



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Os flavonoides nas doenças neurodegenerativas

Ana Francisca de Afonso e Rocha

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutora Ana Paula Duarte

Covilhã, junho 2015

Dedicatória

Aos meus pais e irmão...
porque *“A educação é o nosso
passaporte para o futuro, pois, o
amanhã pertence às pessoas que se
preparam hoje”*

Malcolm X

Agradecimentos

À Universidade da Beira Interior agradeço toda a aprendizagem, qualificação e ensino que me foi prestado, não esquecendo os bons momentos que passei e que vão deixar saudade.

O meu reconhecimento à Professora Doutora Ana Paula Duarte pela sua orientação, disponibilidade, conhecimento científico e crítico e pelo apoio prestado e indispensável para a realização deste trabalho.

Um agradecimento especial à Dr^a Maria José de Magalhães da Mota Vieira, proprietária e diretora técnica da farmácia São Gonçalo, à Dr^a Marina Barros, minha supervisora durante o meu período de estágio e a toda a equipa de recursos humanos pelo tempo dedicado, por toda a aprendizagem que me foi transmitida e pelo apoio que me foi prestado durante 3 meses. E porque *“É na experiência da Vida que o homem evolui”* agradeço a oportunidade e o todo o incentivo que recebi. Da paciência, simpatia e compreensão nunca me vou esquecer!

À Dr^a Sandra Queimado e a toda a equipa de recursos humanos dos serviços farmacêuticos do HAL, agradeço o tempo investido e os conhecimentos transmitidos durante o meu período de estágio.

Aos meus pais por me terem mostrado e inculcido valores, princípios e objetivos que me ajudaram a fazer todo o meu percurso e todo aquele que virá. A eles, que são os meus mestres e me acompanharam de perto, que fizeram parte de grandes eventos na minha vida, me proporcionam ver o mundo com os meus olhos, que me guiam e sempre me ajudam. Sigo com orgulho os vossos passos e constantemente atenta aos vossos conselhos. Serei assim, uma eterna aprendiz.

E porque a Covilhã me fez crescer e também me fez amigos, apenas fica uma lembrança do carinho e do respeito que tenho por vocês, porque agradecer é impossível. Ao Emanuel Dinis, à Lúcia Amorim e ao Miguel Casteleiro por terem sido com eles que comecei e que até agora permanecem junto de mim. Por me terem apoiado academicamente e psicologicamente, por me ajudarem e terem dado sempre apoio, por me terem protegido, pela paciência e por todos aqueles momentos gratiosos, que são muitos, e que ficarão guardados na memória.

À Maria João, à Marisa Botelho e à Teresa Soares por partilharem comigo esta fase, por me ajudarem e incentivarem, pela tolerância e por todos os outros momentos que compartilhamos e que nós sabemos quais são.

E aos que durante esta jornada estavam mais longe, mas eram de perto, pela preocupação e pelos desejos de boa sorte, pelas chamadas e mensagens de carinho e por sempre me

incentivarem e divertirem. A vocês, Daniela, Helena e Márcia, porque estar longe não significa não estar perto.

E não menos especial, fica um agradecimento a todos aqueles por quem me cruzei nesta viagem e que gostei de vos conhecer. Convosco aprendi imenso e de cada um de vocês tirei lições, diverti-me e me construí. Obrigada a todos os outros que, sem saberem, me ajudaram, me alegraram muitas vezes o dia, me ensinaram e fizeram com que eu continuasse assim, a querer aprender, a ser feliz e a ter fé.

A todos vós, por em mim depositarem confiança!

Prefácio

*“É melhor tentar e falhar, que preocupar-se e ver a vida passar.
É melhor tentar, ainda que em vão que sentar-se, fazendo nada até o final.
Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias frios em casa me esconder.
Prefiro ser feliz embora louco, que em conformidade viver.”*

Martin Luther King

Resumo

O envelhecimento da população tem aumentado cada vez mais, estimando-se que este ainda atinja picos mais elevados nos próximos anos. A idade é assim o fator mais relacionado com o aumento de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, a primeira e a segunda patologia mais comum na população idosa, respetivamente. Estas doenças apresentam elevado impacto para os seus portadores, tanto a nível individual, no seu quotidiano, como na sociedade, apresentando-se como doenças crónicas e progressivamente debilitantes.

A destruição contínua e irreversível da estrutura e da função dos neurónios é característica destas patologias, alterando o funcionamento do SN e afetando diferentes regiões do cérebro. A perda de memória característica da doença de Alzheimer e a rigidez muscular associada à doença de Parkinson, dificultam ou até mesmo impossibilitam a qualidade de vida dos doentes. Sendo estas doenças multifactoriais, abrangendo fatores genéticos e não genéticos, é apontada uma diversidade de terapias, farmacológicas e não farmacológicas (modificadores de estilo de vida e dieta).

Não havendo uma terapia totalmente eficaz e que impeça a progressão da neurodegeneração, têm sido alvos de estudo os compostos flavonoides, os quais são dotados de diversas propriedades como antialérgicas, antimicrobiana, anticancerígenas, antioxidantes e anti-inflamatórias. Encontrados no reino vegetal e possuidores de atividade antioxidante reconhecida, estes compostos são usados em estudos para travar as doenças neurodegenerativas, pois interferem em diversos mecanismos reguladores. Nas vias de sinalização celular, sequestração de radicais livres, impedimento da aglomeração de proteínas e na clivagem da proteína precursora amiloide, relativamente à doença de Alzheimer. No que respeita à doença de Parkinson, os flavonoides podem exercer efeito protetor ao nível da MPTP, neurotoxina associada ao desenvolvimento desta patologia.

Concentrando a atenção nas bases epidemiológicas, neuropatológicas, fatores de risco associados e possíveis tratamentos, realizou-se uma revisão dos principais pontos importantes das patologias neurodegenerativas mais prevalentes na população, segundo a Organização Mundial de Saúde, e do impacto dos flavonoides na modulação destas doenças.

Palavras-Chave

doenças neurodegenerativas, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, flavonoides, antioxidantes

Abstract

The population aging has increased over time, it is estimated that this tendency reaches higher peaks in the next years. Age is the factor better correlated to the increase of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease, the first and second most common diseases in the elderly population, respectively. These diseases have a high impact on their patients, individually, in their daily lives, and in society, being characterized as chronic and debilitating diseases.

These disorders are characterized by the continuous and irreversible destruction of neurons structure and function, altering the functioning of the nervous system and affecting different brain regions. The memory loss, an Alzheimer's disease characteristic, and muscular rigidity, associated with Parkinson's disease, make it difficult or even impossible for the patients to have life quality. These diseases are multifactorial, with a wide variety of genetic and nongenetic factors and there are several therapies available, such as pharmacological and non-pharmacological (diet and life style modifiers).

There is no completely effective therapy which prevents the progression of the neurodegeneration. The flavonoids have been the subject of study, because of their anti-allergic properties, antimicrobial, anticancer, antioxidant and anti-inflammatory. Found in the plant kingdom and possessing antioxidant activity, these compounds are used in studies to stop neurodegenerative diseases by interfering in various regulatory mechanisms. In signaling pathways, sequestration of free radicals, preventing protein agglomeration and cleavage of amyloid precursor protein in relation to Alzheimer's disease. In relation to Parkinson's disease, flavonoids have protective effect in terms of MPTP neurotoxin, associated with this pathology.

Focusing attention on epidemiological basis, neuropathological, risk factors and possible treatments, we did a review of the main important points of the most prevalent neurodegenerative diseases in the population, according to the World Health Organization and the impact of flavonoids in the modulation of these diseases.

Keywords

neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, flavonoids, antioxidants

Índice

Capítulo I - Os flavonoides nas doenças neurodegenerativas

1. Introdução	1
2. Doença de Alzheimer	3
2.1 Fisiopatologia	3
2.1.1 <i>Stress</i> Oxidativo	4
2.1.2 Proteína precursora amilóide	5
2.1.3 Proteína Tau	5
2.1.4 Acetilcolina	6
2.2 Fatores de Risco	7
2.3 Demência com Corpos de Lewy	7
3. Doença de Parkinson	7
3.1 Fisiopatologia	7
3.1.1 Proteína alfa-sinucleína	8
3.1.2 Neurotoxina MPTP	8
3.1.3 Dopamina	9
3.1.4 Disfunções Mitocondriais	9
3.2 Fatores de Risco	10
3.3 Síndromes Relacionados	10
4. Compostos Flavonoides	11
4.1 Origem e Classificação	11
4.2 Estrutura	11
4.3 Propriedades bioativas e Utilização	12
4.4 Biodisponibilidade e Parâmetros Farmacodinâmicos	12
4.5 Segurança no Consumo	13
5. O impacto dos flavonoides nas doenças neurodegenerativas	13
5.1 O papel dos flavonoides	13
5.2 O impacto na Doença de Alzheimer	15
5.2.1 Modulação na Sinalização Celular	18
5.2.2 Papel do óxido nítrico	20
5.2.3 Papel na clivagem da APP	22
5.3 O impacto na Doença de Parkinson	23
5.3.1 Papel do GDNF	24
5.3.2 Papel na neurotoxina MPTP	25
5.3.3 Papel na proteína alfa-sinucleína	26
6. Conclusões e Perspetivas Futuras	27
7. Bibliografia	29

Capítulo II - Estágio em Farmácia Comunitária: Farmácia S. Gonçalo

1. Introdução	38
2. Organização da Farmácia	38
2.1 Caracterização do espaço exterior	38
2.2 Caracterização do espaço interior	38
2.2.1 Zona de atendimento ao público	39
2.2.2 Zona de receção de encomendas	40
2.2.3 Armazenamento	40
2.3 Equipamentos e Sistema Informático	41
2.4 Recursos Humanos	41
2.4.1 Quadro Técnico	41
2.4.2 Responsabilidades do Quadro Técnico	42
3. Informação e Documentação Científica	43
4. Medicamentos e Outros Produtos de Saúde	44
5. Aprovisionamento e Armazenamento	46
5.1 Encomendas	46
5.1.1 Elaboração de encomendas	46
5.1.2 Receção de encomendas	47
5.1.2.1 Aplicação de margens legais de comercialização	48
5.2 Devoluções	48
5.3 Controlo de prazos de validade	49
6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	50
7. Dispensa de Medicamentos	50
7.1 Cedência do medicamento prescrito	51
7.1.1 Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes	52
7.1.2 Regime de Comparticipações	53
8. Automedicação	53
8.1 Indicação Farmacêutica	54
9. Aconselhamentos e dispensa de outros produtos de saúde	55
9.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	55
9.2 Produtos dietéticos para alimentação especial	56
9.3 Produtos dietéticos infantis	57
9.4 Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	57
9.4.1. Produtos naturais de emagrecimento	58
9.5 Medicamentos de Uso Veterinário	58
9.6 Dispositivos Médicos	59
10. Outros cuidados de Saúde prestados na Farmácia S. Gonçalo	60
10.1 Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	60
10.1.1 Medição da pressão arterial	60
10.1.2 Medição de parâmetros bioquímicos	61

10.2 Prestação de Primeiros Socorros	61
10.3 Educação para a Saúde	61
10.4 Seguimento Farmacoterapêutico	62
10.5 Administração de Medicamentos Injetáveis	63
10.6 VALORMED	63
10.7 Cartão das Farmácias Portuguesas	63
10.8 Outros Serviços Prestados	64
11. Preparação de Medicamentos	64
11.1 Regimes de preços	65
12. Contabilidade e Gestão	66
12.1 Processamento de receituário	66
12.2 Aspetos Fiscais: IRS, IRC e IVA	67
12.3 Final do Dia	67
13. Formações Realizadas	68
14. Conclusão	68
15. Bibliografia	70

Capítulo III - Estágio em Farmácia Hospitalar: Hospital Amato Lusitano

1. Introdução	72
2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos	72
2.1 Sistemas e Critérios de Aquisição	73
2.2 Receção e Conferência de Produtos Adquiridos	74
2.2 Armazenamento	74
3. Distribuição	75
3.1 Distribuição Clássica	75
3.1.1 Reposição por <i>Stocks</i> Nivelados - Pyxis®	76
3.1.2 Distribuição Personalizada	76
3.1.3 Reposição de <i>Stocks</i>	76
3.2 Distribuição Individual Diária em Dose Unitária	77
3.2.1 Validação da Prescrição Médica	78
3.2.2 Hospital de Dia	78
3.2.3 Revertências	78
3.3 Distribuição a Doentes em Ambulatório	78
3.3.1 Dispensa em Ambulatório	79
3.4 Distribuição em Unidades de Cuidados Primários	80
3.5 Medicamentos sujeitos a controlo especial	80
3.5.1 Circuito dos Medicamentos Estupefacientes	80
3.5.1.1 Reposição de <i>Stocks</i>	81
3.5.2 Circuito dos Medicamentos Hemoderivados	81

4. Produção e Controle	82
4.1 Preparação da Nutrição Parentérica	82
4.2 Reconstituição de Fármacos Citotóxicos	82
4.3 Preparações Extemporâneas Estéreis	83
4.4 Preparação de Formas Farmacêuticas Não Estéreis	83
4.5 Reembalagem	84
5. Experiência na UCIP	85
6. Farmacovigilância	85
7. Farmacêutico nos Ensaios Clínicos	86
8. Farmacocinética Clínica	88
9. Acompanhamento da Visita Médica	88
10. Informação e Documentação	89
11. Comissões Técnicas	89
12. Conclusão	90
13. Bibliografia	92

Anexos

ANEXO I - Regularização de uma devolução	94
ANEXO II - Preparação de medicamento manipulado	95

Lista de Figuras

Capítulo I

Figura 1 - Patologia na Doença de Alzheimer. Clivagem da proteína precursora amiloide e formação de aglomeração do péptido beta-amiloide. Hiperfosforilação da Tau e origem de emaranhados neurofibrilares	6
Figura 2 - Estrutura química dos compostos flavonoides	11
Figura 3 - Exemplos de flavonoides	14
Figura 4 - Estrutura química da isoflavona e dos estrogénios	15
Figura 5 - Flavonoide EGCG	16
Figura 6 - Flavonoide luteolina	16
Figura 7 - Exemplos de flavonoides	16
Figura 8 - Vias de sinalização celular	19
Figura 9 - Flavonoide 7,8-dihydroxiflavona	19
Figura 10 - Flavonoide fisetina	19
Figura 11 - Ação do NO	20
Figura 12 - Síntese do NO. Formação de NO a partir do aminoácido L-arginina. Aumento de glutamato em excesso pode ser prejudicial, devido a uma grande quantidade deste aminoácido	21
Figura 13 - Via amiloidogénica e não amiloidogénica na clivagem da APP	22
Figura 14 - Flavonoide morina	23
Figura 15 - Flavonoide perlagonidina	24
Figura 16 - Papel da neurotoxina MPTP	25
Figura 17 - Flavonoide nobiletina	26

Lista de Tabelas

Capítulo II

Tabela 1 - Quadro Técnico da FSG	41
Tabela 2 - Responsabilidades do Quadro Técnico	43
Tabela 3 - Manipulados realizados durante o estágio	65

Capítulo III

Tabela 1 - Manipulados realizados durante o estágio	84
---	----

Lista de Acrónimos

Capítulo I

Ach	acetilcolina
ADN	ácido desoxirribonucleico
Akt	proteína cinase B
AMPA	ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
APP	proteína precursora amiloide
ApoE4	apolipoproteína
BACE 1	beta-secretase 1
BDNF	fator neurotrófico derivado do cérebro
BHE	barreira hematoencefálica
CDK 5	cinase dependente 5
COX-2	ciclo-oxigenase-2
CREB	elemento de ligação de proteína de resposta a cAMP
DA	doença de Alzheimer
Da	dalton
DCL	demência com corpos de Lewy
DP	doença de Parkinson
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazil
EGCG	epigalactocatequina galacto
eNOS	óxido nítrico sintase endotelial
ERK2	cinase 2
FN-KB	fator nuclear KB
GABA	ácido 4-aminobutanóico
GCs	guanil ciclase solúvel
GDNF	fator neurotrófico derivado da glia
GMPc	monofosfato de guanosina cíclico
GSH	glutathiona
GSK3B	glicogênio sintase-cinase 3B
GTP	trifosfato de guanosina
IC50	metade da concentração inibitória
IL - 1	interleucina 1
IL - 1b	interleucina 1b
IL - 6	interleucina 6
iNOS	óxido nítrico sintase induzida
JNK	c-Jun N-terminal cinase
LDL	lipoproteína de baixa densidade

mAChRs	recetores muscarínicos de acetilcolina
MAP	proteínas cinases ativadas por mitógenos
MPP ⁺	1-metil-4-fenilpiridina
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina
nNOS	óxido nítrico sintase neuronal
nAChRs	recetores nicotínicos de acetilcolina
NFTs	emaranhados de neurofibrilas
NGF	fator de crescimento do nervo
NMDA	recetor N-metil-D-aspartato
NO	óxido nítrico
OH	hidroxilo
PKC	proteína cinase C
PP2A	proteína fosfatase 2A
PTM	poro de transição mitocondrial
RAGE	recetor avançado de glicação de endoprodutos
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RNS	Espécies Reativas de Nitrogénio
ROS	Espécies Reativas de Oxigénio
SN	Sistema Nervoso
SNC	Sistema Nervoso Central
SNCA	gene humano alfa-sinucleína
TNF- α	fator de necrose tumoral alfa
tPA	ativador do plasminogénio tecidual
TrKB	recetor das tirosinas cinases B
UV	ultravioleta
6-OHDA	6-hidroxidopamina

