmácia comunitária.

Resta-me agradecer a toda a equipa da Farmácia Moderna por toda a simpatia, amabilidade e disponibilidade para me transmitir o máximo de conhecimento possível durante o estágio o que tornou esta experiência tão enriquecedora e me permitiu crescer tanto a nível profissional. Agradeço ainda, particularmente ao Dr. Fernando Bastos, pela oportunidade de estagiar na Farmácia Moderna.

Análise SWOT

Forças

- Equipa bastante dinâmica e com um enorme espírito de entreajuda o que se revelou essencial na minha aprendizagem;
- Elementos da equipa com especializações e formações em diferentes áreas o que diversifica muito mais os conhecimentos da equipa;
- Farmácia bastante antiga, o que permite o seguimento de diversos utentes já há muitos anos;

- Elevada oferta da farmácia a nível da dermocosmética e da suplementação o que me permitiu aprender mais sobre diversos produtos;

Fraquezas

- Preparação de manipulados realizada por outra farmácia, pelo que não tive a possibilidade de realizar nem observar nenhuma preparação;

Oportunidades

- Diversas iniciativas de rastreios na comunidade o que permite mostrar à população que o farmacêutico tem um papel na sociedade que vai muito além da simples dispensa de medicamentos ao balcão;
- O facto de a FM ser das únicas farmácias de Aveiro a realizar o MAPA dando aos utentes a oportunidade de detetarem a hipertensão verdadeira através de um método muito mais preciso e fidedigno;
- O acesso a formação constante o que permite ao farmacêutico melhorar em todos os aspetos o seu aconselhamento ao utente durante a dispensa;

Ameaças

- A rutura de diversos medicamentos, ao longo do meu estágio, que coloca em causa tratamentos indispensáveis aos utentes;
- Dificuldade em entender o que alguns utentes estrangeiros procuram pelo facto de os mesmos não dominarem nem o português, nem o inglês o que pode suscitar erros de compreensão e de dispensa;
- O facto da medicação dispensada através de sites online como a Glovo não permitir o aconselhamento do farmacêutico diretamente ao utente;
- Dificuldade que senti no início do estágio em correlacionar as substâncias ativas com o nome comercial dos medicamentos, uma vez que é algo que não nos é transmitido durante o MICF pelo que acaba por ser uma realidade com a qual apenas começamos a contactar durante o estágio;

14. Referências Bibliografias

1.A Farmácia Comunitária. Ordem Dos Farmacêuticos [Internet] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>

2.Ministério da Saúde, Portaria n.º 277/2012 de 12 de setembro, Diário da República, 2012.

3. Ministério da Saúde, Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto - Regime jurídico das farmácias de oficina, Diário da República, 2007.
4. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 3ª Edição.
5. INFARMED I.P. - Gabinete Jurídico e Contencioso. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada, 2014.
6. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. 2021. Disponível em: <https://files.dre.pt/2s/2021/12/244000000/0014300159.pdf>
7. INFARMED I.P. Farmacovigilância [Internet]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/Farmacovigil%25E2ncia.pdf/do9ac37a-e0a5-471c-bc06-ef4bdd096581?version=1.1>
8. Quem somos - Valormed Institucional [Internet]. Disponível em: <https://valormed.pt/quem-somos/>
9. INFARMED: Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Estatuto do Medicamento.
10. Ministério da Saúde. Portaria n.º 284-A/2016, de 04 de novembro, Diário da República, 2016.
11. INFARMED I.P., Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde, Ministério da Saúde, 2019.
12. Ordem dos Farmacêuticos, Boas práticas de farmácia comunitária: Norma específica sobre o uso responsável do Medicamento, 2018.
13. INFARMED I.P. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde [Internet]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790
14. Ministério da Saúde. Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho, 2015.
15. INFARMED I.P., Regimes excecionais de participação [Internet]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-comparticipacao>
16. Farmácias Portuguesas. Medicamentos Psicotrópicos [Internet]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/blog/medicamentos-psicotropicos>

17. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, Diário da República, 1993.
18. Automedicação. Ordem Dos Farmacêuticos [Internet]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/automedicacao/>
19. INFARMED I.P. Questões Frequentes sobre Medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia [Internet]. 2017. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/2013278/Quest%C3%B5es+frequentes+MNSRM_EF.pdf/a3bc886b-3e13-40e6-97ee-8c7ac6689d28
20. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, Diário da República, 2008.
21. Alimentos para Grupos Específicos – DGAV [Internet]. Disponível em: <https://www.dgav.pt/faq/conteudo/alimentacao/alimentacao-humana/seguranca-alimentos/alimentos-para-grupos-especificos/>
22. Ministério da Saúde. Lei n.º 62/2017, de 1 de agosto, Diário da República, 2017.
23. Ministério da Saúde. Portaria n.º 137/2024/1, de 3 de abril, Diário da República, 2024.
24. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho, Diário da República, 2008.
25. Ministério da Agricultura e do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, 2003.
26. INFARMED I.P. Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho.
27. Dispositivos médicos na farmácia [Internet]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia
28. Pressão arterial e hipertensão arterial | Hospital da Luz [Internet]. Disponível em: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/pressao-arterial-e-hipertensao>
29. UAH - Unidades de Apoio ao Hipertenso [Internet]. Disponível em: <https://www.uah.pt/mapa48h.php>
30. Farmácias Portuguesas. Diabetes: Valores de Glicémia [Internet]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/blog/diabetes-valores-glicemia>

31. Colesterol no sangue | Hospital da Luz [Internet]. Disponível em: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/colesterol-sangue-problemas-solucao>

32. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, Diário da República, 2004.

33. Boas Práticas De Farmácia Comunitária. Norma específica sobre manipulação de medicamentos [Internet]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/normas_para_manipulacao_d_e_medicamentos_196109572265d63a3705564.pdf