Capítulo II

ACSS-CCF	Administração Central do Sistema de Saúde - Centro de Conferência de Faturas
ADM	Assistência na Doença aos Militares
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
CNP	Código Nacional de Produto
COFANOR	Cooperativa dos Farmacêuticos do Norte
COOPROFAR	Cooperativa dos Proprietários de Farmácia
EDP	Energias De Portugal
FSG	Farmácia S. Gonçalo

HDL	lipoproteínas de alta densidade
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IRC	Imposto Sobre o Rendimento das Pessoas Coletivas
IRS	Imposto Sobre o Rendimento das Pessoas Singulares
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PRM	Problemas Relacionados com a Medicação
PVF	Preço de venda à farmácia
PVP	Preço de venda ao público
RCMs	Resumo das Características dos Medicamentos
RNM	Resultados Negativos da Medicação
SAMS	Serviços de Assistência Médico Social
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Sistema Nacional de Saúde

Capítulo III

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AE	Autorização Excepcional
CEIC	Comissão de Ética para Investigação Clínica
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
HAL	Hospital Amato Lusitano
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IRC	Insuficiência Renal Crónica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PPCIRA	Programa Nacional de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência a Antimicrobianos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
UCIP	Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente
ULSCB	Unidade Local de Saúde de Castelo Branco

Capítulo I - Os flavonoides nas doenças neurodegenerativas

1. Introdução

O envelhecimento é um dos fatores de risco mais importantes que levam ao desencadeamento de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e de Parkinson. Estas patologias são multifatoriais, apresentando fatores genéticos e não genéticos, como reações tóxicas de inflamação, ativação das vias da apoptose, disfunção da atividade mitocondrial, *stress* oxidativo, elevação do ferro e óxido nítrico, alteração do sistema ubiquitina-proteassoma, bem como da homeostasia dos antioxidantes (1).

A doença de Alzheimer (DA) é a causa de demência mais prevalente no ocidente, aumentando exponencialmente com a idade, sendo após os 65 anos que esta é mais significativa. Caracterizada por uma progressiva e decrescente cognição, manifestando-se a nível de perda de memória, incapacidade de realizar tarefas básicas do quotidiano e morte precoce (2), a DA, assim como a doença de Parkinson (DP), têm sido alvo de descobertas de tratamento que permitam retardar o progresso destas. A aposta nos flavonoides como potenciais ajudantes para diminuir o risco destas patologias tem sido cada vez mais estudado e alvo de diversos ensaios clínicos (3).

O sistema nervoso (SN) é bastante vulnerável aos efeitos do *stress* oxidativo, estando mais exposto a este desequilíbrio durante o envelhecimento. Diversos fatores, como o aumento da glutatona oxidada e da glutatona total, a acumulação de lipofuscina, o aumento da peroxidação e redução da glutamina sintetase são responsáveis pela formação de espécies reativas de oxigénio (ROS) (4).

O cérebro necessita de elevadas quantidades de oxigénio, ferro e ácido ascórbico, não sendo muito rico em protetores e defesas antioxidantes. Estes dois últimos, o ferro e o ácido ascórbico, são os elementos chave na peroxidação lipídica na membrana (5).

A inflamação no sistema nervoso desempenha um papel importante no envelhecimento, pois há um aumento da expressão de uma proteína ácida glial fibrilar, fazendo parte do processo normal da velhice, aumento da produção do fator de necrose tumoral em reações citotóxicas nos idosos e inibição da atividade da glia (4). Estes processos neuroinflamatórios estão relacionados com processos de transdução de sinal. Um dos genes que tem sido estudado é o óxido nítrico induzível (iNOS). Este gene é induzido na microglia e nos astrócitos pelas citocinas pró-inflamatórias (IL-1) e peróxido de hidrogénio, levando a quantidades mais elevadas de óxido nítrico e, juntamente com os seus produtos de oxidação, podem-se tornar

mais tóxicos para os neurónios do que para as células da glia que lhe deram origem (5). A energia do cérebro depende também da utilização da glicose e da sua oxidação nas mitocôndrias através do ciclo de *Krebs* e da cadeia transportadora de eletrões, onde a maior parte dos ROS são formados. A acumulação deste radicais livres leva à morte das células nervosas, provocando dano no ADN mitocondrial e das proteínas. Com isto, ocorre deterioração do potencial da membrana e desregulação do cálcio, onde o acumular deste ião no seu interior provoca um inchaço osmótico e posterior colapso da membrana externa mitocondrial. Com a entrada deste ião há conseqüentemente a saída de proteínas pró-apoptóticas, como o citocromo c (6). A função mitocondrial deteriora-se com o avançar da idade, onde a sua lesão está correlacionada com o aumento da produção intracelular de oxidantes (7).

Estas doenças neurodegenerativas, para além da lenta e progressiva perda neuronal, declínio cognitivo e alterações moleculares que resultam em *stress* oxidativo, fazem-se acompanhar pela falta de terapias efetivas que parem ou revertam os sintomas associados a estas patologias (8). Devido a estes fatores e na procura de alcançar medidas eficazes, são realizados estudos em cérebros *post-mortem*, onde foram identificados total ou parcialmente potenciais alvos moleculares (9).

Os flavonoides, polifenóis naturais presentes em plantas, frutas e vegetais (1), possuem ação sobre o cérebro, protegendo os neurónios das neurotoxinas e neuroinflamação, ativando as funções sinápticas, aumentando o fluxo sanguíneo cerebral, induzindo a regeneração neurogénica e diferenciação neuronal, bem como potenciando a memória de longo prazo (10).

Estas moléculas orgânicas promovem a saúde numa variadíssima gama de atividades, atuando como antioxidantes, protegendo as células de danos causados por radicais livres e ROS (11), como antibacterianas, antialérgicas, antivirais, antiplaquetárias, anti-inflamatórias e antitumorais (12, 13).

Os flavonoides são considerados antioxidantes naturais com capacidade de reduzir o risco de doenças crónicas (14). Associado a estas doenças está o *stress* oxidativo induzido pela superprodução e acumulação de radicais, como os de hidrogénio e peróxido, danificando proteínas, ácidos nucleicos e lípidos da membrana. Como mecanismos de eliminação dos radicais, estes compostos podem atuar de diversas formas, como inibidores de enzimas pró-oxidantes, quelando iões metálicos, através de enzimas de desintoxicação e ainda atuar diretamente sobre a eliminação do radical, sequestrando-o. A potência dos flavonoides na eliminação destes radicais está relacionada com a presença de grupos hidroxilo (OH) em posições específicas da molécula do flavonoide, dando o seu hidrogénio e estabilizando o radical (15).

Assim, neste trabalho pretende-se realizar uma revisão das doenças neurodegenerativas que afetam mais a sociedade, abordando o efeito dos flavonoides como mecanismo de prevenção ou de diminuição da progressão da doença.

Para a realização deste trabalho foram utilizadas a “PubMed” e o “Google” académico como bases de dados. Na pesquisa, foram utilizadas as seguintes palavras e suas combinações: “Alzheimer”, “Parkinson”, “neurodegenerative disease”, “flavonoids”, “flavonoids Alzheimer”, “flavonoids Parkinson”, “antioxidant flavonoids”, “antioxidant activity flavonoids”, “flavonoids food” e “flavonoids health”. O intervalo de tempo onde foi realizada a pesquisa foi desde 2002 até 2015, sendo analisados artigos originais, de investigação, de ensaios clínicos, de revisão e estudos epidemiológicos.

2. Doença de Alzheimer

2.1 Fisiopatologia

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa devastadora relacionada com a idade. Associado a esta patologia está a perda de memória, múltiplas deficiências cognitivas, perda de neurónios e de sinapses, anormalidades estruturais e funcionais da mitocôndria, respostas inflamatórias (16), emaranhados de neurofibrilas (NFTs), que se devem à hiperfosforilação da proteína tau e deposição extracelular de placas, sendo estes depósitos de péptido beta-amilóide. Estas características envolvem o cérebro muitos anos antes do aparecimento dos sintomas (17).

A nível macroscópico, a DA caracteriza-se pela atrofia da formação do hipocampo e do córtex cerebral (18). Diferentes estudos têm mostrado que o hipocampo é uma estrutura vital para a aprendizagem de novas memórias, sendo claramente vulnerável no processo de envelhecimento (19). A neurodegeneração é difundida por todo o córtex de associação e no sistema límbico, ocorrendo deposição de péptido beta-amilóide em redor dos vasos sanguíneos (20). Ao nível microscópico são as placas amilóides e os emaranhados neurofibrilares de neurónios que representam a patologia (18).

A DA tem uma componente genética associada a uma proteína polimórfica, a ApoE. A isoforma ApoE4 está implicada no aumento de risco desta patologia, início mais precoce ou uma grave evolução clínica para uma diversidade de outras doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson (DP) e a esclerose lateral amiotrófica. A ApoE4 é portadora de uma capacidade diferencial ao nível da glia e sinalização neuronal, sinalização de cálcio, PKC-alfa translocase, Akt/proteína cinase, MAP cinase e proteína de resposta à cAMP de ligação ao elemento (CREB) (21). Esta proteína é depositada nas placas dendríticas e nos NFTs, onde pode prejudicar a plasticidade sináptica, aumenta a atrofia do hipocampo e perda de

espinhas dendríticas, diminui o metabolismo da glucose em algumas áreas do cérebro e leva também a processos inflamatórios (22). Mutações na APP ou presenilina (PS1 e PS2) podem levar ao aumento da secreção de péptido beta-amilóide ou alterando a relação deste, como AB1-40:AB1-42. Consequentemente há um aumento da secreção do AB1-42, que é o mais tóxico e propenso à agregação (23).

2.1.1 *Stress Oxidativo*

A doença de Alzheimer caracteriza-se por ser de progressão lenta e com lesões cerebrais acumuladas ao longo de muitos anos. Associada a esta patologia estão os emaranhados neurofibrilares (NFTs), um requisito para o diagnóstico patológico, composto por diversas proteínas, como a Tau e a ubiquitina (24).

O *stress* oxidativo possui um papel importante na defesa das células quando expostas aos NFTs. Quando ocorre a formação destes, há um aumento da produção de ROS que leva à destabilização das membranas celulares, perda da regulação de proteínas e da função mitocondrial. Este organelo na DA desenvolve deficiências nas enzimas mitocondriais, como na citocromo c oxidase, alfa-cetoglutarato desidrogenase e piruvato desidrogenase, provocando um redução do metabolismo energético, bem como uma desregulação do transporte de eletrões. Após biopsias de cérebros com a DA, foi documentado uma redução no número destes organelos em neurónios do hipocampo (25, 26). A abertura de poros na mitocôndria que permitem a excessiva entrada de cálcio e a saída de indutores de apoptose, como o citocromo c e fator indutor da apoptose, está envolvida no *stress* oxidativo bem como na apoptose, onde o aumento intracelular deste ião resulta da formação de ROS, peroxidação lipídica ou modificação nas bombas de iões (27).

O péptido beta-amilóide, formado a partir da proteína precursora amilóide, vai-se agregar e consequentemente destabilizar. Esta agregação implica, numa primeira etapa, interação com a membrana plasmática, envolvendo a bicamada, proteínas de superfície ou ambos. Estas proteínas de superfície, como a RAGE, transportam toxinas para o cérebro, conduzindo a um estado de *stress* oxidativo, respostas inflamatórias e diminuição do fluxo sanguíneo cerebral. As características biofísicas da membrana celular, como a rigidez / flexibilidade, polaridade, pressão lateral, composição lipídica, entre outras, determinam a extensão da citotoxicidade (27).

A proteassoma é uma proteína citosólica, cuja ação consiste na degradação de proteínas deformadas ou parcialmente dobradas. Sendo a DA patologicamente caracterizada por depósitos e agregados de proteínas, a proteassoma assume um papel fundamental na regulação destas. A diminuição da atividade da proteassoma pode causar o aumento da geração de péptido beta-amilóide, aumento na fosforilação da tau e interrupção do

transporte neuronal (28). Assim, os antioxidantes e a proteassoma são necessários, pois a sua inibição leva à oxidação e expressão de proteínas danificadas, aumentando assim os efeitos prejudiciais de ROS e aumentando também a susceptibilidade da ocorrência desta demência (27). Esta proteína, para além de estar implicada na regulação de patologias neurodegenerativas, encontra-se também em situações de *stress* oxidativo e envelhecimento, onde estudos revelaram que a atividade desta é alterada ao longo da vida. Desempenhando um papel importante no sistema nervoso, a proteassoma está implicada na manutenção da homeostasia da proteína neuronal, tendo um impacto sobre o aparecimento de doenças neurodegenerativas, como a DA (29).

2.1.2 Proteína precursora amilóide

A proteína precursora amilóide (APP) apresenta a sua maior concentração nos neurónios. Esta proteína pode ser processada por duas vias, a via amiloidogénica e a não amiloidogénica. Na via não amiloidogénica é proteoliticamente clivada pela alfa-secretase e depois pela gama-secretase, originando uma proteína solúvel. Na via amiloidogénica, a APP é clivada pela protease beta-secretase 1 (BACE 1) e gama-secretase, que gera a formação do péptido beta-amilóide (30).

A clivagem por gama-secretase gera duas principais formas do péptido beta-amilóide: uma forma curta com 40 aminoácidos e uma forma longa de 42 aminoácidos. Esta última é a forma mais tóxica e tem a capacidade de auto agregação, pois forma oligómeros e participa na fibrilogénese, resultando na acumulação de depósitos do péptido beta-amilóide.

A produção do péptido beta-amilóide facilita a hiperfosforilação da proteína tau no cérebro, levando conseqüentemente à formação de NFTs (16). Existe uma grande correlação entre a densidade de NFTs e a gravidade desta demência (18).

2.1.3 Proteína Tau

A Tau é uma proteína abundante no sistema nervoso central (SNC) e é predominantemente expressa nos axónios neuronais, na glia e nos astrócitos, mas com menor significado. Esta proteína auxilia na montagem dos microtúbulos no citoesqueleto dos neurónios, estabiliza-os e está também implicada na dinâmica destes nos neurónios. Esta proteína desempenha um papel importante no crescimento de processos neuronais como também no desenvolvimento da polaridade neuronal.

Esta proteína possui 6 isoformas, onde aquela que é mais abundante em cérebros *post-mortem* de doentes com DA se verificou que possuía 79 aminoácidos (serina e treonina) aceitadores de fosfato e 30 sítios de fosforilação. A Tau normal leva a que a sua fosforilação provoque a ligação aos microtúbulos, no entanto, quando está hiperfosforilada, destabiliza a

ligação e esta diminui, resultando na sua agregação (Figura 1). Estes agregados neurofibrilares (NFTs) têm sido observados em fase tardia da progressão da doença (16). Apesar desta proteína ser a mais abundante nos NFTs, estes são constituídos por outras, como a ubiquitina, colinesterases e proteína amiloide A4.

Várias fosfocinases estão implicadas na hiperfosforilação da tau, como a glicogénio sintase-cinase 3B (GSK3B), ciclina cinase dependente 5 (CDK5) e a cinase 2 (ERK2) (18).