Anexo I

Identificação dos Metabolitos

Metabolitos	Desvio Químico (ppm)	Multiplicidade
Isoleucina	1,00	Dupleto
Valina	1,05	Quarteto
Ácido isobutírico	1,07	Dupleto
Ácido metilsuccinico	1,11	Multipleto
Etanol	1,19	Tripleto
Ácido-3-hidroxi-isovalerico	1,27	Singuleto
Treonina	1,34	Dupleto
Acido-alfa-hidroxisobutirico	1,36	Singuleto
Alanina	1,49	Quarteto
Lisina	1,90	Multipleto
Ácido acético	1,92	Singuleto
Ácido-2-hidroxi-glutárico	1,99	Multipleto
Ácido-n-acetilaspártico	2,04	Singuleto
Ácido-n-acetilneuramínico	2,07	Singuleto
Acetona	2,17	Singuleto
Ácido acetoacético	2,18	Singuleto
Ácido glutâmico	2,28	Multipleto
Ácido pirúvico	2,35	Singuleto
Ácido succínico	2,41	Tripleto
Glutamine	2,44	Multipleto
Citrato	2,6;	Duplo Dupleto
Dimetilamina	2,72	Singuleto
Creatina	3,04	Singuleto
Creatinina	3,04; 4,06	Singuleto; Singuleto
Ácido 1-metilúrico	3,16	Singuleto
Trimetilamina	3,26	Singuleto
Taurina	3,27; 3,42	Tripleto; Tripleto
Metanol	3,36	Singuleto
Açucares	3,53; 3,75	Multipleto; Multipleto
Glicina	3,57	Singuleto
ácido glicólico	3,94	Singuleto
Serina	3,95	Multipleto
Lactato	4,11	Quarteto
Ureia	5,81	Singuleto
Histidina	7,10	Singuleto
Hidroxifenilacetato	3,44; 7,15	Singuleto; Dupleto
Indoxyl sulfato	7,21; 7,30	Duplo Dupleto; Duplo Dupleto
Fenil-acetil-glutamina	7,36	Multipleto
Fenilalanina	7,44	Multipleto
Ácido Hipúrico	3,97; 7,56; 7,64; 7,84	Dupleto; Multipleto; Tripleto; Dupleto
Nudifloramida	8,34	Dupleto
Formato	8,47	Singuleto
Trigonelina	4,44; 8,09; 8,84	Singuleto; Tripleto; Multipleto

Anexo II

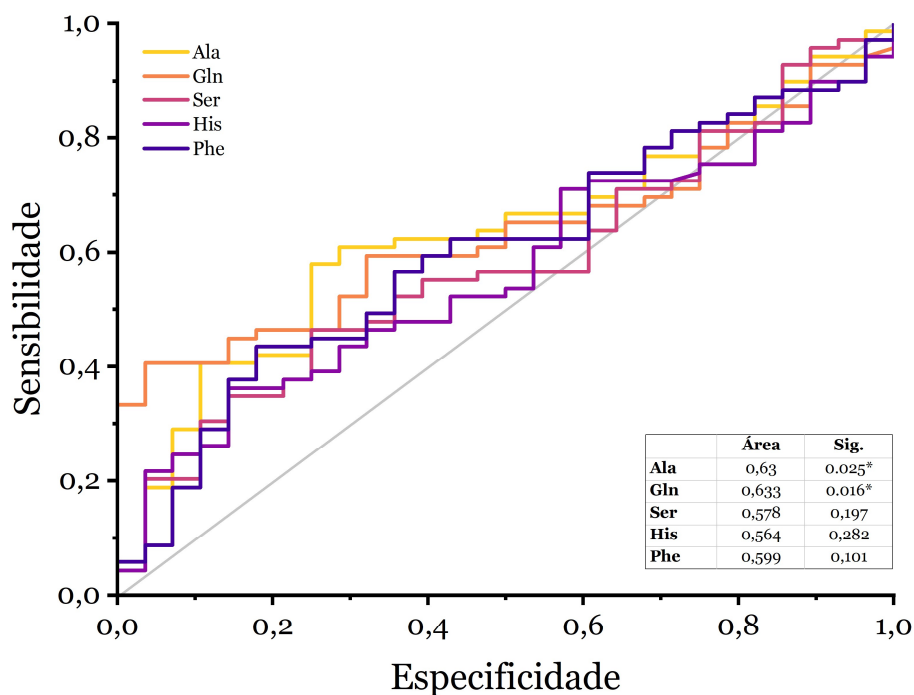
Concentração dos Metabolitos – Tabela Completa