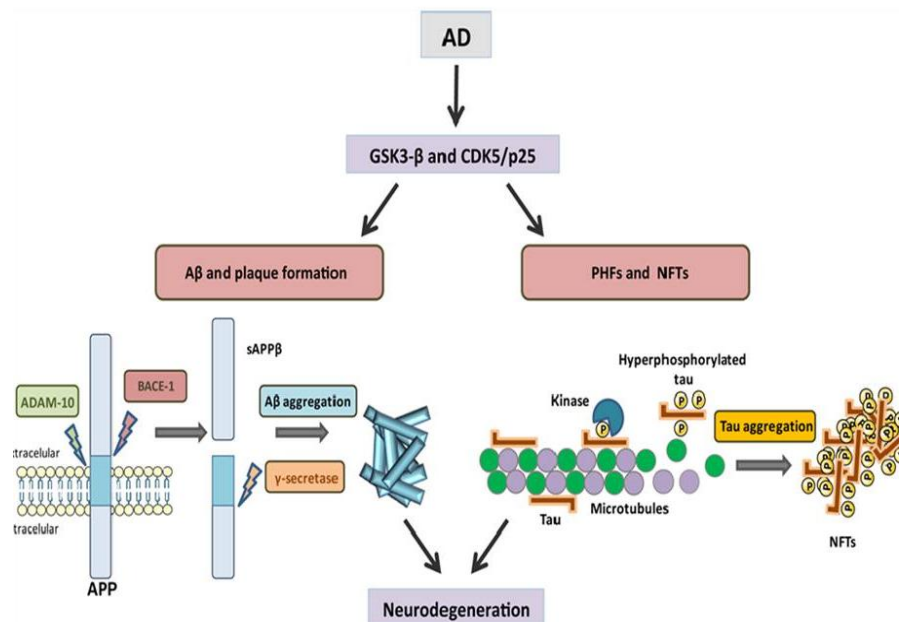


Figura 1 - Patologia na Doença de Alzheimer. Clivagem da proteína precursora amiloide e formação de aglomeração do péptido beta-amiloide. Hiperfosforilação da Tau e origem de emaranhados neurofibrilares. Adaptado de (30).

2.1.4 Acetilcolina

A libertação do neurotransmissor acetilcolina (ACh) modula o armazenamento da memória a longo prazo. Este liga-se a duas famílias de recetores, os nicotínicos (nAChRs) e os muscarínicos (mAChR). Em doentes com Alzheimer, estes recetores, bem como a enzima acetiltransferase, envolvida na síntese da ACh, estão reduzidos. Pode assim afirmar-se que a redução da inervação colinérgica está associada com o declínio cognitivo na DA. De acordo com a localização, muitos agonistas da nicotina foram estudados para tratamento da Alzheimer (31).

A galantamina e o donezepil são fármacos usados no tratamento da DA, pois para além de possuírem um papel na modulação do recetor nicotínico através de potenciação alostérica, são inibidores da acetilcolinesterase (AChE), enzima metabolizadora da ACh (32, 33).

Na DA para além do sistema colinérgico ser afetado, outros neurotransmissores estão também envolvidos, como o glutamato e a serotonina (34). A memantina, bloqueadora de um dos

recetores do glutamato, NMDA, é utilizada clinicamente em algumas doenças neurodegenerativas, como na DA (35).

2.2 Fatores de Risco

A idade é o principal fator de risco da DA. Associado a esta patologia estão outros componentes que podem influenciar, como o nível de educação, apontando para elevados risco de demência caso este seja baixo; a história familiar aumenta a probabilidades de ocorrência e o tabaco; estado depressivo; risco cardiovascular e lesões na cabeça estão associados a um risco elevado de desenvolver DA.

Fatores associados a baixo risco de ocorrência desta demência cognitiva estão os níveis de testosterona, onde em homens com altos níveis desta hormona parece diminuir o risco da DA; o uso do álcool, mas apenas em níveis moderados; o exercício físico reduz a perda de tecido cerebral e a dieta alimentar, onde os ácidos gordos insaturados, a dieta mediterrânea, folato, vitamina B12 e C e antioxidantes, nomeadamente os flavonoides, são fundamentais no combate a esta doença neurodegenerativa (36).

2.3 Demência com Corpos de Lewy

A demência com corpos de Lewy (DCL) caracteriza-se por um comprometimento cognitivo, alucinações visuais, depressão, parkinsonismo espontâneo, confusão e transtornos no sono. As características clínicas desta patologia é a presença de alfa-sinucleína e ubiquitina nos corpos de Lewy e degeneração da substância *nigra*. Esta patologia está relacionada com a DA, diferenciando-se no facto que na DCL a perda de memória não ocorre nos momentos iniciais (37).

Alguns estudos *post-mortem* apontam para a presença de corpos de Lewy no córtex límbico e neocortical, sendo responsável também por problemas cognitivos. Outros estudos afirmam que a deposição de placas amilóides também são um contributo para o aparecimento de demência em fases avançadas da DP. Assim, vários estudos mostram que existe relacionamento entre diversas patologias neurodegenerativas, como a DP e a DA (38).

3. Doença de Parkinson

3.1 Fisiopatologia

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda patologia neurodegenerativa mais prevalente em adultos com idade superior a 60 anos (39). James Parkinson foi o primeiro a descrever a DP baseado na observação dos seus doentes em combinação com dados patológicos, como tremor, rigidez, bradicinesia e despigmentação da substância *nigra* (40).

Esta patologia é progressiva e é caracterizada por um distúrbio do movimento e duma progressiva degeneração dos neurónios no sistema nigro-estriatal. Existe degeneração dos neurónios dopaminérgicos, das células colinérgicas do núcleo basal, no sistema serotoninérgico e dos neurónios noradrenérgicos, dos gânglios autónomos, da amígdala, no hipocampo, no bulbo olfatório e no córtex temporal e cingulado (41).

Associada à DP estão muitos sintomas não motores, entre os quais declínio cognitivo, condição psiquiátrica, depressão, psicose e controle dos impulsos, problemas gastrointestinais, cardiovasculares, urinários, disfunção sexual, problemas de sono e síndrome de dor. Estas condições relacionam-se numa fase mais grave e avançada da doença, onde existe claramente uma redução da qualidade de vida do indivíduo (40).

As capacidades motoras estão debilitadas na velhice com esta patologia, pois existe redução da velocidade da marcha, perda de massa muscular, força, volume, equilíbrio e destreza. No entanto, não existe uma escala universalmente aceite para referenciar com confiança o comprometimento motor na velhice (42).

3.1.1 Proteína alfa-sinucleína

A alfa-sinucleína é uma proteína solúvel, predominantemente pré-sináptica, de 140 aminoácidos. Associado a esta proteína estão implicadas a aprendizagem, plasticidade sináptica, libertação de neurotransmissores e manutenção de vesículas sinápticas. Esta pode interagir com uma diversidade de membranas celulares através de interações eletrostáticas e hidrofóbicas, podendo provocar DP (43).

A descoberta de que a mutação no SNCA, gene de alfa-sinucleína, poderá estar envolvido no aparecimento desta patologia, leva a futuros caminhos de investigação.

Na DP, os corpos de Lewy são a lesão histopatológica característica, sendo estes inclusões citoplasmáticas constituídos predominantemente pela proteína alfa-sinucleína (44). O núcleo da alfa-sinucleína é suficiente, mas as fibrilas são endocitadas pelos neurónios e promovem a formação de agregados no citoplasma (45). Estas espécies patológicas induzem toxicidade por diversos mecanismos, como na regulação da dopamina, prejudicando a mitocôndria e a sua dinâmica, interrupção do transporte de vesículas pelo complexo de Golgi e na degradação de proteínas (46).

3.1.2 Neurotoxina MPTP

A neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP) foi associada ao aparecimento de DP. A MPTP é lipofílica, atravessando a BHE por difusão e é metabolizada em 1-metil-4-fenil-2,3-dihidropiridina pela monoamino oxidase B (MAO-B) e sofre uma

posterior oxidação espontânea, tornando-a ativa em 1-metil-4-fenilpiridina (MPP⁺). O MPP⁺ sai através da astrogliã e acumula-se nos neurónios dopaminérgicos.

Dentro da mitocôndria, o MPP⁺ gera ROS e peroxinitriro, elimina ATP (pela inibição do complexo I do transporte de eletrões), e destabiliza os microtúbulos, levando à morte neuronal (47).

3.1.3 Dopamina

O sistema nigroestriatal afeta o funcionamento normal dos neurónios do tálamo e do córtex, bem como das vias direta e indireta (48).

A dopamina é um neurotransmissor possuidor de papéis importantes ao nível motor, cognitivo, motivacional e neuroendócrino. Os recetores deste neurotransmissor são classificados em cinco famílias, D1, D2, D3, D4 e D5. A subfamília de recetores D1 é expresso em várias regiões do cérebro, incluindo o córtex, hipocampo, amígdala, e com maior intensidade, no corpo estriado, bulbo olfatório, e substância *nigra*. Os recetores D2 são expressos nos gânglios, corpo estriado e substância *nigra*. Estes dois recetores são os únicos encontrados no corpo estriado (49).

Muitos dos efeitos desta patologia devem-se à diminuição de dopamina. O precursor natural da dopamina é a levodopa (L-DOPA) que após uma descarboxilação forma a dopamina. Esta é metabolizada pela MAO e pela COMT em compostos inativos. No tratamento, é sempre administrado um inibidor da enzima conversora da levodopa em dopamina, como a carbidopa (inibidor da descarboxilase periférica). Uma vez que a dopamina não atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) e apenas a levodopa atravessa, este fármaco faz com que o precursor do neurotransmissor chegue ao cérebro. Os fármacos entacapona e tolcapona também são utilizados, uma vez que diminuem a ação da COMT, prolongando a vida da dopamina (50).

3.1.4 Disfunções Mitocondriais

A PINK 1 é uma proteína cinase, onde mutações estão associadas com o desenvolvimento da disfunção mitocondrial, desempenhando um papel importante no desenvolvimento de DP. Esta proteína é um indicador de mitocôndrias disfuncionais. Naturalmente, esta é importada para dentro da mitocôndria onde sofre hidrólises sequenciais por proteases mitocondriais. Assim, estes níveis baixos são apresentados num estado saudável da célula. Quando isto não acontece, ela acumula-se no exterior da membrana mitocondrial. A descoberta de mutações em PINK1 correlaciona-se de uma forma direta com a disfunção mitocondrial desempenhada na DP. Visto que as proteínas cinases têm um papel na transdução de sinais, integram estímulos externos e modulam a atividade enzimática, refletindo-se posteriormente nas células, a sua alteração vai modificar todo o seu processo normal (51).

3.2 Fatores de Risco

A DP é influenciada por fatores ambientais (toxinas, estilos de vida e envelhecimento) e genéticos (41). Relativamente às exposições ambientais, muitas vezes estas podem ser modificáveis, prevenindo assim o aparecimento desta patologia, uma vez que alguns estudos sugerem que este fator é mais importante que o código genético de cada indivíduo.

Diversos aspetos foram avaliados em relação ao ambiente e à sua causa nesta patologia. O elevado nível cultural e a complexidade do trabalho aumentam o risco de aparecimento desta patologia, onde no ensino superior e cargos com mais *status* têm sido associados a uma maior prevalência. Para a avaliação da capacidade e do esforço cognitivo foi usado o termo de complexidade ocupacional, onde mostra que, quando esta se apresenta alta, reflete-se nas profissões com elevado nível de ensino e em profissões com prestígio social, levando assim a um maior risco de DP (39).

Associada a esta patologia está também a exposição a substâncias tóxicas industriais. Estudos realizados sobre a associação de pesticidas, solventes e metais pesados com o risco de DP, mostraram que aqueles fatores provocam um aumento de risco desta doença neurodegenerativa. Foi reportado que diversos pesticidas organofosforados, como o paratíio e malatíio, são componentes de risco, visto o mecanismo de ação destes interagir com o SN. Em relação aos organoclorados, estes têm uma lipofilicidade excelente e boa persistência, permitindo ampliar as exposições no SN. Já o herbicida paraquato imita estruturalmente a neurotoxina MPTP, apontada como causadora de DP. A exposição a solventes aumenta a probabilidade desta patologia, sendo mais significativa de se desenvolver no sexo feminino. Embora muitos estudos apontem para que a exposição a metais pesados desenvolvam risco de DP, muitos outros defendem o contrário e que, mesmo passado 20 anos, estes metais não causam esta patologia (52).

Estudos epidemiológicos associaram a um menor risco de desenvolver DP o consumo de café e de tabaco, apesar de alguns estudos apontarem o contrário. A substância em questão é a cafeína, pois esta e os seus metabolitos exercem uma função protetora nos neurónios dopaminérgicos, antagonizando o recetor A2a de adenosina. Esta relação é mais consistente entre os homens, visto que nas mulheres a menopausa afetou os estudos epidemiológicos até aqui realizados (53). A adenosina possui diversos recetores, dos quais o A2a se encontra no corpo estriado e está associado à regulação de GABA e acetilcolina (54).

3.3 Síndromes Relacionados

O síndrome de desregulação de dopamina caracteriza-se pelos pacientes possuidores de Parkinson e que vêm a desenvolver o vício por fármacos agonistas deste neurotransmissor. Os fatores de risco para o desenvolvimento deste síndrome são o início da toma dos fármacos em

idades mais jovens, a duração e dose destes agentes dopaminérgicos, sintomas depressivos, impulsividade e historial de ingestão de álcool (40).

O Síndrome parkinsonismo medicamentoso é causado por diversos fármacos, como todos aqueles pertencentes aos neurolépticos (antipsicóticos, hipnóticos, antieméticos, etc), antidepressivos, termorreguladores, anti-hipertensivos e ainda outros como, valproato semisódico, anti-histamínicos H1, entre outros. Clinicamente este síndrome caracteriza-se por ser assimétrico, ocorrendo tremor em repouso (55).

4. Compostos Flavonoides

4.1 Origem e Classificação

A importância dos flavonoides estende-se a vários níveis, uma vez que estes protegem a planta da radiação UV-B, exercem funções de regulação de crescimento e diferenciação. O estudo da evolução destes compostos aponta que seguiram a evolução da concentração de O₂ na Terra, de modo a exercer a sua função de captação de ROS (56). Estes compostos estão amplamente distribuídos nas folhas, sementes, cascas e flores de plantas, onde exercem fotoproteção (57) e intracelularmente, foram encontrados em cloroplastos, vacúolos e no núcleo (58).

Os flavonoides são um grupo de compostos pertencentes à classe dos polifenóis e que são encontrados ubiquamente nas plantas (10). Nestas, os compostos exercem algumas funções importantes, como pigmentação da planta, propriedades antioxidantes, antivirais e antibacterianas, bem como regulam a expressão génica e modulam a regulação enzimática (59). Os flavonoides são classificados em várias famílias, incluindo: flavonois, flavonas, flavanonas, flavanóis, isoflavonas e antocianidinas (58).

4.2 Estrutura

Os flavonoides (Figura 2), metabolitos secundários sintetizados através da via do fenilpropanóide, possuem 15 átomos de carbono com dois anéis de benzeno ligado através de um heterocíclico pirano ou um anel de pirona. Conforme a substituição no anel C, existem 6 subclasses já descritas.

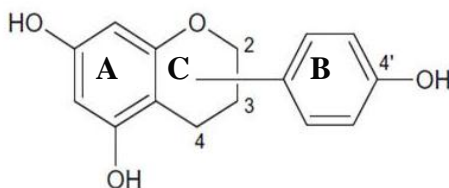


Figura 2 - Estrutura química dos compostos flavonoides

O seu caráter antioxidante é definido principalmente pela presença do grupo catecol (anel B), (Figura 2) sendo este capaz de doar hidrogénios (60). A substituição nos anéis A e C não tem muito impacto sobre a sua capacidade de eliminação de ROS. *In vitro*, a sua atividade antioxidante pode ser aumentada pela polimerização dos monómeros, devido ao alto número de radicais hidroxilo, como os flavonoides proantocianidinas (taninos) e polímeros de catequinas. Para que estes tenham um máximo de atividade, é necessário uma estrutura orto-di-hidroxi (catecol) no anel B, uma ligação dupla 2,3 em conjugação com 4-oxo no anel C e grupos hidroxilo nas posições 3 e 5 (61).