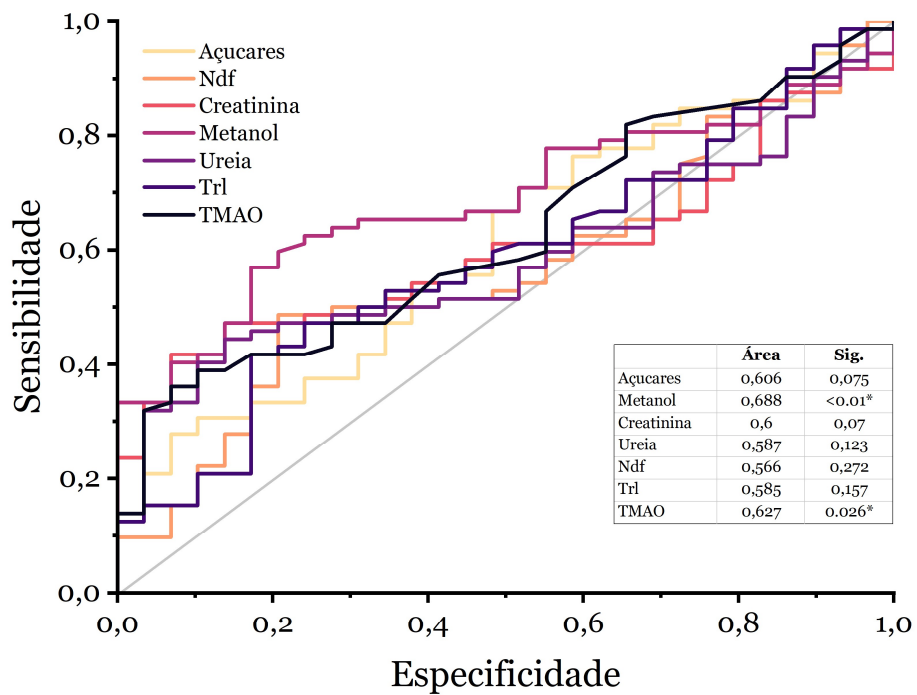
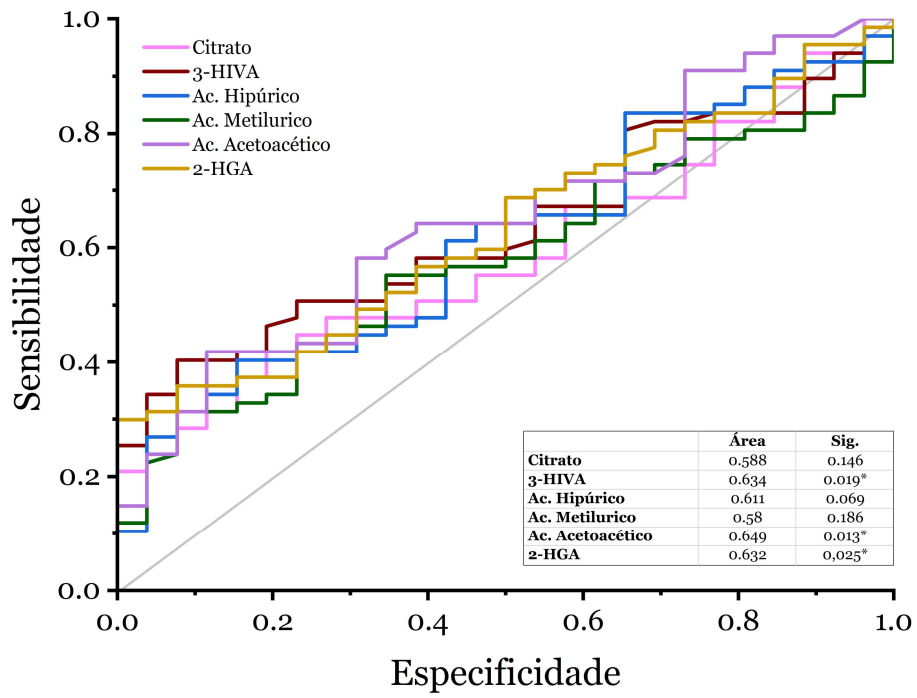
	Grupo Controlo	Grupo AVC	P-value
Isoleucina	0.285±0.023	0.224±0.032	0.067
Valina	0.219±0.016	0.181±0.023	0.093
Ácido isobutírico	0.233±0.018	0.195±0.018	0.069
Ácido metilsuccínico	0.466±0.034	0.397±0.036	0.122
Etanol	1.429±0.116	1.124±0.133	0.066
Ácido-3-hidroxi-isovalérico	0.393±0.305	0.280±0.024	0.002*
Treonina	1.648±0.147	2.386±0.365	0.034*
Acido-alfa-hidroxi-isbutírico	0.586±0.420	0.516±0.394	0.114
Alanina	1.985±0.155	1.459±0.172	0.013*
Lisina	2.187±0.147	1.964±0.209	0.204
Ácido acético	2.361±0.340	6.436±1.581	0.008*
Ácido-2-hidroxiglutárico	3.423±0.209	2.651±0.183	0.003*
Ácido-n-acetilaspártico	1.817±0.113	1.796±0.182	0.461
Ácido-n-acetilneuramínico	2.463±0.191	2.085±0.211	0.128
Acetona	0.823±0.389	0.116±0.013	0.130
Ácido acetoacético	0.802±0.216	0.138±0.034	0.002*
Ácido glutâmico	21.773±1.581	18.195±1.482	0.051
Ácido pirúvico	4.850±0.443	5.155±0.475	0.345
Ácido succínico	0.768±0.0561	0.743±0.066	0.401
Glutamina	2.919±0.208	2.147±0.144	0.001*
Citrato	23.622±2.236	16.241±1.914	0.007*
Dimetilamina	2.416±0.155	2.306±0.217	0.348
Creatina	0.009±0.002	0.012±0.004	0.198
Creatinina	70.189±4.845	52.815±3.177	0.002*
Ácido 1-metilúrico	0.786±0.064	0.616±0.573	0.026*
Trimetilamina N-óxido	0.028±0.002	0.020±0.003	0.012*
Taurina	21.458±1.958	19.796±3.429	0.330
Metanol	0.474±0.037	0.287±0.0215	<0.001*
Açucares	50.474±4.031	35.180±3.283	0.002*
Glicina	4.479±0.484	3.481±0.443	0.066
Ácido glicólico	1.904±0.291	1.944±0.241	0.032*
Serina	2.883±0.235	2.174±0.231	0.017*

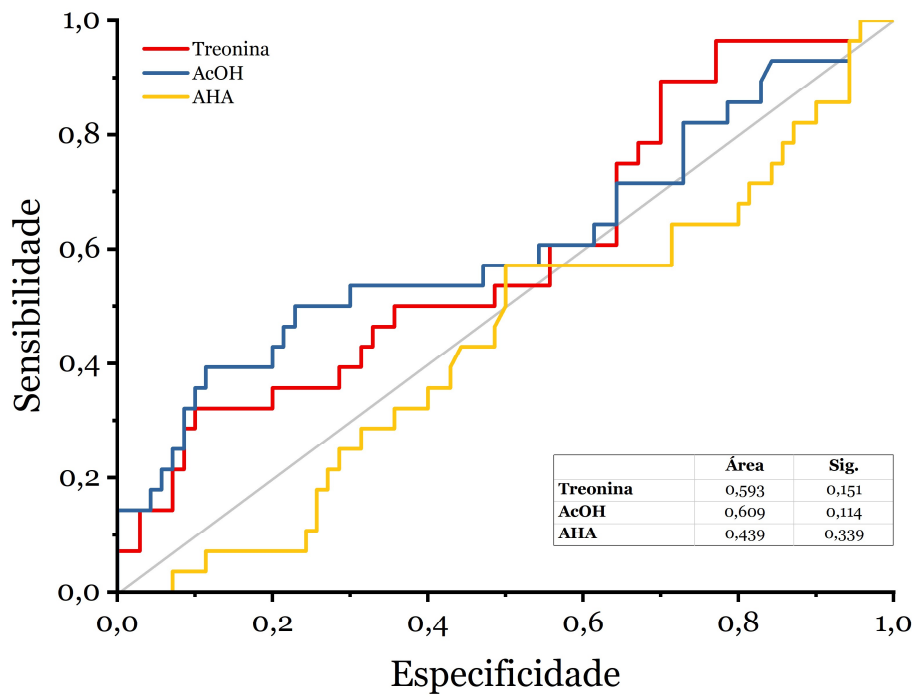
Lactato	4.839±0.309	4.586±0.368	0.320
Ureia	21.094±1.236	17.207±1.100	0.010*
Histidina	1.048±0.098	0.742±0.101	0.016*
Hidroxifenilacetato	0.819±0.114	0.601±0.162	0.153
Indoxil sulfato	12.087±0.943	10.850±1.048	0.226
Fenilacetilglutamina	31.908±2.258	25.466±2.361	0.026
Fenilalanina	4.399±0.351	3.278±0.332	0.011*
Ácido Hipúrico	9.173±0.918	5.483±0.730	0.001*
Nudifloramida	0.614±0.046	0.501±0.0483	0.046*
Formato	1.089±0.120	1.175±0.318	0.377
Trigonelina	0.853±0.081	0.569±0.078	0.007*

Anexo III

Curvas ROC dos vinte e um metabolitos que apresentaram diferenças significativas

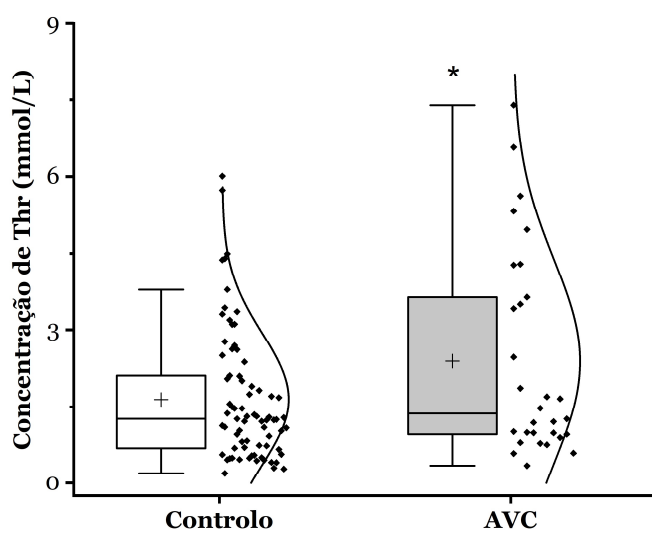


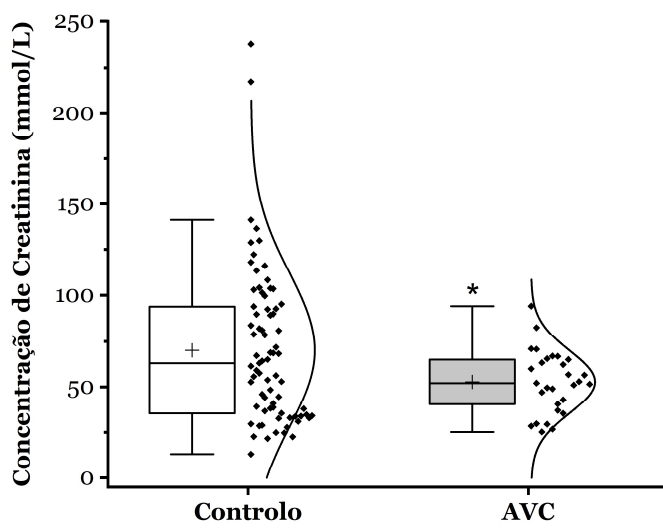
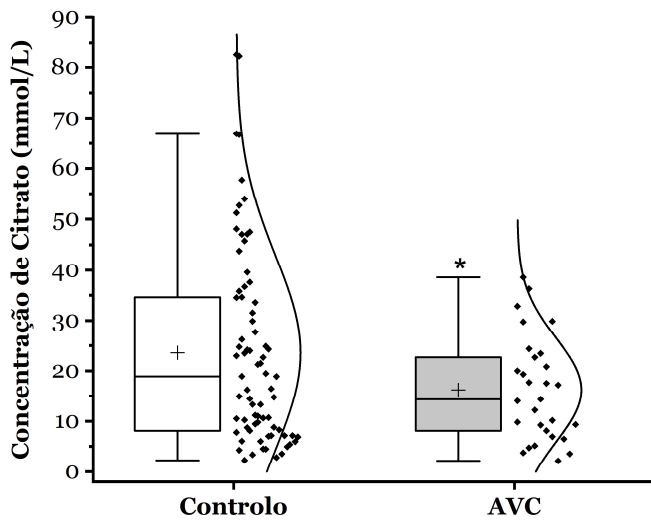
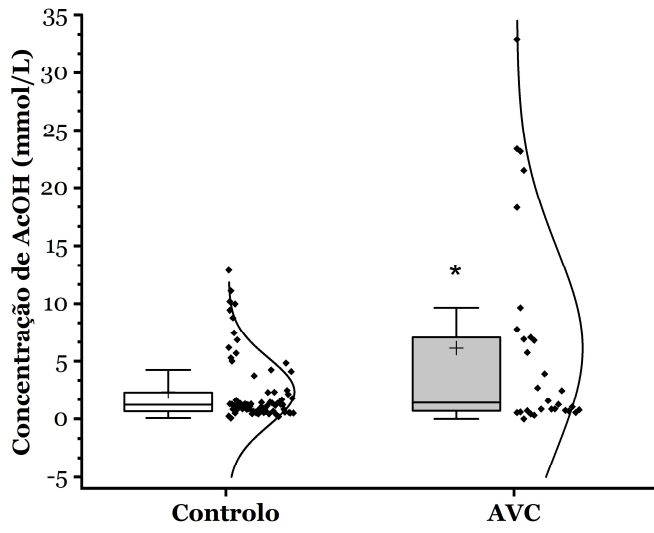


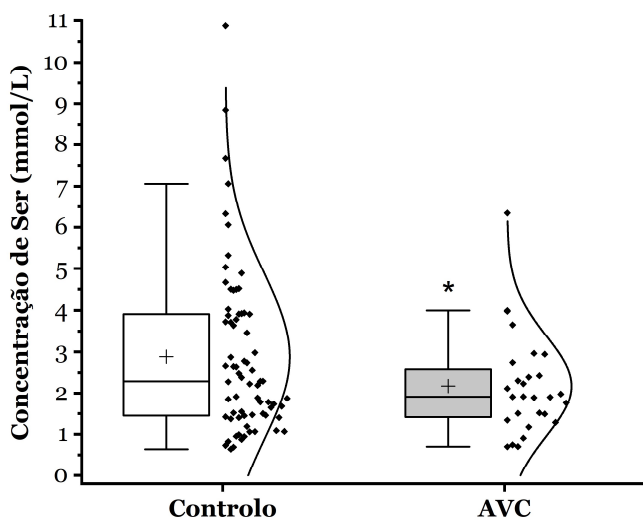
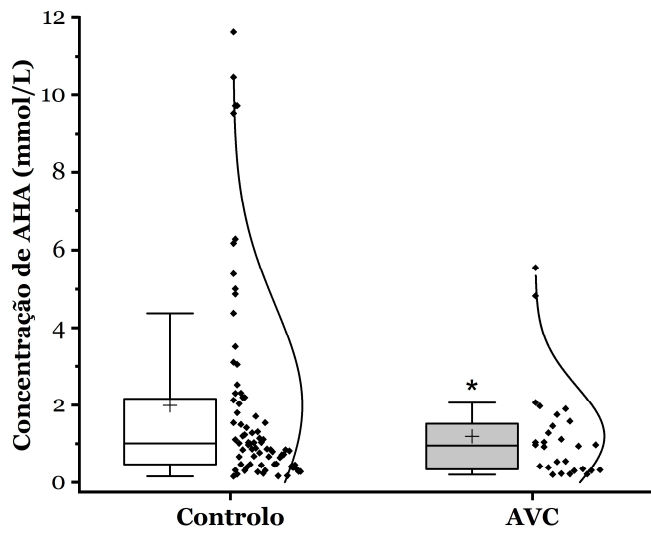
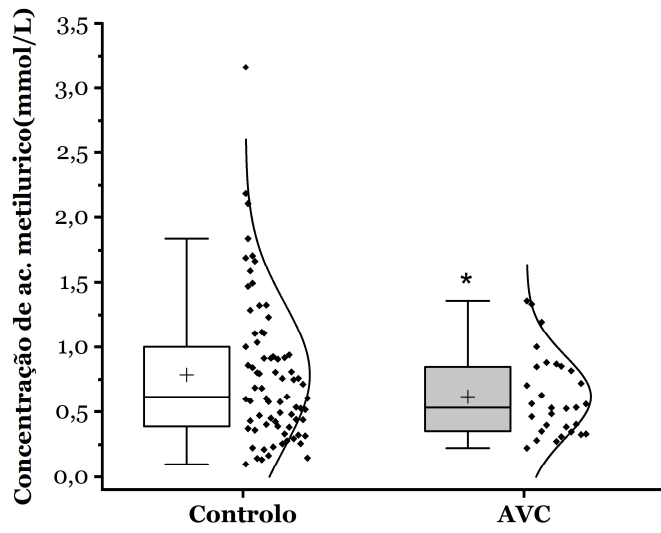