4.3 Propriedades bioativas e Utilização

Os ROS são altamente tóxicos, podendo levar à morte celular e dos tecidos, resultando em diversas doenças, como aterosclerose, diabetes, cancro, cirrose hepática e desordens neurodegenerativas (62).

Os flavonoides podem atuar como antioxidantes (compostos que podem inibir ou atrasar o dano oxidativo) eliminando os ROS e prevenindo assim muitas doenças (60, 62). Estes compostos têm efeitos benéficos na saúde ao nível da inibição da oxidação do LDL, efeito cardioprotetor, redução de doenças coronárias, menor incidência de enfarte do miocárdio em homens mais velhos e redução do risco de doença coronária em mulheres na menopausa (57).

Os flavonoides têm a capacidade de modular a atividade de diversas vias metabólicas, de modo a reduzir o declínio cognitivo e a disfunção neuronal com o objetivo de prevenir o aparecimento de doenças neurodegenerativas. No entanto, relativamente à capacidade destes compostos para atravessar a BHE para aceder ao SNC, ainda há bastante falta de informação (63).

4.4 Biodisponibilidade e Parâmetros Farmacodinâmicos

A maior parte dos flavonoides na dieta são encontrados nos alimentos como O-heterósidos. A unidade heterosídica mais frequente é a glucose, no entanto, existem outras, como a galactose e arabinose. Estes açúcares são hidrolisáveis pela flora intestinal, onde duas endonucleases (florizina hidrolase e uma lactase) foram descritas como responsáveis pela hidrólise do flavonoide heterosídico.

A localização e a estrutura do açúcar levam a diferenças na biodisponibilidade dos flavonoides, da mesma maneira que a heterogeneidade dos açúcares, também a dose, o veículo de administração, a dieta, as diferenças de sexo e a flora microbiana do cólon afetam a absorção (57).

A biodisponibilidade destes compostos difere entre as várias subclasses, onde o conceito abrange diversas variáveis, como a absorção intestinal e celular, metabolismo pela

microflora, metabolismo intestinal e hepático, a natureza dos metabolitos, ligação às proteínas, acumulação nos tecidos e excreção biliar e urinária. No entanto, apesar dos diversos estudos dos flavonoides incidirem sobre aqueles encontrados nos alimentos, a ação recai muitas vezes sobre os seus metabolitos, sendo difícil extrapolar para o homem os ensaios realizados *in vitro* pelos compostos mãe (64). Estudos de biodisponibilidade mostram que as suas concentrações máximas no plasma são atingidas 1-2 horas após a sua ingestão, onde para a manutenção de concentrações elevadas é necessário a sua ingestão repetida (65). Estas concentrações máximas alcançadas são naturalmente baixas devido ao metabolismo da flora intestinal e do próprio tecido humano (66).

4.5 Segurança no Consumo

A utilização de produtos farmacêuticos com flavonoides está em crescimento, bem como o consumo destes na dieta alimentar. Apesar do consumo destes compostos ser considerado seguro, é necessário ter atenção à quantidade ingerida e que pode comprometer a saúde das pessoas, visto as diferentes fontes alternativas de flavonoides(59).

A toxicidade destes compostos polifenólicos não é conhecida, embora algumas associações sejam relatadas, pois com a administração de grandes doses de um único flavonoide verificou-se uma diminuição da biodisponibilidade de alguns elementos, como vitaminas e ácido fólico (59).

O chá verde, constituído principalmente por catequinas, tem aplicações em medicinas alternativas e complementares, usadas no tratamento ou cotratamento de algumas patologias. Estes flavonoides possuem benefícios para a saúde ao nível da quelação do ião ferro e sequestro de radicais livres. As catequinas formam um complexo inativo ferro-catequina, protegendo o rim de lesões oxidativas. No entanto, o excesso de catequinas pode levar a uma diminuição da absorção de ferro pelo organismo, o que pode ser especialmente perigoso em pessoas com anemias por deficiência de ferro (67, 68).

Sendo estes compostos naturais e encontrados em alimentos, a ideia que é transmitida para os consumidores é que são totalmente seguros e podem ser consumidos sem qualquer atenção especial, esquecendo-se das suas potenciais interações (59).

5. O impacto dos flavonoides nas doenças neurodegenerativas

5.1 O papel dos flavonoides

As propriedades antioxidantes dos flavonoides mostram benefícios nas doenças neurodegenerativas, tendo sido proposto estes compostos como terapia alternativa de

patologias neurológicas relacionadas com a idade. Por exemplo, devido às diferenças étnicas e às práticas alimentares concomitantes, estudos epidemiológicos comprovaram que a dieta mediterrânea é rica em antioxidantes e eficaz na DA (6). Sendo a idade um fator comum a estas patologias, foi associado que estes compostos ajudam a diminuir a incidência de patologias neurodegenerativas devido às suas propriedades antienvhecimento. Uma vez que estes compostos possuem a capacidade de eliminação de ROS e de espécies reativas de nitrogénio (RNS), mas também de quelação de metais de transição, como o ferro, são apontados como possível tratamento de doenças relacionadas com a idade (69).

Os flavonoides estão presentes em diversos alimentos e em quantidades significativas, como nos frutos, legumes, grãos, plantas, bebidas como chá, vinho e cacau. Como exemplo das diferentes classes de flavonoides, existe a quercetina (Figura 3A), o flavonoide mais consumido (flavonol) e a apigenina (flavona) (Figura 3B), os quais são encontrados, por exemplo, em cebolas, maçãs, brócolos e bagas. Nos citrinos encontramos a naringina (flavanona) (Figura 3C), nas leguminosas a genisteína (isoflavona) (Figura 3D), no chá verde encontram-se os flavonoides pertencentes à classe das catequinas e nas uvas e vinho, os pertencentes à classe das antocianidinas (60, 70, 71).

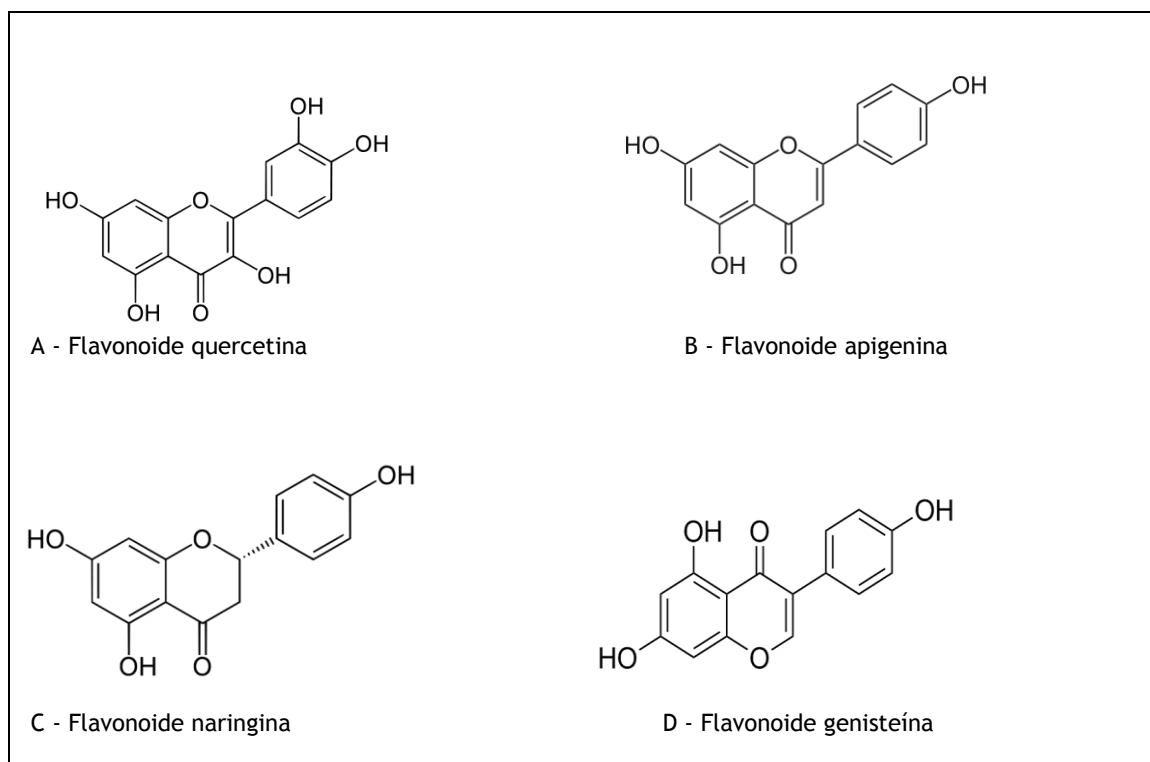


Figura 3 - Exemplos de flavonoides

Estes compostos encontrados mais na parte exterior da fruta (casca) ou da planta (folhas), evidencia que são biossintetizados na presença de luz e que a sua concentração não é igual

em todo o alimento. O seu armazenamento deve ser cuidadoso, uma vez que os flavonoides são facilmente oxidados, originando polímeros que alterarão as características organoléticas do alimento, e posteriormente na perda dos próprios flavonoides. O armazenamento a frio é aquele que tem a capacidade de manter os flavonoides inalterados. O método de preparação culinária também afeta o teor dos flavonoides dos diferentes alimentos (72).

O interesse dos flavonoides deve-se ao reconhecimento das suas propriedades antioxidantes, na prevenção de doenças associadas com o *stress* oxidativo, como o cancro, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas, sendo que os seus efeitos na saúde vão depender da sua biodisponibilidade (72).

Os flavonoides pertencentes à classe das isoflavonas, também designados por “*estrogénio-like*”, são fitoestrogénios, produtos químicos derivados das plantas, estando também associados à diminuição do risco de certas patologias. Estes flavonoides (Figura 4) não sendo esteroides, possuem uma atividade de pseudo-hormona, com capacidade de se ligarem aos mesmos recetores do estrogénio (72, 73).

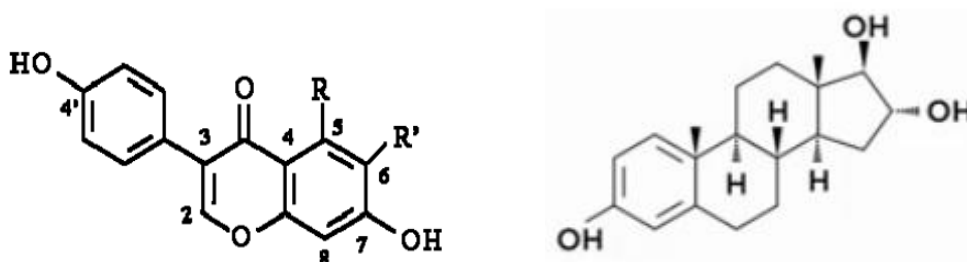


Figura 4- Estrutura química da isoflavona e dos estrogénios

As evidências da dieta alimentar com fitoquímicos, nomeadamente flavonoides, revelam efeitos benéficos sobre o SNC, protegendo os neurónios das lesões induzidas pelo *stress* e evitando a neuroinflamação (74). Uma vez que estes compostos são encontrados em baixas concentrações no cérebro, outros mecanismos são apontados para possível interação, através de ações seletivas, como as vias de sinalização neuronais e modulação de enzimas mitocondriais (75).

5.2 O impacto na Doença de Alzheimer

O uso de anti-inflamatórios não esteroides para a prevenção primária da DA foi interrompida devido ao aparecimento de cardiotoxicidade. Com isto, foram encontrados componentes na dieta e nutracêuticos como alternativas para esta patologia, uma vez que apresentavam menos efeitos colaterais. Alguns deles, como (EGCG) (Figura 5), luteolina (Figura 6),

polifenóis derivados das uvas e também a cafeína, apresentam excelentes propriedades antiamiloidogénicas (76).

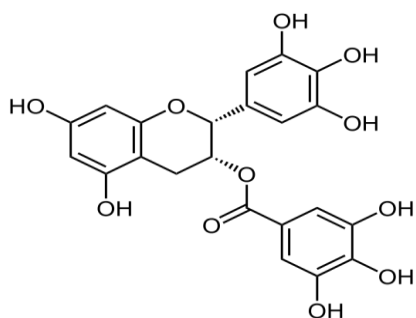


Figura 5 - Flavonoide EGCG

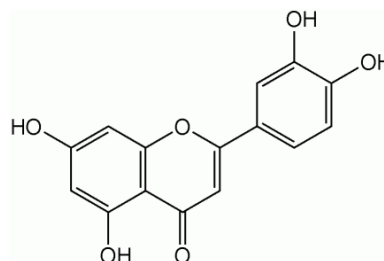
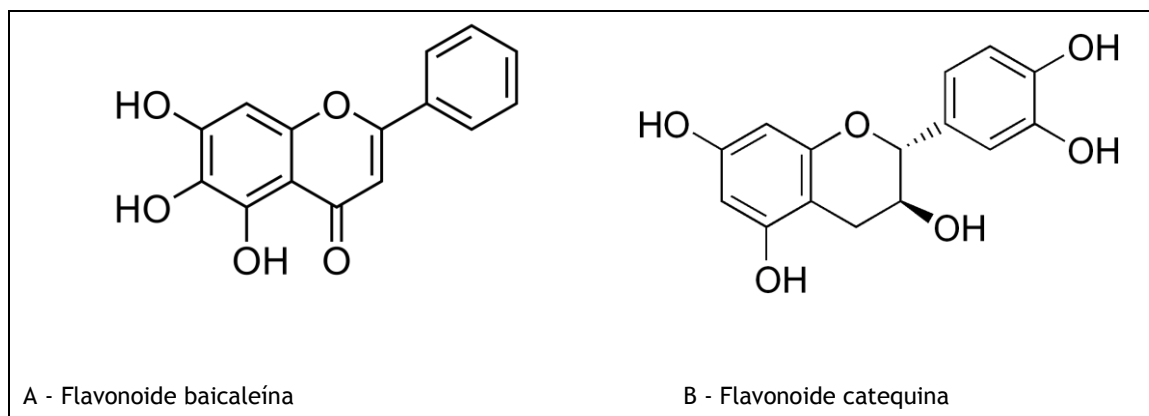


Figura 6 - Flavonoide luteolína

Na Da, desordem neurodegenerativa caracterizada por uma perda progressiva de memória, cognição e alterações comportamentais, a perda de neurónios colinérgicos é um fator importante nesta patologia. Assim, a inibição da acetilcolinesterase é uma estratégia importante no desenvolvimento de medicamentos, como o donepezil, a galantamina e a rivastigmina. Através de um estudo feito com folhas de *A. Marmelos*, ricas em flavonoides, estas mostraram possuir propriedades inibidoras da acetilcolinesterase em ratos, de uma forma dependente da dose (77).

Num estudo feito com diversos flavonoides, apigenina, baicaleína (Figura 7A), catequina (Figura 7B), epicatequina (Figura 7C), galacto-epigallocatequina (EGCG), campferol (Figura 7D), luteolína, miricetina (Figura 7E), quercetina e rutina (Figura 7F), foram efetuados dois ensaios, um de capacidade antioxidante e outro sobre a morte neuronal. No ensaio relativamente ao poder antioxidante, foi avaliada a capacidade de sequestração do radical DPPH, medido através do IC50 (concentração de antioxidante necessária para reduzir 50% da atividade do DPPH), todos os compostos estudados mostraram elevada atividade, exceto a apigenina (78).