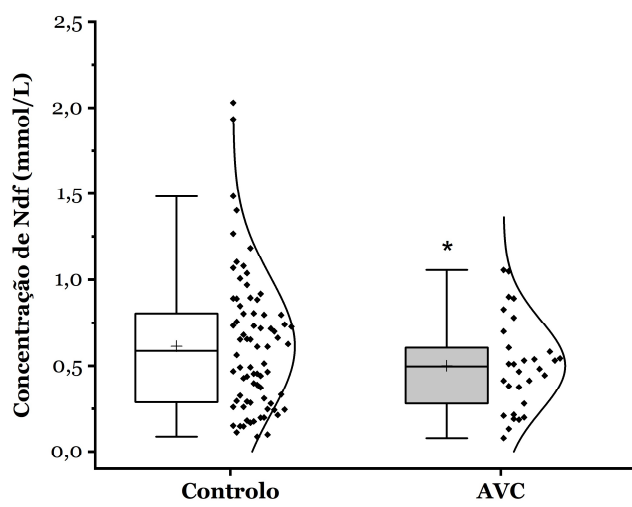
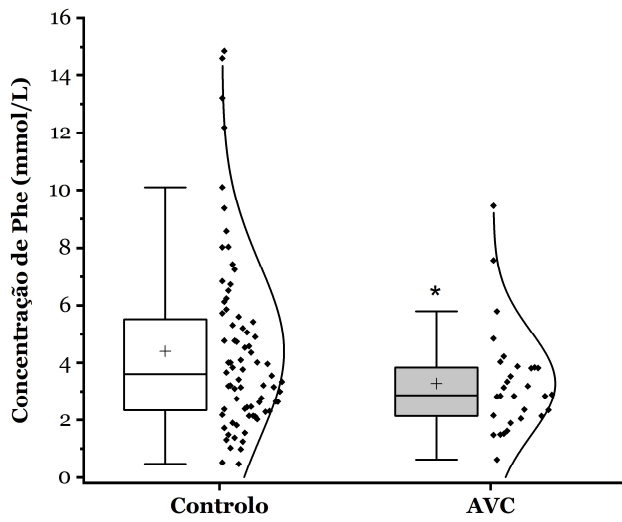
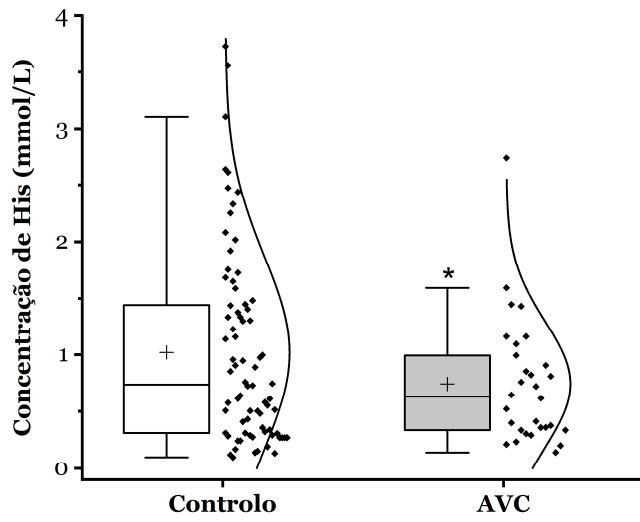
Anexo IV

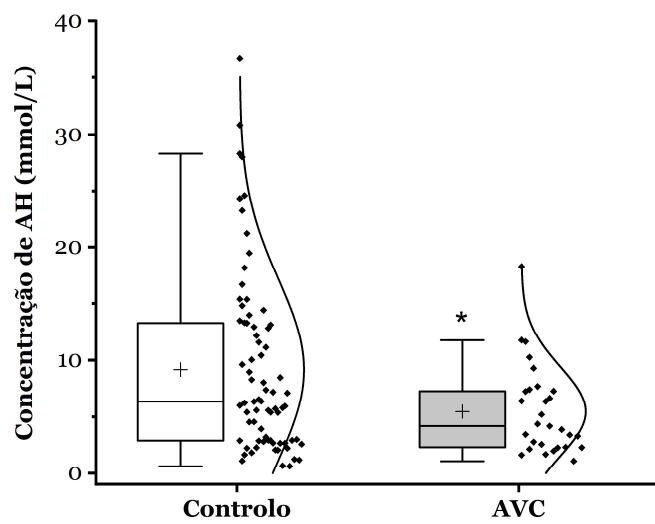
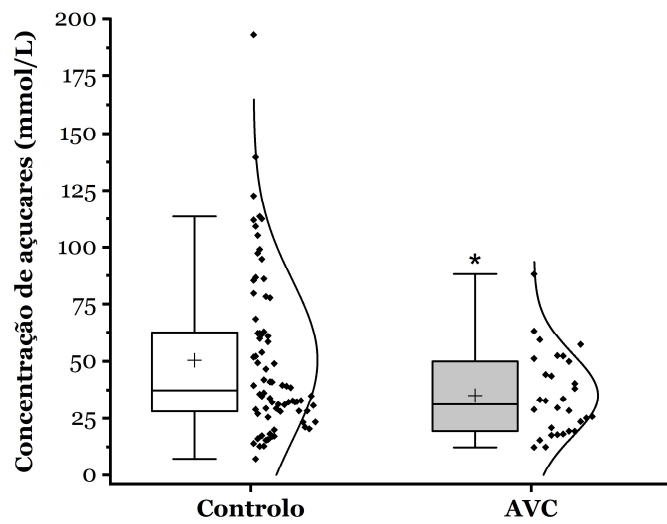
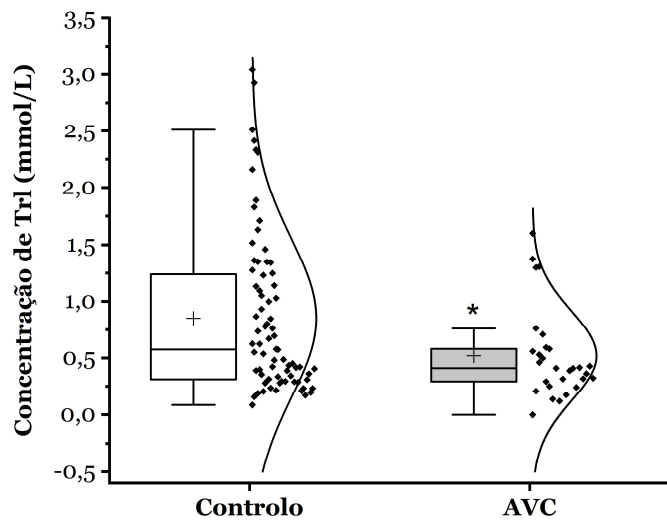
Gráficos de bigodes-dispersão-meio violino dos restantes metabolitos que apresentaram diferenças significativas

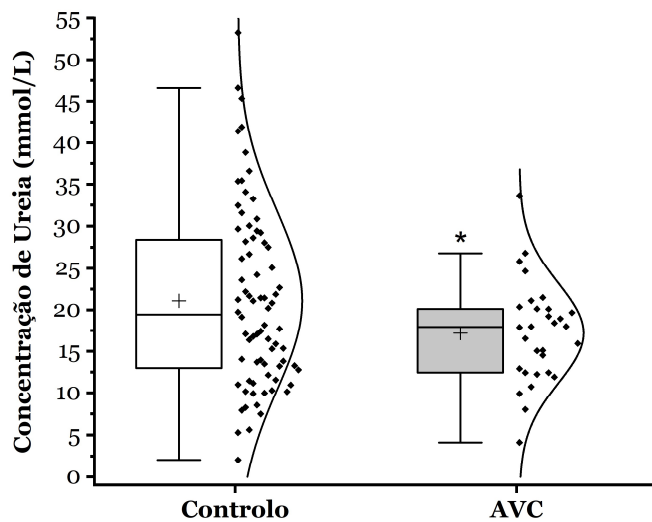












Anexo V

Power Point apresentado na Flash Communication do XIX Simpósio Anual do CICS-UBI



CICSUBI
Centro de Investigação em Ciências da Saúde
Health Sciences Research Centre



FACULDADE
CIÊNCIAS DA SAÚDE

UNIVARIATE METABOLOMIC ANALYSIS TO UNCOVER URINE METABOLIC MARKERS OF ISCHEMIC STROKE IN ELDERLY

Ana Margarida Carboila⁽¹⁾, Nácia Oliveira⁽¹⁾, Ignacio Verde^(1,2)

¹ Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

² Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

17 de Julho



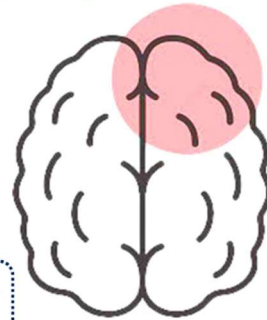



Acidente Vascular Cerebral (AVC)

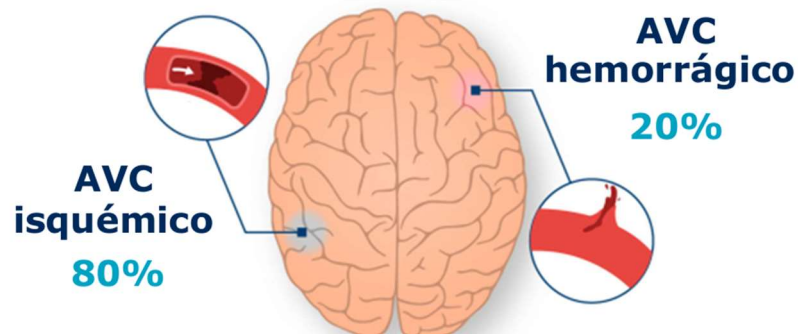
Anomalia neurológica **global ou focal**, que acontece de **modo súbito**, acompanhada de sintomas que podem durar mais de 24 horas, o que pode resultar em morte.

Alteração do **fluxo sanguíneo** que chega às **células cerebrais**.

Ausência de oxigênio e nutrientes → **disfunção** ou **morte celular**.



Tipos de AVC



Fatores de Risco

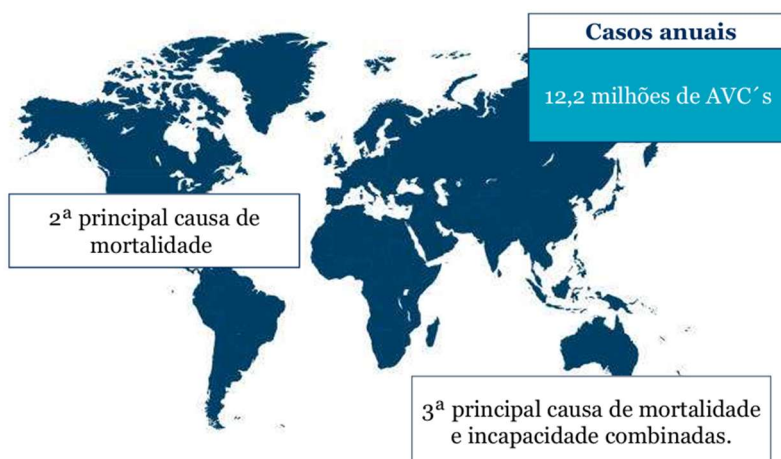
Não modificáveis

-  Sexo
-  Idade
-  Raça
-  Antecedentes pessoais de AVC

Modificáveis

-  Estilo de vida
-  Tabagismo
-  Doenças cardiovasculares
-  Doenças metabólicas

Epidemiologia



Atualmente:

Inexistência de biomarcadores eficazes na prevenção de AVC isquémico.

Objetivo

Diagnóstico precoce de AVC isquémico



Como?