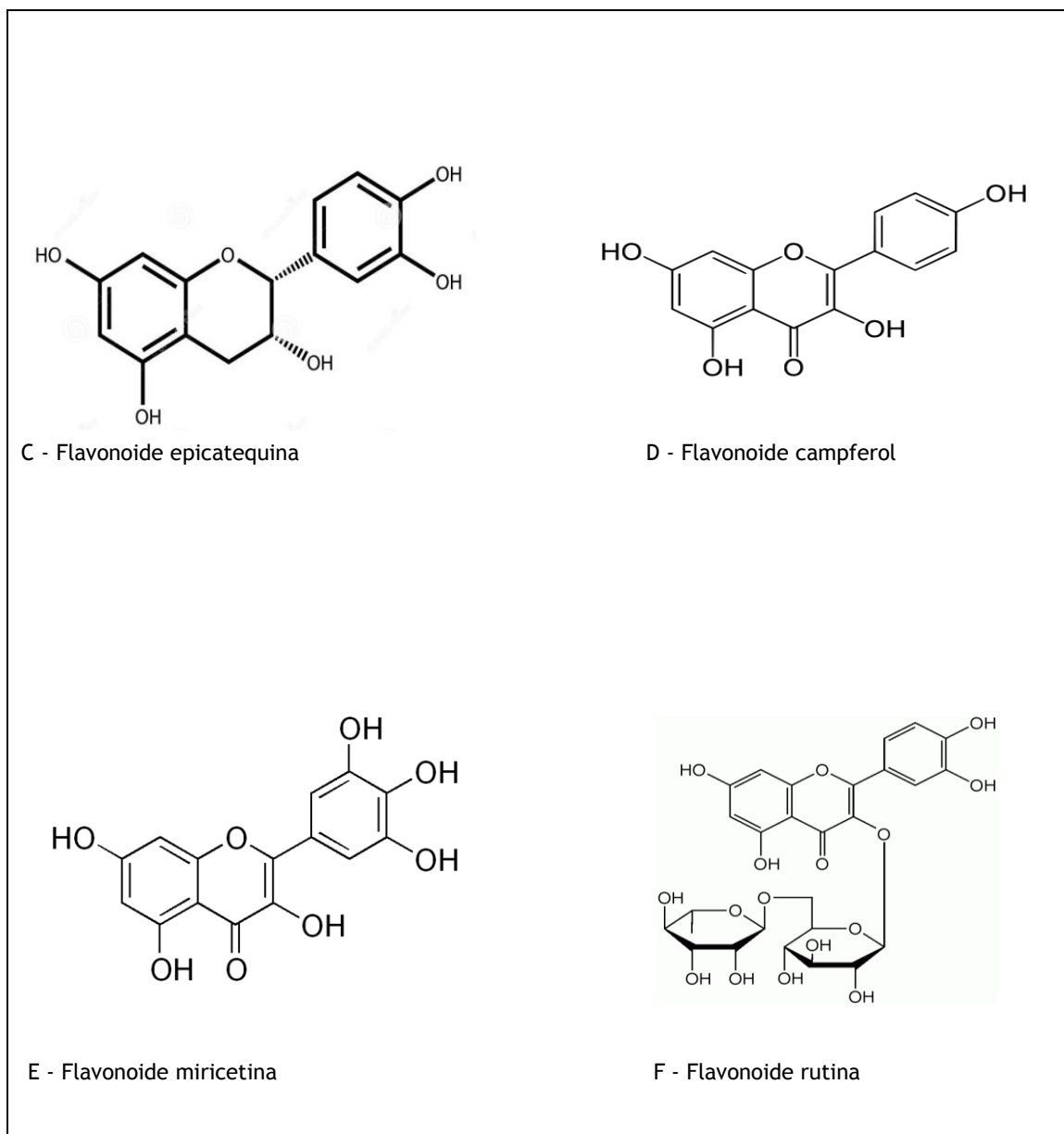


Figura 7 - Exemplos de flavonoides

No ensaio da morte neuronal, onde foram avaliados em dois tempos, às 24h e às 48h, todos os compostos, exceto a apigenina, inibiram a morte neuronal induzida mas não se verificou por mais de 48h para alguns dos flavonoides, dos quais foram a baicaleína, catequina, campferol, quercetina e rutina. O EGCG aponta para o melhor antioxidante, uma vez que apresenta baixo IC50 e menos variação entre os tempos medidos da atividade de inibição neuronal (78).

A patogênese da DA caracteriza-se pela acumulação do péptido beta-amilóide, formando oligómeros. Estes, por sua vez, provocam a fosforilação da tau, proteína que está associada a microtúbulos, provocando uma desregulação axonal e a uma acumulação de emaranhados neurofibrilares. Os flavonoides miricetina e ácido rosmarínico bloqueiam a toxicidade,

inibindo o processo de oligomerização, estabelecendo ligação com os monómeros do péptido beta-amilóide, impossibilitando a progressão da patologia (79).

Os flavonoides de entre as diversas propriedades fisiológicas que possuem, também contribuem para a proteção neurológica. A quercetina foi apontada como protetor das células neuronais contra o dano oxidativo induzido pelo *stress* na DA. Por outro lado, as poli-hidroxi-flavonas foram indicadas como sendo desestabilizadoras da formação de agregados do péptido beta-amilóide (80). Também o consumo elevado de b-caroteno e de flavonoides em fumadores foi associado com uma diminuição do risco de DA (81).

Os flavonoides presentes na fruta, como a quercetina, sendo capazes de atravessar a BHE, mostraram neuroproteção contra os danos oxidativos causados pelo péptido beta-amilóide bem como na toxicidade induzida por peróxido de hidrogénio (82).

A quercetina, sendo o flavonoide mais consumido na dieta e apresentando diversos efeitos positivos em diversas doenças, tem sido alvo de diversos estudos. Este flavonoide exerce uma função protetora em diversos sistemas, como na inibição da formação de fibrilas do péptido beta-amilóide, na diminuição da expressão de pró-caspase-3, na inibição da oxidação de glutationa (GSH), na peroxidação lipídica causada pelo *stress* oxidativo e protege da toxicidade induzida pelo glutamato, pois sendo esta um antioxidante hidrófobo, consegue passar para o citoplasma e modular a toxicidade causada por este neurotransmissor (83).

5.2.1 Modulação na Sinalização Celular

A ação dos flavonoides está associada a uma vasta investigação, não tendo uma explicação científica baseada em mecanismos moleculares e celulares. No entanto, diversos estudos indicam que estes compostos interagem seletivamente nas vias de sinalização MAPK (84).

Os flavonoides têm demonstrado exercer efeitos neuronais através de interações com uma série de vias de sinalização, PI3K / Akt (conhecida como proteína cinase C ou PKB) e a via de sinalização MAPK (conhecida como MAP cinase). As ações inibidoras ou estimuladoras nestas vias são suscetíveis de afetar a função neuronal. Associado a MAPK (ERK) está a pró-sobrevivência, relacionada com mecanismos que podem envolver ativação da proteína CREB (85) e a via de sinalização PI3K/Akt (Figura 8), estando envolvidas na plasticidade sináptica necessária para a manutenção da plasticidade de longo termo (LTP) em neurónios no hipocampo (86).

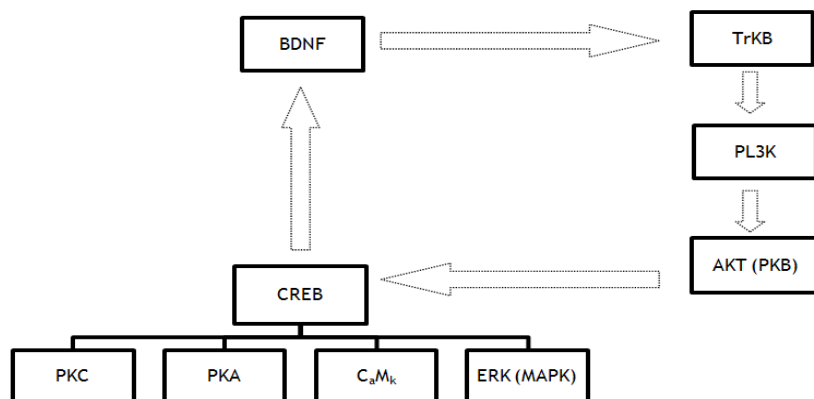


Figura 8 - Vias de sinalização celular. Adaptado de (85, 86).

A ativação de ERK provoca alterações celulares ao nível da memória a longo prazo, como as alterações na expressão de genes e na síntese de proteínas, estabilização de células dendríticas, na modulação dos canais iônicos e também em alguns recetores. ERK ativa a CREB, um ponto essencial no desenvolvimento da memória de longo prazo (87). Os flavonoides, possuidores de múltiplas ações ao nível do SNC, exercem ação na estimulação da sinalização intracelular. O flavonoide 7,8-dihidroxiavona (Figura 9), estudado em células neuronais de rato, mostrou evidências na atuação como agonista do recetor TrkB, facilitando a neuroproteção (88) .

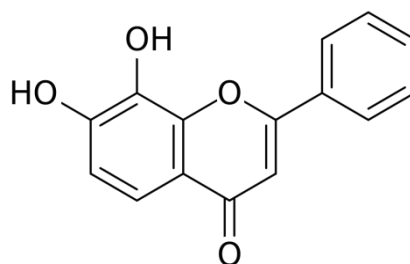


Figura 9 - Flavonoide 7,8-dihidroxiavona

A CREB é a principal responsável pela conversão da memória de curto para longo prazo, exercendo um papel fundamental na aprendizagem, na memória e na plasticidade sináptica (89). A fisetina (Figura 10), flavonoide presente no morango, demonstrou melhorias na memória a longo prazo pela ativação da CREB, mediante fosforilação da ERK (87).

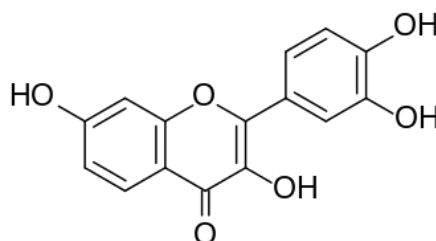


Figura 10 - Flavonoide fisetina

Os flavonoides mostram assim evidências de interagirem seletivamente através da ativação da MAPK na cascata de sinalização, ocorrendo sobrevivência e regeneração neuronal. Estes compostos inibem a via JNK e a ativação das caspases, impedindo assim a apoptose neuronal (90), estando a via JNK relacionada com a ativação apoptótica (85).

5.2.2 Papel do óxido nítrico

O óxido nítrico (NO) é um fator importante no SNC, pois modula a transmissão sináptica e a sua plasticidade, regula o fluxo sanguíneo cerebral e participa nas respostas de células imunitárias a agentes patogênicos. O NO é um medidor de inflamação que se pode dever a diversas causas, como a inibição da respiração celular, a excitotoxicidade causada pela libertação de glutamato e pela libertação de fatores pró-apoptóticos, como o citocromo c. A inflamação no SNC aumenta durante o envelhecimento, estando ainda mais elevada em patologias neurodegenerativas relacionadas com a idade. Esta neuroinflamação está associada à microglia, que, quando ativada, produz enzimas inflamatórias, como óxido nítrico sintase indutível (iNOS) e algumas citocinas, como a IL-1b e tumor TNF-a (91). (Figura 11). O NO ativa a guanil ciclase solúvel (GCs), enzima responsável por converter o trifosfato de guanosina (GTP) em monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), sendo este vasodilatador e responsável pelo relaxamento vascular (84).

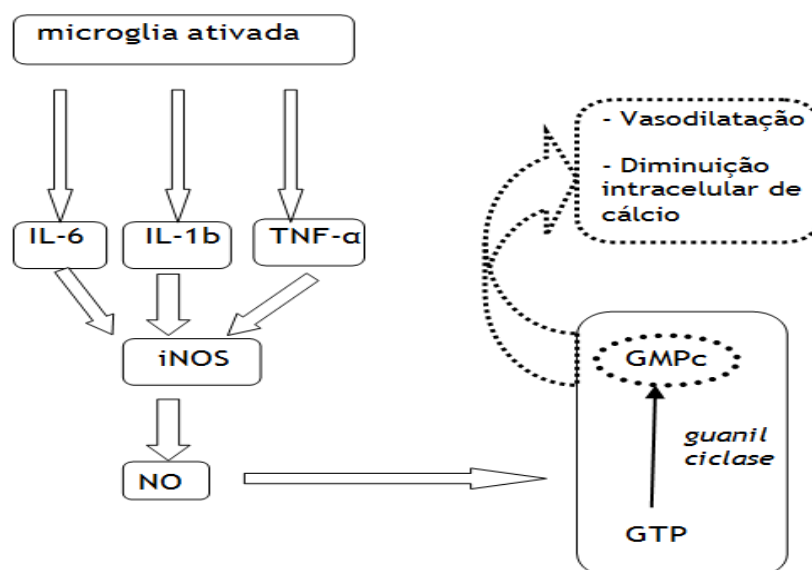


Figura 11 - Ação do NO

A NO, molécula de sinalização gasosa, pode ser produzida iNOS, óxido nítrico sintase neuronal (nNOS) ou óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). Quando derivado da nNOS desempenha um papel importante na plasticidade sináptica, na aprendizagem e memória. Já a formação de NO pela eNOS está associada à estabilização e regulação vascular do microambiente. A

quantidade excedida produzida pela iNOS está diretamente relacionada com a neurotoxicidade (92).

Apontado como causador do dano oxidativo em doenças neurodegenerativas, o NO produzido a níveis tóxicos é prejudicial, estimulando a liberação de glutamato e conseqüentemente uma acumulação de cálcio intracelularmente (84). Sendo o aminoácido L-arginina (Figura 12) o precursor da sua síntese, quando este se encontra em elevadas concentrações desencadeia o aumento de glutamato e por conseqüente o aumento de cálcio intracelular, levando então à neurotoxicidade (92).

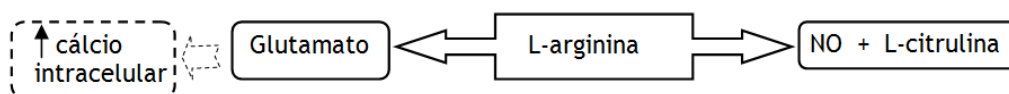


Figura 12 - Síntese do NO. Formação de NO a partir do aminoácido L-arginina. Aumento de glutamato em excesso pode ser prejudicial, devido a uma grande quantidade deste aminoácido. Adaptado de (92).

Um estudo realizado mostrou que o comprimento dos axónios aumentou significativamente em cultura de neurónios corticais de rato com a presença de células estaminais e NO. Estas células estaminais mostraram-se capazes de secretar BDNF, factor neurotrófico derivado da glia (GDNF), factor de crescimento do nervo (NGF) e outros factores indutores de neuroprotecção. O BDNF aumentou a sobrevivência dos neurónios após a exposição a NO, o GDNF mostrou proteger as vias catecolaminérgica e serotoninérgica do *stress* oxidativo e o NGF estimulou a reparação axonal na lesão aguda e crônica (93, 94).

Dependendo da concentração, o NO tem sido implicado nos mecanismos de protecção dos neurónios. Este interfere nas vias de sinalização celular, pois inibe diretamente a ativação da via JNK, do mesmo modo que MAPK está envolvida na regulação da enzima iNOS. Estudos com flavonoides mostram uma relação entre este gás e as vias de sinalização, visto que estes compostos podem suprimir a indução do gene de iNOS através da modulação de vias de sinalização (84).

A DA é indicada em muitos estudos como uma forma de demência vascular, pois existe uma associação entre o risco de doença cardiovascular, como hipertensão e hiperdislipidémias e o aparecimento desta neuropatologia. A fibrose vascular e o aumento da rigidez que estas doenças provocam levam a que a circulação sanguínea no cérebro seja baixa. Com isto, ocorre uma disfunção da BHE e conseqüente hipoxia (95).

O estudo do flavonoide epicatequina e dos seus metabolitos apresentam bioatividade *in vivo*, sendo bem absorvido na circulação sistémica e atravessando a BHE. Este flavonoide melhora a

função cardiovascular, bem como um melhoramento no fluxo sanguíneo cortical. Assim, com o aumento da função cerebral no hipocampo, região importante para a memória, este flavonoide ajuda no processo antioxidante no cérebro e à criação de mais vasos sanguíneos no local. Associado a este flavonoide verificou-se um aumento de genes associados à angiogénese, à aprendizagem e consequentemente uma diminuição de genes associados à inflamação e morte celular (96).

5.2.3 Papel na clivagem da APP

Uma característica histopatológica da DA é a deposição da placa amilóide no cérebro. Esta resulta da clivagem da APP pela beta-secretase (BACE 1) e posteriormente pela gama-secretase (Figura 13).

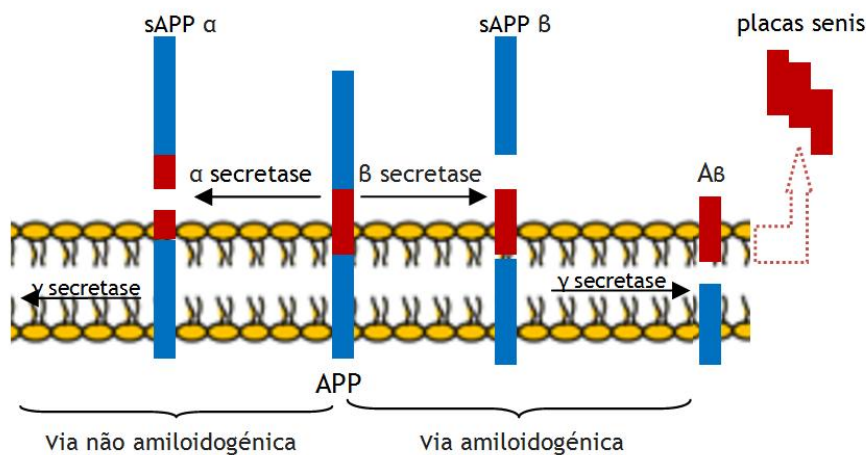


Figura 13 - Via amiloidogénica e não amiloidogénica na clivagem da APP. Adaptado de (16, 30).

Vários inibidores destas proteases que clivam a APP são alvo de investigação como tratamento futuro da DA. Um estudo mostrou que a inibição da protease BACE 1 por uma isoflavona foi dependente da dose e que até a uma determinada concentração, as outras proteases não foram inibidas, sendo assim específico para a inibição da BACE 1 (97).

Uma mutação no precursor da proteína amiloide-B (APPB) no resíduo P2' no local onde a BACE 1 executa a clivagem, faz com que este processo seja reduzido, protegendo da DA ou de outra patologia cognitiva relacionada com a idade. As secretases que interferem com a DA são alvo de diversos estudos, nomeadamente a beta-secretase da via amiloidogénica, passo limitante na velocidade de síntese do péptido beta-amiloide. O inibidor ideal da BACE 1 seria aquele que se liga à APPB e não à BACE 1, resultando em inibição da BACE-APPB, pois caso se ligasse à enzima BACE 1, outros substratos da BACE 1 seriam inibidos, podendo causar outros problemas posteriormente. Estruturalmente, o sítio ativo da BACE 1 é mais aberto e menos

hidrofóbico que as outras proteases, tornando assim a criação de inibidores específicos (98). Os flavonoides presentes na *Morus lhou*, pertencentes à classe das flavonas, mostraram excelente atividade inibitória da BACE 1, favorecendo assim a diminuição do declínio cognitivo da DA (99).

Os inibidores de enzimas com alto potencial terapêutico devem ter um tamanho inferior a 600 Da, logo os péptidos não são bons candidatos devido ao seu tamanho. Assim, os flavonoides com pesos moleculares inferiores a este valor e com lipofilicidade moderada apresentam vantagens para inibição da BACE 1. Quatro flavonóis, miricetina, quercetina, campferol e morina (Figura 14), e uma flavona, a apigenina, inibiram diretamente a enzima BACE 1 de um modo dependente da concentração. Estes estabeleceram ligação com a enzima por pontes de hidrogénio, onde a mericetina foi a que estabeleceu mais pontes de ligação (100).

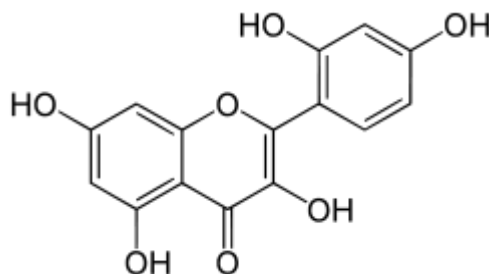


Figura 14 - Flavonoide morina

5.3 O impacto na Doença de Parkinson

A DP, sendo uma patologia progressiva resultante da degeneração de neurónios dopaminérgicos na substância *nigra*, uma região que controla o movimento, os seus sintomas incluem tremor em repouso, rigidez muscular, bradicinesia e alterações posturais. Embora o seu tratamento possa ser efetuado recorrendo a terapia de substituição da dopamina, o tratamento a longo prazo provoca efeitos adversos, como transtorno do sono, impulsividade e discinesias. Assim, a descoberta de que o *stress* oxidativo, o facto de que a inflamação neuronal induz a atividade das células da glia e que o aumento de FN-KB provoca múltiplas dobras dos neurónios dopaminérgicos presentes em doente com DP, leva à pesquisa de novas substâncias e tratamentos desta neuropatologia (101) .

A nível neuronal, a DP está associada com a perda de neurónios dopaminérgicos na substância *nigra* e que posteriormente leva a alterações substanciais na regulação do glutamato. A morte neuronal induzida por excitabilidade deve-se ao excesso deste neurotransmissor. Um estudo focado no poder do flavonoide baicaleína demonstrou que este inibe a produção do fator de

necrose tumoral, da interleucina 1 (IL-1) e dos macrófagos, regulando assim a libertação de glutamato pré-sináptico e inibindo as citocinas na substância *nigra* (102).

Em pacientes idosos, menos propensos a fumar, com baixo consumo de lactose e com altas taxas de vitamina C, uma maior ingestão de flavonoides totais (somadas das seis classes de flavonoides) leva a um menor risco de DP nos homens, já nas mulheres não evidenciou alterações significativas (75, 103).

Uma associação entre os flavonoides da classe das antocianinas e o menor risco de aparecimento de DP foi observada a partir de um estudo animal, onde a ingestão desta classe de flavonoides, nomeadamente a perlagonidina (Figura 15), mostrou atenuar a toxicidade do 6-OHDA (toxina utilizada em diversos modelos de estudo para induzir o parkinsonismo) e a peroxidação lipídica (75, 103).

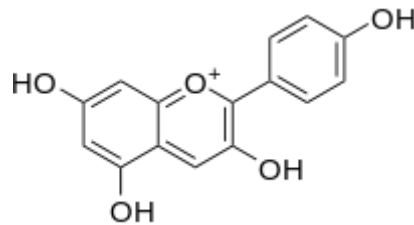


Figura 15 - Flavonoide perlagonidina

A apigenina e luteolina, dois flavonoides da classe das flavonas, apresentam características neuroprotetoras e neurotróficas, sendo capazes de eliminar radicais livres e com potencial de estimulação da memória e da aprendizagem. A apigenina e luteolina têm sido relatadas como antiparkinsonianas, pois apresentam capacidades inibitórias sobre a inflamação. A primeira promove a neurogênese, já a segunda protege os neurónios dopaminérgicos da lesão induzida por inflamação, através da inibição da ativação das células da glia (101).

Estudos com extratos de uvas, groselha, mirtilos, amoras e hibiscos, ricos em antocianinas, proantocianidinas e outros polifenóis, mostraram serem capazes de inibirem os efeitos tóxicos neuronais de culturas de células com Parkinson, onde a classe das antocianinas e proantocianidinas mostraram mais capacidade neuroprotetora do que os outros compostos polifenólicos (104).

5.3.1 Papel do GDNF

O GDNF está envolvido em diversos tipos de neurónios, nomeadamente na sobrevivência de neurónios dopaminérgicos. Visto na DP estes neurónios diminuírem a expressão de GDNF, este

fator foi alvo de estudos, onde ele exerce neuroproteção em neurónios com esta patologia. O GDNF pode ativar a AKT e pode restaurar as projeções nigraestriatais.

A naringenina, um flavonoide da classe das flavanonas, tem a capacidade de produzir fatores neurotróficos, induzindo a produção de GDNF e de atenuar a atividade anti-inflamatória, diminuindo a ativação da glia (105). Este fator foi alvo de diversos estudos clínicos, visto em animais terem obtido sucesso terapêutico (106).

5.3.2 Papel na neurotoxina MPTP

A MPTP atravessa a BHE e é metabolizada em MPP^+ , pela monoamino oxidase B das células da glia. O íon MPP^+ acumula-se na membrana interna da mitocôndria e inibe o complexo I do transporte de elétrões, induzindo a apoptose dopaminérgica (Figura 16) (107). O MPTP dá origem a défices comportamentais, redução de dopamina e redução de antioxidantes, como a superóxido dismutase e da glutatona peroxidase (108).

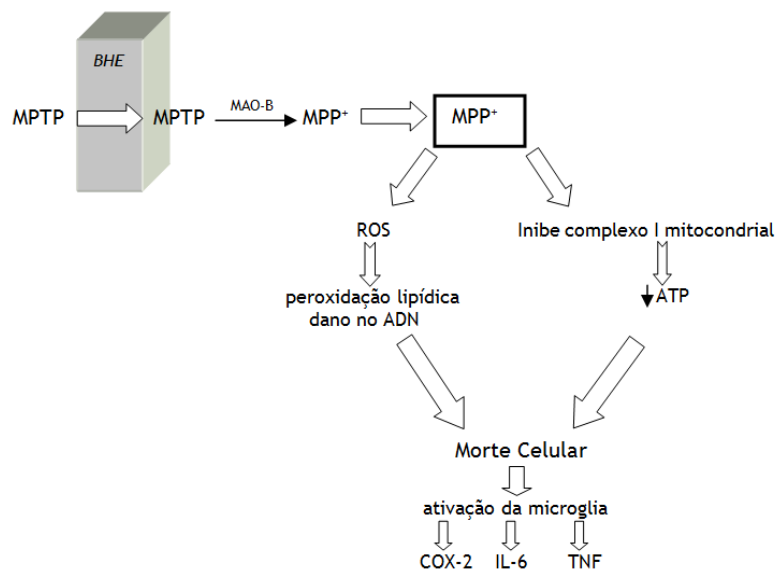


Figura 16 - Papel da neurotoxina MPTP. Adaptado de (107).

Esta neurotoxina, MPTP, provoca alterações no FN-KB, onde a ativação deste fator leva à produção de mediadores inflamatórios, promovendo a ativação da microglia e está envolvido em respostas ao *stress* oxidativo e a antigénios bacterianos e virais (109). O excesso de radicais livres produzidos e a diminuição de antioxidantes é um mecanismo de toxicidade produzido pela neurotoxina MPTP (110).

A baicaleína apresenta a capacidade de inibir as translocações deste fator, combatendo assim a neuroinflamação, bem como consegue eliminar a presença de radicais livres (110).

Após indução de parkinson em modelos animais, a silimarina, um flavolinhanho, mostrou ter propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e citoprotectoras, uma vez que os níveis de dopamina estavam elevados, bem como alguns neurónios ainda se apresentavam intactos (107).

A nobiletina (Figura 17), uma flavona, mostra também evidências na proteção dos neurónios dopaminérgicos, aumentando a libertação de dopamina no corpo estriado e aumentando a via PKA, estimulando a aprendizagem e cognição (111).

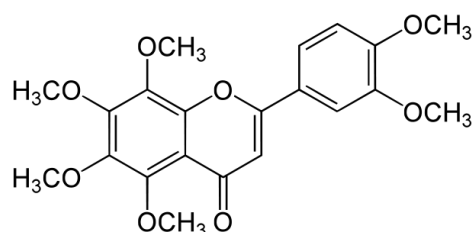


Figura 17 - Flavonoide nobiletina

5.3.3 Papel na proteína alfa-sinucleína

A DP é causada por uma combinação de exposições ambientais e também genéticas. Quando a alfa-sinucleína, uma proteína conhecida pela sua presença aglomerada nos corpos de Lewy e onde a ubiquitina-proteassoma, via responsável pela degradação de aglomerados de proteínas, está diminuída ou inibida, é responsável pelo aparecimento desta patologia (112).

Estudos com vários flavonoides mostraram que estes são capazes de inibir a formação de fibrilas de alfa-sinucleína e em alguns casos são capazes ainda de degradar as já formadas. A ligação dos flavonoides à alfa-sinucleína leva à formação de oligómeros estáveis. A quercetina e os seus produtos de oxidação ativos são capazes desta inibição e desagregação de fibrilas. A quercetina quinona ou semiquinona, produtos de oxidação da quercetina, combinam-se com os grupos amina da alfa-sinucleína, aumentando assim a polaridade e as ligações de hidrogénio, conduzindo à inibição da agregação da proteína (113).

Mario Caruana et al. e Jia-Hong Lu et al. avaliaram diversos compostos fenólicos através de fluorescência para estudar a oligomerização da alfa-sinucleína. A baicalina, a miricetina, o EGCG e extrato de chá preto, mostraram ser fortes candidatos para a inibição da formação de oligómeros desta proteína. Com estes resultados, através de análises de estrutura-atividade,

foi proposto um perfil físico-químico de flavonoides potentes, como a presença de anel aromático que permita a ligação não covalente com o núcleo amiloidogénico dos monómeros e grupos hidroxilo (na mesma estrutura de anel), que impeçam o progresso de agregação. No entanto, não se pode excluir que os compostos flavonoides se possam ligar a outros locais dos monómeros da proteína alfa-sinucleína, sabendo que a manutenção de uma concentração elevada no plasma depende da ingestão repetitiva dos flavonoides, bem como a atividade dos seus metabolitos pode diferir dependendo do composto original (114, 115).

6. Conclusões e Perspetivas Futuras

As doenças neurodegenerativas incluem uma série de patologias, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, entre outras. A prevalência destas doenças aumentou globalmente, sendo mais notória nos países desenvolvidos, apontando a DA como a mais comum.

Até aos dias de hoje, de um ponto de vista clínico, estas doenças são crónicas e progressivamente debilitantes. As doenças neurodegenerativas não afetam apenas o sistema neurológico, mas sim todo o sistema de funcionamento do corpo humano, pois alterações no SNC levam a disfunções sistémicas, envolvendo posteriormente os órgãos externos. Assim, a deteção precoce e confiável destas patologias são urgentes e necessárias para melhorar a qualidade de vida dos pacientes (116).

A característica comum a este tipo de doenças é a morte celular prematura, resultante da agregação de proteínas e enrolamentos inapropriados. Estas partilham processos patológicos bastante semelhantes, como o fator de envelhecimento, a disfunção mitocondrial, o *stress* oxidativo, danos no ADN, inflamação e ativação anormal do ciclo celular (117).

As terapias para as doenças neurodegenerativas são apenas sintomáticas, não conseguindo modificar a progressão da doença. Assim, um tratamento eficaz na eliminação destas doenças têm sido alvo de muitos estudos, onde várias técnicas e ensaios têm sido feitos, como, por exemplo, a suplementação das células neuronais com a ajuda de células estaminais, a elevada atividade das células da glia são também um alvo para terapia, visto que em resposta a sinais inflamatórios, estas células produzem citocinas, NO, TNF, IL-1, entre outros fatores pró-inflamatórios. No entanto esta abordagem não tem apresentado sucesso. Visto o aumento significativo destas patologias a cada ano e a Organização Mundial de Saúde apontar para que os idosos com mais de 65 anos aumentem para 1 bilião até 2030, procura-se então novas estratégias de regredir estas doenças (118, 119).

Com evidência experimental demonstrada, os flavonoides têm a capacidade de modificar a resposta do corpo humano, exercendo ação antialérgica, anti-inflamatória, antimicrobiana e

anticancerígena. Estes compostos, encontrados majoritariamente em frutas, legumes e bebidas de origem vegetal, como o chá e o café, são apontados como preventivos de doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, cancerígenas e ainda com potencial para melhorar a memória, aprendizagem e habilidades cognitivas, sendo devido, principalmente, às suas propriedades antioxidantes. No entanto, existem diversos parâmetros ainda a serem avaliados, como doses eficazes ou potencialmente tóxicas, a sua biodisponibilidade, metabolismo e diferenças entre cada classe destes compostos (120).

Os flavonoides têm sido alvo de muitos estudos devido às suas excelentes propriedades como possíveis agentes terapêuticos e de prevenção de certas patologias. Assim, recorrendo a diferentes técnicas de análise, estes compostos são examinados quanto ao seu potencial, não esquecendo a presença de formas isoméricas e os seus metabolitos. Esta investigação é dificultada devido à sua presença em amostras complexas (121).

Com o avançar e desenvolvimento da investigação aceita-se que o declínio cognitivo, a neurodegeneração e processos relacionados com o envelhecimento podem ser prevenidos ou em alguns casos até mesmo revertíveis, por modificações de estilo de vida e dieta. Assim, a incidência sobre o potencial dos flavonoides é estudada, visto se revelar uma relação positiva entre a ingestão de alimentos contendo flavonoides e o desempenho cognitivo. Desenvolve-se assim uma forte probabilidade de que futuramente os flavonoides possam atuar como uma nova classe de fármacos (122).