Identificar moléculas candidatas a novos biomarcadores de AVC isquémico



Métodos



Dados pessoais e clínicos
Constituição dos grupos de estudo

Framingham Stroke Risk Score

Grupo controlo [0% - 5%]
Grupo AVC



Centrifugação e armazenamento a 4°C após colheita



1D ¹H-NOESY
2D ¹H-¹H J-Res
2D ¹H-¹³C HSQC
2D ¹H-¹³C HMBC

Identificação e quantificação dos metabolitos



R Studio

Resultados

43 metabolitos identificados



Diferenças significativas entre grupos

21 metabolitos

Ácido 3-hidroxi-isovalérico
 Ácido 2-hidroxi-glutárico
 Ácido acetoacético
 Ácido metilúrico
 Trimetilamina
 Ácido hipúrico
 Açúcar total
 Nudifloramida
 Fenilalanina

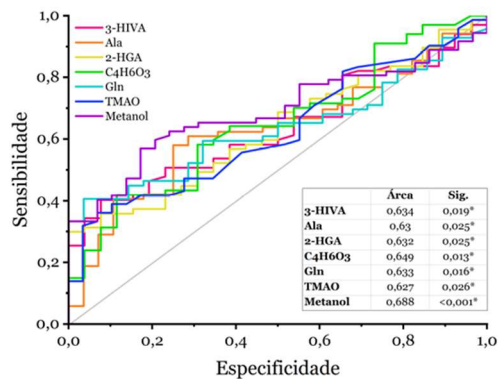
Trigonelina
 Alanina
 Glutamina
 Citrato
 Creatina
 Metanol
 Serina
 Ureia
 Histidina

Treonina
 Ácido glicólico
 Ácido acético



Resultados

Metabolitos com boa capacidade discriminativa



Ácido 3-hidroxi-isovalérico (3-HIVA);
 Alanina (Ala);
 Ácido 2-hidroxi-glutárico (2-HGA);
 Ácido acetoacético (C₄H₆O₃);
 Glutamina (Gln);
 N-Óxido de trimetilamina (TMAO);
 Metanol

Ácido 3-hidroxi-isovalérico (3-HIVA)

Excretado na urina

Subproduto da via de degradação da leucina

Diminuição dos aminoácidos de cadeia ramificada, no soro de indivíduos que já sofreram AVC.



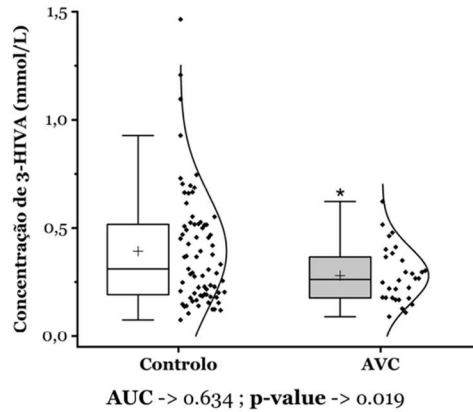
Diminuição da concentração de leucina no soro



Diminuição dos seus subprodutos no soro



Diminuição dos seus subprodutos na urina



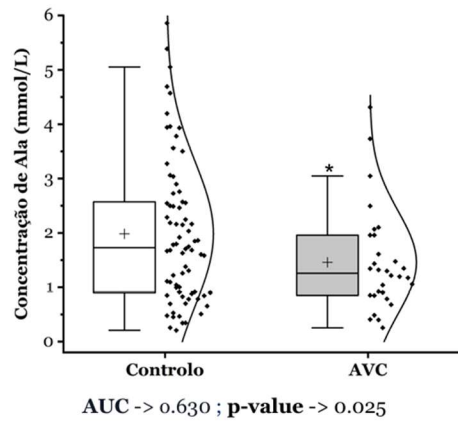
Alanina (Ala)

Aminoácido essencial → síntese de proteínas.

Capacidade hepática de conversão de alanina em glucose excede a de todos os outros aminoácidos

Fonte de energia para os músculos e sistema nervoso central.

Níveis diminuídos de alanina no soro de indivíduos que já sofreram AVC



Os nossos resultados revelaram uma diminuição na concentração de alanina na urina.

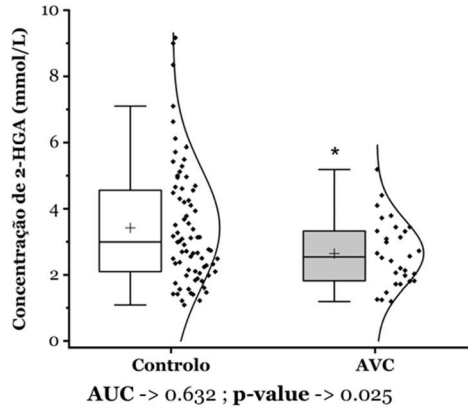
Ácido 2-hidroxi-glutárico (2-HGA)

Subproduto do metabolismo de aminoácidos (lisina e triptofano)

Alterações neste metabolito representam uma alteração na reação da transhidrogenase → acúmulo de GABA → alterações na biodisponibilidade do glutamato.



Estudos genómicos mostraram que a acumulação deste metabolito resulta num forte stress oxidativo.



Os nossos resultados revelaram uma diminuição na concentração de ácido 2-hidroxi-glutárico na urina.

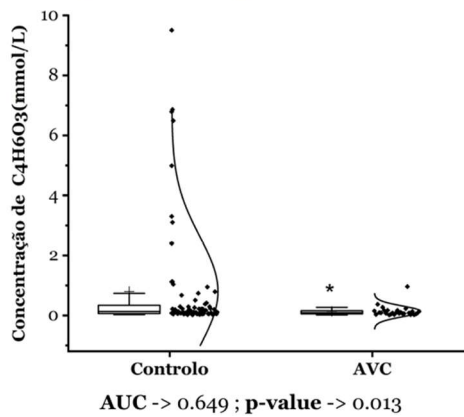
Ácido acetoacético (C₄H₆O₃)

Pertence à classe de compostos cetoácidos de cadeia curta e derivados

Níveis elevados no sangue estão associados a um risco reduzido de eventos cardíacos e cerebrais severos.



Protege eficientemente contra a neurotoxicidade do glutamato *in vitro* e *in vivo*.



Efeitos neuroprotetores descritos.



Diminuição da sua concentração no soro e consequentemente na urina.



Glutamina (Gln)

Envolvido em diversas funções no corpo humano.

Concentrações diminuídas de glutamina são encontradas durante o stress catabólico.

Precursor do neurotransmissor cerebral glutamato

Níveis aumentados de glutamato extracelular foram acompanhados por diminuições nos níveis de glutamina



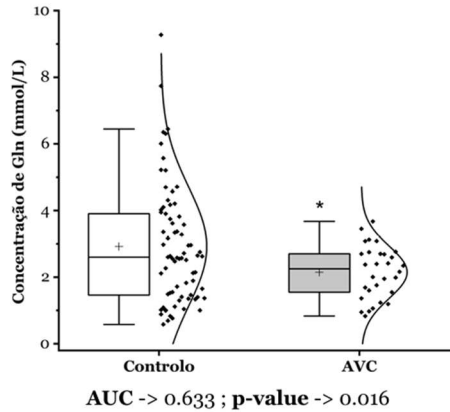
AVC



Aumento dos níveis extracelulares de glutamato; Aumento do stress metabólico



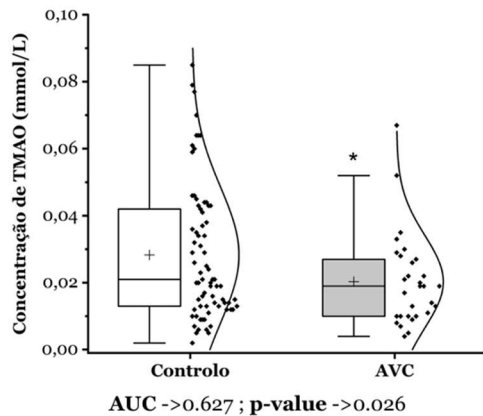
Diminuição da glutamina extracelular e consequentemente na urina.



N-Óxido de Trimetilamina (TMAO)

Produzido pelo microbioma intestinal, (derivado da colina, L-carnitina, betaina e fosfatidilcolina)

Níveis aumentado de da TMAO foram associados a um risco aumentado de eventos cardiovasculares, hipertensão, aterosclerose e AVC.



Os nossos resultados revelaram uma concentração de TMAO diminuída na urina.

Metanol

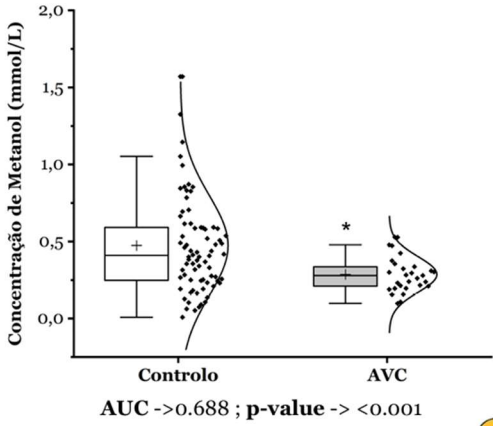
Proveniente de fontes exógenas e endógenas.

Baixa toxicidade, no entanto os seus subprodutos (formaldeído e ácido fórmico) são tóxicos.

Níveis aumentados de ácido fórmico no plasma já foram associados a um maior risco de AVC.

Estudo revelou concentrações diminuídas de metanol na urina de indivíduos com AVC.

O metanol é maioritariamente degradado para originar os seus metabolitos



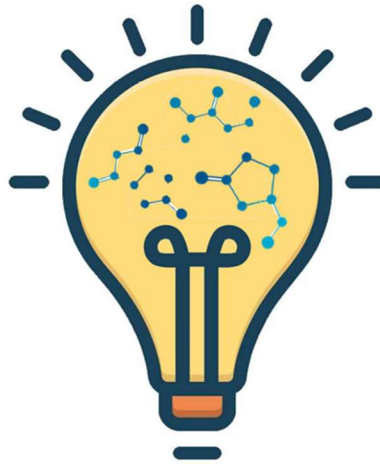
Níveis aumentados de ácido fórmico no plasma

Diminuição dos níveis encontrados na urina



Conclusão

Com base nestes resultados, podemos considerar o ácido-3-hidroxi-isovalérico, a alanina, o ácido-2-hidroxi-glutárico, o ácido acetoacético, a glutamina, o N-Óxido de trimetilamina e o metanol como promissores biomarcadores para o AVC isquémico.



Anexo VI

Espaço exterior da FM



Anexo VII

Área de atendimento ao público da FM



Anexo VIII

Armazém



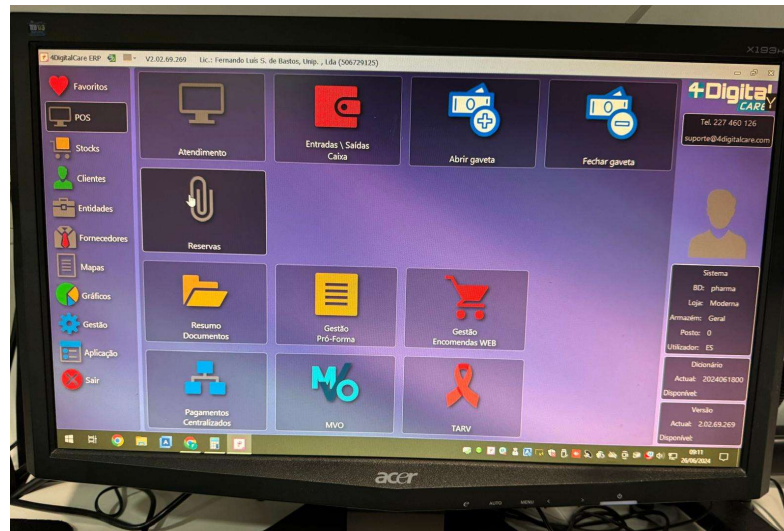
Anexo IX

Laboratório



Anexo X

Sistema Informático (4DigitalCare)



Anexo XI

Nota de devolução

Triplicado
Guia de Devolução: 1GD/1/291
Data: 22-04-2024

Farmácia Moderna
Fernando Luis S. de Bastos, Unip., Lda
De Tel: Fernando Luis Seabra de Bastos
Rua Com. Grande Guerra nº 103
3810-087 Aveiro
Tel: 23481090
Fax:
Email: moderna.farm@gmail.com
NIF: 500729125
Autorização Infarmed 19445

JFXXBFG 291

COOPROFAR RDIS
ZONA IND. PORT. R. PEDRO J. FERREIRA,
200710
4430-612 GONDOMAR
NIF: PT 500336512

Este documento não serve de factura
Código AT: 15509423319

GW07-Processado por programa certificado nº 1665/AT

Código	Descrição	Validade	Qtd.	Bon	IVA	PVP	PC	Valor
Motivo: PEDIDO POR ENGAÑO								
7088146	DESCOROP SOL OPTALM 8ML	12-2024	2	0	6,00	18,60	12,88	25,76
TT (SAL) 2949099								
5273347	ZOVIRAX DULO CR 50+10 MG/G 2 G	12-2024	2	0	6,00	12,11	7,58	15,16
TT (SAL) 2949071								

Total: 4 40,92

Taxa	Incidência	IVA	Total
6,00	40,92	2,46	43,38
Total:	40,92	2,46	43,38

Local Carga: Nossas Instalações Data / Hora Carga: 22/04/2024 17:26:11 Viatura:
Local Descarga: Morada do Destinatário Data / Hora Descarga: / / : : :

22 de abril de 2024 Desenvolvido por: 4DigitalCare, Lda Pág. 1 de

Anexo XII

Equipamento da Glovo



Anexo XIII

Certificados das formações desenvolvidas durante o estágio na FM





CERTIFICADO

Certifica-se que Ana Margarida Dantas Carboila, Cartão do Cidadão N.º 14544624, participou na formação ministrada por Sandra Capilão, com a duração de 1h30 horas, no dia 23 de Maio de 2024, referentes aos Suplementos Alimentares da Good Diet – Serviço de Nutrição – Conceito e métodos de angariação de utentes e Complementares de Emagrecimento, realizado no seu posto de trabalho, Farmácia Moderna, Aveiro.

O Responsável pela Entidade formadora


Dr. Ricardo Leite
(Direção Técnica)

 Vitaceutics