7. Bibliografia

1. Ramassamy C. Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: a review of their intracellular targets. *European journal of pharmacology*. 2006;545(1):51-64.
2. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(8):a006239.
3. Vauzour D. Effect of flavonoids on learning, memory and neurocognitive performance: relevance and potential implications for Alzheimer's disease pathophysiology. *Journal of the science of food and agriculture*. 2014;94(6):1042-56.
4. Joseph JA, Shukitt-Hale B, Casadesus G. Reversing the deleterious effects of aging on neuronal communication and behavior: beneficial properties of fruit polyphenolic compounds. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;81(1):313S-6S.
5. Floyd RA, Hensley K. Oxidative stress in brain aging: implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiology of aging*. 2002;23(5):795-807.
6. Albarracin SL, Stab B, Casas Z, Sutachan JJ, Samudio I, Gonzalez J, et al. Effects of natural antioxidants in neurodegenerative disease. *Nutritional neuroscience*. 2012;15(1):1-9.
7. Aliev G, Priyadarshini M, P Reddy V, Grieg N, Kaminsky Y, Cacabelos R, et al. Oxidative stress mediated mitochondrial and vascular lesions as markers in the pathogenesis of Alzheimer disease. *Current medicinal chemistry*. 2014;21(19):2208-17.
8. Rowinska-Zyrek M, Salerno M, Kozłowski H. Neurodegenerative diseases-Understanding their molecular bases and progress in the development of potential treatments. *Coordination Chemistry Reviews*. 2015;284(0):298-312.
9. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Serrano G, Shill HA, Walker DG, et al. Arizona Study of Aging and Neurodegenerative Disorders and Brain and Body Donation Program. *Neuropathology*. 2015;0(0):1-22.
10. Spencer JP, Vauzour D, Rendeiro C. Flavonoids and cognition: the molecular mechanisms underlying their behavioural effects. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2009;492(1):1-9.
11. Goufo P, Trindade H. Rice antioxidants: phenolic acids, flavonoids, anthocyanins, proanthocyanidins, tocopherols, tocotrienols, γ -oryzanol, and phytic acid. *Food science & nutrition*. 2014;2(2):75-104.
12. Liu H, Liu Y, Hu L, Suo Y, Zhang L, Jin F, et al. Effects of dietary supplementation of quercetin on performance, egg quality, cecal microflora populations, and antioxidant status in laying hens. *Poultry science*. 2014;93(2):347-53.
13. Lago JHG, Toledo-Arruda AC, Mernak M, Barrosa KH, Martins MA, Tibério IF, et al. Structure-activity association of flavonoids in lung diseases. *Molecules*. 2014;19(3):3570-95.
14. Suma PF, Urooj A. Antioxidant activity of extracts from foxtail millet (*Setaria italica*). *Journal of food science and technology*. 2012;49(4):500-4.

15. Amić A, Marković Z, Marković JMD, Stepanić V, Lučić B, Amić D. Towards an improved prediction of the free radical scavenging potency of flavonoids: The significance of double PCET mechanisms. *Food chemistry*. 2014;152(0):578-85.
16. Reddy PH. Abnormal tau, mitochondrial dysfunction, impaired axonal transport of mitochondria, and synaptic deprivation in Alzheimer's disease. *Brain research*. 2011;1415(0):136-48.
17. Kantarci K. Molecular imaging of Alzheimer disease pathology. *American Journal of Neuroradiology*. 2014;35(6 suppl):S12-S7.
18. Alves L, Correia ASA, Miguel R, Alegria P, Bugalho P. Alzheimer's disease: a clinical practice-oriented review. *Cognitive impairment and dementia-an update*. 2012;3(0):14.
19. Small SA, Chawla MK, Buonocore M, Rapp PR, Barnes CA. Imaging correlates of brain function in monkeys and rats isolates a hippocampal subregion differentially vulnerable to aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(18):7181-6.
20. Spencer B, Verma I, Desplats P, Morvinski D, Rockenstein E, Adame A, et al. A neuroprotective brain-penetrating endopeptidase fusion protein ameliorates Alzheimer disease pathology and restores neurogenesis. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(25):17917-31.
21. Spencer JP, Vafeiadou K, Williams RJ, Vauzour D. Neuroinflammation: modulation by flavonoids and mechanisms of action. *Molecular aspects of medicine*. 2012;33(1):83-97.
22. Michaelson DM. APOE ϵ 4: The most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2014;10(6):861-8.
23. Pankiewicz JE, Guridi M, Kim J, Asuni AA, Sanchez S, Sullivan PM, et al. Blocking the apoE/AB interaction ameliorates AB-related pathology in APOE ϵ 2 and ϵ 4 targeted replacement Alzheimer model mice. *Acta neuropathologica communications*. 2014;2(1):75.
24. Perl DP. Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*. 2010;77(1):32-42.
25. Sheng B, Wang X, Su B, Lee Hg, Casadesus G, Perry G, et al. Impaired mitochondrial biogenesis contributes to mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*. 2012;120(3):419-29.
26. Sekar S, McDonald J, Cuyugan L, Aldrich J, Kurdoglu A, Adkins J, et al. Alzheimer's disease is associated with altered expression of genes involved in immune response and mitochondrial processes in astrocytes. *Neurobiology of aging*. 2014;36(2):583-91.
27. Stefani M, Rigacci S. Protein folding and aggregation into amyloid: the interference by natural phenolic compounds. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(6):12411-57.
28. Agholme L, Nath S, Domert J, Marcusson J, Kågedal K, Hallbeck M. Proteasome inhibition induces stress kinase dependent transport deficits—Implications for Alzheimer's disease. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2014;58(0):29-39.

29. Grimm S, Höhn A, Grune T. Oxidative protein damage and the proteasome. *Amino acids*. 2012;42(1):23-38.
30. Baptista FI, Henriques AG, Silva AM, Wiltfang J, da Cruz e Silva OA. Flavonoids as therapeutic compounds targeting key proteins involved in Alzheimer's disease. *ACS chemical neuroscience*. 2014;5(2):83-92.
31. Lombardo S, Maskos U. Role of the nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease pathology and treatment. *Neuropharmacology*. 2014;2014(0):1-8.
32. Lee J-H, Hong YJ, Bae H-J, Kim BJ, Na D-L, Han S-H, et al. The Effects of Galantamine Treatment on Attention and Its Relationship with Cognition and Activities of Daily Living in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical Neurology*. 2015;11(1):66-72.
33. Boucart M, Michael GA, Bubicco G, Ponchel A, Waucquier N, Deplanque D, et al. Cholinergic modulation of stimulus-driven attentional capture. *Behavioural Brain Research*. 2015;283(0):47-52.
34. Decroocq C, Stauffert F, Pamard O, Oulaïdi F, Gallienne E, Martin OR, et al. Iminosugars as a new class of cholinesterase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2014;25(4):830-3.
35. Serra G, Demontis F, Serra F, De Chiara L, Spoto A, Girardi P, et al. Memantine: New prospective in bipolar disorder treatment. *World journal of psychiatry*. 2014;4(4):80.
36. Chu L. Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment. *Hong Kong Med J*. 2012;18(3):228-37.
37. Hanson JC, Lippa CF. Lewy body dementia. *International review of neurobiology*. 2009;84(0):215-28.
38. Petrou M, Bohnen NI, Müller ML, Koeppe RA, Albin RL, Frey KA. A β -amyloid deposition in patients with Parkinson disease at risk for development of dementia. *Neurology*. 2012;79(11):1161-7.
39. Valdés EG, Andel R, Sieurin J, Feldman AL, Edwards JD, Långström N, et al. Occupational Complexity and Risk of Parkinson's Disease. *PloS one*. 2014;9(9):e106676.
40. Grover S, Somaiya M, Kumar S, Avasthi A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *Journal of neurosciences in rural practice*. 2015;6(1):65.
41. Winner B, Vogt-Weisenhorn DM, Lie CD, Blümcke I, Winkler J. Cellular Repair Strategies in Parkinson's Disease. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2009;2(1):51-60.
42. Buchman AS, Shulman JM, Nag S, Leurgans SE, Arnold SE, Morris MC, et al. Nigral pathology and parkinsonian signs in elders without Parkinson disease. *Annals of neurology*. 2012;71(2):258-66.
43. Snead D, Eliezer D. Alpha-Synuclein Function and Dysfunction on Cellular Membranes. *Experimental neurobiology*. 2014;23(4):292-313.

44. Dijkstra AA, Voorn P, Berendse HW, Groenewegen HJ, Rozemuller AJ, Berg WD. Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2014;29(10):1244-51.
45. LeDoux MS. *Movement Disorders: Genetics and Models*: Elsevier; 2014.
46. Recasens A, Dehay B. Alpha-synuclein spreading in Parkinson's disease. *Frontiers in neuroanatomy*. 2014;8(0):1-9.
47. Choi SJ, Panhelainen A, Schmitz Y, Larsen KE, Kanter E, Wu M, et al. Changes in Neuronal Dopamine Homeostasis Following 1-Methyl-4-Phenylpyridinium (MPP+) Exposure. *Journal of Biological Chemistry*. 2015:jbc. M114. 631556.
48. Sarkaki A, Eidypour Z, Motamedi F. Motor disturbances and thalamic electrical power of frequency bands improve by grape seed extract in animal model of Parkinson's disease. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2012;2(4):222.
49. Hisahara S, Shimohama S. Dopamine Receptors and Parkinson's Disease. *International Journal of Medicinal Chemistry*. 2011;2011(0):1-16.
50. Kang KS, Yamabe N, Wen Y, Fukui M, Zhu BT. Beneficial effects of natural phenolics on levodopa methylation and oxidative neurodegeneration. *Brain research*. 2013;1497(0):1-14.
51. Kazlauskaitė A, Muqit MM. PINK1 and Parkin-mitochondrial interplay between phosphorylation and ubiquitylation in Parkinson's disease. *FEBS Journal*. 2015;282(2):215-23.
52. Firestone JA, Lundin JI, Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Swanson PD, et al. Occupational factors and risk of Parkinson's disease: A population-based case-control study. *American journal of industrial medicine*. 2010;53(3):217-23.
53. Liu R, Guo X, Park Y, Huang X, Sinha R, Freedman ND, et al. Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women. *American journal of epidemiology*. 2012;175(11):1200-7.
54. Ochi M, Koga K, Kurokawa M, Kase H, Nakamura J, Kuwana Y. Systemic administration of adenosine A_{2A} receptor antagonist reverses increased GABA release in the globus pallidus of unilateral 6-hydroxydopamine-lesioned rats: a microdialysis study. *Neuroscience*. 2000;100(1):53-62.
55. Bourdain F, Tir M, Trocillo J-M. Les syndromes parkinsoniens: de l'analyse sémiologique au diagnostic nosologique. *La Revue de médecine interne*. 2013;34(9):528-37.
56. Agati G, Brunetti C, Di Ferdinando M, Ferrini F, Pollastri S, Tattini M. Functional roles of flavonoids in photoprotection: new evidence, lessons from the past. *Plant Physiology and Biochemistry*. 2013;72(0):35-45.
57. Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2002;13(10):572-84.
58. Mouradov A, Spangenberg G. Flavonoids: a metabolic network mediating plants adaptation to their real estate. *Frontiers in plant science*. 2014;5(0):1-16.

59. Kozłowska A, Szostak-Węgierek D. Flavonoids-food sources and health benefits. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*. 2014;65(2):79-85.
60. Carletti G, Nervo G, Cattivelli L. Flavonoids and Melanins: A Common Strategy across Two Kingdoms. *International journal of biological sciences*. 2014;10(10):1159.
61. Procházková D, Boušová I, Wilhelmová N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia*. 2011;82(4):513-23.
62. Shrikanta A, Kumar A, Govindaswamy V. Resveratrol content and antioxidant properties of underutilized fruits. *Journal of food science and technology*. 2015;52(1):383-90.
63. Solanki I, Parihar P, Mansuri ML, Parihar MS. Flavonoid-Based Therapies in the Early Management of Neurodegenerative Diseases. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2015;6(1):64-72.
64. D'Archivio M, Filesi C, Di Benedetto R, Gargiulo R, Giovannini C, Masella R. Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Annali-Istituto Superiore di Sanita*. 2007;43(4):348.
65. Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *The Journal of nutrition*. 2000;130(8):2073S-85S.
66. Halliwell B, Rafter J, Jenner A. Health promotion by flavonoids, tocopherols, tocotrienols, and other phenols: direct or indirect effects? Antioxidant or not? *The American journal of clinical nutrition*. 2005;81(1):268S-76S.
67. Ounjaijean S, Fucharoen S, Srichairatanakool S. Green Tea: Just a Drink or Nutraceutical. 2014.
68. Bao G-H, Xu J, Hu F-L, Wan X-C, Deng S-X, Barasch J. EGCG inhibit chemical reactivity of iron through forming an Ngal-EGCG-iron complex. *Biometals*. 2013;26(6):1041-50.
69. Obrenovich ME, Nair NG, Beyaz A, Aliev G, Reddy VP. The role of polyphenolic antioxidants in health, disease, and aging. *Rejuvenation research*. 2010;13(6):631-43.
70. Vinson JA, Su X, Zubik L, Bose P. Phenol antioxidant quantity and quality in foods: fruits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2001;49(11):5315-21.
71. Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, Cohn JS, Harvey I, Le Cornu KA, et al. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(1):38-50.
72. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(5):727-47.
73. Vaya J, Tamir S. The relation between the chemical structure of flavonoids and their estrogen-like activities. *Current medicinal chemistry*. 2004;11(10):1333-43.
74. Spencer JP. Flavonoids: modulators of brain function? *British Journal of Nutrition*. 2008;99(E-S1):ES60-ES77.
75. Gao X, Cassidy A, Schwarzschild M, Rimm E, Ascherio A. Habitual intake of dietary flavonoids and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2012;78(15):1138-45.
76. Mori T, Rezai-Zadeh K, Koyama N, Arendash GW, Yamaguchi H, Kakuda N, et al. Tannic acid is a natural β -secretase inhibitor that prevents cognitive impairment and

mitigates Alzheimer-like pathology in transgenic mice. *Journal of Biological chemistry*. 2012;287(9):6912-27.

77. Asaduzzaman M, Uddin M, Kader M, Alam A, Rahman AA, Rashid M, et al. In vitro acetylcholinesterase inhibitory activity and the antioxidant properties of *Aegle marmelos* leaf extract: implications for the treatment of Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*. 2014;14(1):1-10.

78. Choi S-M, Kim BC, Cho Y-H, Choi K-H, Chang J, Park M-S, et al. Effects of Flavonoid Compounds on β -amyloid-peptide-induced Neuronal Death in Cultured Mouse Cortical Neurons. *Chonnam medical journal*. 2014;50(2):45-51.

79. Ono K, Li L, Takamura Y, Yoshiike Y, Zhu L, Han F, et al. Phenolic compounds prevent amyloid β -protein oligomerization and synaptic dysfunction by site-specific binding. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(18):14631-43.

80. Gan C, Zhao Z, Nan D-D, Yin B, Hu J. Homoisoflavonoids as potential imaging agents for β -amyloid plaques in Alzheimer's disease. *European journal of medicinal chemistry*. 2014;76(0):125-31.

81. Letenneur L, Proust-Lima C, Le Gouge A, Dartigues J-F, Barberger-Gateau P. Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. *American journal of epidemiology*. 2007;165(12):1364-71.

82. Dai Q, Borenstein AR, Wu Y, Jackson JC, Larson EB. Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project. *The American journal of medicine*. 2006;119(9):751-9.

83. Ansari MA, Abdul HM, Joshi G, Opii WO, Butterfield DA. Protective effect of quercetin in primary neurons against A β (1-42): relevance to Alzheimer's disease. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2009;20(4):269-75.

84. Schroeter H, Boyd C, Spencer JP, Williams RJ, Cadenas E, Rice-Evans C. MAPK signaling in neurodegeneration: influences of flavonoids and of nitric oxide. *Neurobiology of aging*. 2002;23(5):861-80.

85. Spencer JP. Beyond antioxidants: the cellular and molecular interactions of flavonoids and how these underpin their actions on the brain. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2010;69(02):244-60.

86. Criscuolo C, Fabiani C, Bonadonna C, Origlia N, Domenici L. BDNF prevents amyloid-dependent impairment of LTP in the entorhinal cortex by attenuating p38 MAPK phosphorylation. *Neurobiology of aging*. 2014;36(3):1303-9.

87. Maher P, Akaishi T, Abe K. Flavonoid fisetin promotes ERK-dependent long-term potentiation and enhances memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(44):16568-73.

88. Numakawa T, Richards M, Nakajima S, Adachi N, Furuta M, Odaka H, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor in comorbid depression: possible linkage with steroid hormones, cytokines, and nutrition. *Frontiers in psychiatry*. 2014;5(0):1-12.

89. Vogt MA, Inta D, Luoni A, Elkin H, Pfeiffer N, Riva MA, et al. Inducible forebrain-specific ablation of the transcription factor Creb during adulthood induces anxiety but no spatial/contextual learning deficits. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2014;8(0):1-10.
90. Schroeter H, Spencer J, Rice-Evans C, Williams R. Flavonoids protect neurons from oxidized low-density-lipoprotein-induced apoptosis involving c-Jun N-terminal kinase (JNK), c-Jun and caspase-3. *Biochem Journal*. 2001;358(0):547-57.
91. Lau FC, Bielinski DF, Joseph JA. Inhibitory effects of blueberry extract on the production of inflammatory mediators in lipopolysaccharide-activated BV2 microglia. *Journal of neuroscience research*. 2007;85(5):1010-7.
92. Liu P, Fleete MS, Jing Y, Collie ND, Curtis MA, Waldvogel HJ, et al. Altered arginine metabolism in Alzheimer's disease brains. *Neurobiology of aging*. 2014;35(9):1992-2003.
93. Redondo J, Hares K, Wilkins A, Scolding N, Kemp K. Reductions in kinesin expression are associated with nitric oxide-induced axonal damage. *Journal of neuroscience research*. 2015;93(6):882-92.
94. Venkataramana S, Lourenssen S, Miller K, Blennerhassett M. Early inflammatory damage to intestinal neurons occurs via inducible nitric oxide synthase. *Neurobiology of disease*. 2015;75(0):40-52.
95. Provias J, Jeynes B. The Role of the Blood-Brain Barrier in the Pathogenesis of Senile Plaques in Alzheimer's Disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*. 2014;2014(0):1-8.
96. Van Praag H, Lucero MJ, Yeo GW, Stecker K, Heivand N, Zhao C, et al. Plant-derived flavanol (-) epicatechin enhances angiogenesis and retention of spatial memory in mice. *The Journal of neuroscience*. 2007;27(22):5869-78.
97. Kim S-I, Yang E-J, Park S-H, Kim C-K, Song K-S. A B-Secretase (BACE1)-inhibiting C-Methylrotenoid Induced by Yeast Elicitation in *Abronia nana* Suspension Cultures. *Applied biochemistry and biotechnology*. 2014;172(7):3529-37.
98. Descamps O, Spilman P, Zhang Q, Libeu CP, Poksay K, Gorostiza O, et al. ABPP-Selective BACE inhibitors (ASBI): Novel class of therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013;37(2):343-55.
99. Cho JK, Ryu YB, Curtis-Long MJ, Kim JY, Kim D, Lee S, et al. Inhibition and structural reliability of prenylated flavones from the stem bark of *Morus lhou* on β -secretase (BACE-1). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2011;21(10):2945-8.
100. Shimmyo Y, Kihara T, Akaike A, Niidome T, Sugimoto H. Flavonols and flavones as BACE-1 inhibitors: structure-activity relationship in cell-free, cell-based and in silico studies reveal novel pharmacophore features. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2008;1780(5):819-25.
101. Patil SP, Jain PD, Sancheti JS, Ghumatkar PJ, Tambe R, Sathaye S. Neuroprotective and neurotrophic effects of Apigenin and Luteolin in MPTP induced parkinsonism in mice. *Neuropharmacology*. 2014;86(0):192-202.

102. Xue X, Liu H, Qi L, Li X, Guo C, Gong D, et al. Baicalein ameliorated the upregulation of striatal glutamatergic transmission in the mice model of Parkinson's disease. *Brain research bulletin*. 2014;103(0):54-9.
103. Lim SAO, Xia R, Ding Y, Won L, Ray WJ, Hitchcock SA, et al. Enhanced histamine H₂ excitation of striatal cholinergic interneurons in l-DOPA-induced dyskinesia. *Neurobiology of disease*. 2015;76(0):67-76.
104. Strathearn KE, Yousef GG, Grace MH, Roy SL, Tambe MA, Ferruzzi MG, et al. Neuroprotective effects of anthocyanin-and proanthocyanidin-rich extracts in cellular models of Parkinson's disease. *Brain research*. 2014;1555(0):60-77.
105. Leem E, Nam JH, Jeon M-T, Shin W-H, Won S-Y, Park S-J, et al. Naringin protects the nigrostriatal dopaminergic projection through induction of GDNF in a neurotoxin model of Parkinson's disease. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2014;25(7):801-6.
106. Hadaczek P, Wu G, Sharma N, Ciesielska A, Bankiewicz K, Davidow AL, et al. GDNF signaling implemented by GM1 ganglioside; failure in Parkinson's disease and GM1-deficient murine model. *Experimental neurology*. 2015;263(0):177-89.
107. Pérez-H J, Carrillo-S C, García E, Ruiz-Mar G, Pérez-Tamayo R, Chavarría A. Neuroprotective effect of silymarin in a MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Toxicology*. 2014;319(0):38-43.
108. Li S, Pu X-P. Neuroprotective effect of kaempferol against a 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced mouse model of Parkinson's disease. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2011;34(8):1291-6.
109. Lee E, Park HR, Ji ST, Lee Y, Lee J. Baicalein attenuates astroglial activation in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease model by downregulating the activations of nuclear factor- κ B, ERK, and JNK. *Journal of neuroscience research*. 2014;92(1):130-9.
110. Mu X, He G-R, Yuan X, Li X-X, Du G-H. Baicalein protects the brain against neuron impairments induced by MPTP in C57BL/6 mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2011;98(2):286-91.
111. Yabuki Y, Ohizumi Y, Yokosuka A, Mimaki Y, Fukunaga K. Nobiletin treatment improves motor and cognitive deficits seen in MPTP-induced Parkinson model mice. *Neuroscience*. 2014;259(0):126-41.
112. Choong C-J, Say Y-H. Neuroprotection of α -synuclein under acute and chronic rotenone and maneb treatment is abolished by its familial Parkinson's disease mutations A30P, A53T and E46K. *Neurotoxicology*. 2011;32(6):857-63.
113. Zhu M, Han S, Fink AL. Oxidized quercetin inhibits α -synuclein fibrillization. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2013;1830(4):2872-81.
114. Caruana M, Högen T, Levin J, Hillmer A, Giese A, Vassallo N. Inhibition and disaggregation of α -synuclein oligomers by natural polyphenolic compounds. *FEBS letters*. 2011;585(8):1113-20.

115. Lu JH, Ardah MT, Durairajan SSK, Liu LF, Xie LX, Fong WFD, et al. Baicalein Inhibits Formation of α -Synuclein Oligomers within Living Cells and Prevents AB Peptide Fibrillation and Oligomerisation. *Chembiochem*. 2011;12(4):615-24.
116. Lausted C, Lee I, Zhou Y, Qin S, Sung J, Price ND, et al. Systems approach to neurodegenerative disease biomarker discovery. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2014;54(0):457-81.
117. Driver JA. Inverse association between cancer and neurodegenerative disease: review of the epidemiologic and biological evidence. *Biogerontology*. 2014;15(6):547-57.
118. Singh S. Antioxidants as a preventive therapeutic option for age related neurodegenerative diseases. *Therapeutic Targets for Neurological Diseases*. 2015;2(1):10-14800/ttnd. 592.
119. Li J, Jiang Z, Li X, Hou Y, Liu F, Li N, et al. Natural therapeutic agents for neurodegenerative diseases from a traditional herbal medicine *Pongamia pinnata* (L.) Pierre. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2015;25(1):53-8.
120. Mansuri ML, Parihar P, Solanki I, Parihar MS. Flavonoids in modulation of cell survival signalling pathways. *Genes & nutrition*. 2014;9(3):1-9.
121. Keservani RK, Sharma AK. Flavonoids: emerging trends and potential health benefits. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*. 2014;23(12):815-22.
122. Latif R. Flavonoids as novel neuroprotective nutraceuticals. *Saudi Journal for Health Sciences*. 2015;4(1):1.

Capítulo II - Estágio em Farmácia Comunitária: Farmácia S. Gonçalo

1. Introdução

A farmácia comunitária tem como objetivo principal a cedência de medicamentos em condições que possam minimizar os riscos do seu uso, avaliando os resultados clínicos destes de modo a reduzir a elevada morbilidade associada ao medicamento. Ao farmacêutico cabe um conjunto de tarefas denominadas como *Cuidados Farmacêuticos*, onde engloba a cedência, indicação, revisão da terapêutica, educação para a saúde, farmacovigilância, seguimento farmacoterapêutico e de um modo geral, o uso racional do medicamento (1).

Situada em Ponte de Lima, distrito de Viana do Castelo, a Farmácia S. Gonçalo (FSG) foi onde realizei o meu estágio, entre 26 de janeiro e 18 de abril, permitindo-me contactar com a realidade da farmácia comunitária e consolidar toda a informação e conhecimentos adquiridos, bem como aprender novas informações e resolução de diversas situações que me deparei na respetiva farmácia.

2. Organização da Farmácia

2.1 Caracterização do espaço exterior

A farmácia encontra-se devidamente identificada com o letreiro “Farmácia S. Gonçalo”, fazendo-se acompanhar com a “cruz verde” característica. Esta, juntamente com o respetivo nome da farmácia, encontram-se iluminadas durante a noite para uma fácil identificação quando esta se apresenta de serviço permanente.

De fácil acesso, a FSG está ao nível da rua, permitindo que deficientes motores não se deparem com obstáculos, impedindo a sua entrada.

No seu exterior é visível informação importante para os utentes, uma vez que está exposto, em zona visível, os horários de funcionamento da farmácia, a calendarização das farmácias de serviço do município, alguns dos serviços prestados por esta e ainda o nome da diretora técnica.

2.2 Caracterização do espaço interior

Na farmácia encontra-se um ambiente profissional, calmo e devidamente limpo, ventilado e iluminado, permitindo condições ótimas de comunicação com o utente. Em diversos pontos da

farmácia (zona de atendimento, receção de encomendas, armazém, frigorífico e laboratório) estão colocados equipamentos de modo a monitorizar a humidade e temperatura.

Em toda a farmácia, os armários, prateleiras e superfícies de trabalho são lisas e em material adequado, permitindo uma fácil limpeza. Quanto às condições de higienização, estas são feitas diariamente por uma auxiliar, antes da farmácia abrir.

Relativamente às identificações no ambiente interno da farmácia, todos os colaboradores desta estão devidamente identificados com um cartão, com o respetivo nome e título profissional. No espaço interno da farmácia é visível a placa de identificação da diretora técnica, o aviso de proibição de fumar e de direito ao livro de reclamações, bem como os serviços prestados pela farmácia com o respetivo preço. Medições de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, serviço de aconselhamento nutricional, seguimento farmacoterapêutico, preparação da medicação e acompanhamento na realização do teste de gravidez, são os serviços fornecidos pela FSG.

A FSG apresenta uma dimensão considerável, dividindo-se em dois pisos. No rés do chão encontra-se a zona de atendimento, o atendimento personalizado num gabinete, armários de gavetas deslizantes, zona de receção de encomendas, uma casa de banho e o postigo de atendimento noturno. Do piso inferior fazem parte, o gabinete da diretora técnica, o laboratório, área de armazenamento, um *hall* de convívio dos profissionais de saúde e outra casa de banho.

De modo a proteger os utentes e os profissionais de saúde, existe um sistema de alarme contra incêndios, bem como extintores em zonas visíveis. Quando há situações em que a farmácia se encontre com demasiada afluência, a farmácia dispõe de um sistema de aviso para chamar os colaboradores que se encontrem no piso inferior.

2.2.1 Zona de atendimento ao público

Esta zona é bastante ampla e encontra-se dividida entre a área de espera e de atendimento. A área de espera possui cadeiras para os utentes ou acompanhantes se sentarem, bem como uma área de crianças, com mesas e cadeiras. Aqui está colocada uma balança automática e expositores com dermocosmética, geriatria, puericultura e higiene oral, separados por marca e, dentro desta, por gama. A zona de atendimento possui 3 postos de balcão, separados fisicamente entre eles, estando todos equipados com o sistema informático (SiFarma 2000).

Atrás do balcão encontram-se expositores com produtos animais, suplementos alimentares, produtos nasofaríngeos e produtos de acordo com a época do ano. Ainda nesta secção, em

gavetas, encontram-se produtos pedidos imensas vezes pelos utentes, como anti-herpéticos, testes de gravidez, compressas e tiras de teste.

Durante o meu estágio na FSG acompanhei a evolução dos expositores atrás do balcão, onde estes foram mudando de acordo com a época do ano. Assim, quando eu iniciei o estágio, encontravam-se antitússicos, expetorantes e antigripais, já umas semanas depois, estes expositores foram mudados para antialérgicos e produtos de emagrecimento, como drenantes, promotores de peso e anticelulíticos.

2.2.2 Zona de receção de encomendas

A zona de receção de encomendas possui uma porta traseira, onde os fornecedores têm acesso à farmácia. Esta área, constituída pelo sistema informático, impressoras, *fax* e várias secretárias, é onde se realizam devoluções, se fazem e rececionam encomendas, e se conferem as receitas.

Neste espaço existe um conjunto de gavetas deslizantes onde, por ordem alfabética, se encontram separados todos os medicamentos de marca dos anti-inflamatórios e antibióticos genéricos, das pílulas e ainda dos xaropes, soluções e pós para suspensões. Ainda num armário à parte, estão os restantes genéricos, também por ordem alfabética, onde na parte inferior deste se encontram as ampolas.

2.2.3 Armazenamento

O armazém destina-se a todos os medicamentos e produtos em excesso. Aqui, sempre por ordem alfabética, encontram-se os medicamentos de marca num armário e os genéricos, separados por marcas, noutra. As soluções, xaropes e pós para suspensões, os anti-inflamatórios e antibióticos genéricos estão também separados entre si e não misturados com a restante marca.

A dermocosmética, os multivitamínicos, os produtos nasofaríngeos, produtos solares e produtos para os pés, cabelos e bebés estão separados por expositores e dentro destes, por marca.

Num armário à parte estão os soros fisiológicos, betadine, álcool etílico, água oxigenada, tintura de iodo, borato e bicarbonato de sódio em saquetas.

No frigorífico, divididas por prateleiras, estão as insulinas, vacinas, calcitoninas e suplementos alimentares.

2.3 Equipamentos e Sistema Informático

O equipamento e material utilizado na farmácia estão adaptados e de acordo com a legislação vigente. Balanças, material de vidro e outros materiais de laboratório, bem como farmacopeias, formulários, documentação oficial, o Índice Nacional Terapêutico e fichas de segurança das matérias-primas, estão disponíveis para consulta na FSG.

O sistema informático implementado na FSG é o SiFarma, permitindo um funcionamento adequado e indispensável para o utilizador e para o utente, fornecendo informação importante sobre os medicamentos e produtos, bem como permite efetuar vendas a crédito, suspensas e ambas, consultar vendas passadas, *stocks*, validades, fazer encomendas e faturação de receitas. É necessário garantir a proteção e integridade dos dados, onde cada colaborador possui um código de acesso, limitando assim a utilização do programa. Como estagiária foi-me fornecido também uma identificação e respetivo código de entrada no *software*.

No dia 30 de janeiro do presente ano presenciei a um esclarecimento interno na farmácia sobre a introdução de receitas eletrónicas, sistema que veio a ser instalado dia 2 de fevereiro.

2.4 Recursos Humanos

O farmacêutico é um profissional de saúde apto na manipulação de medicamentos, do uso e dos seus efeitos. A principal responsabilidade do farmacêutico é com o doente e a sua saúde, garantindo-lhe um tratamento com segurança e eficácia. No entanto, outras atividades estão lhe inerentes, como o aconselhamento sobre o uso racional dos medicamentos, a monitorização, a qualidade de outros serviços prestados, bem como manter-se informado a nível científico, ético e legal. Outras funções estão atribuídas a este profissional, como supervisionar, verificar e avaliar as tarefas delegadas no pessoal de apoio, intervindo sempre que necessário (1).

2.4.1 Quadro Técnico

O quadro técnico da farmácia é constituído por 6 elementos (Tabela 1):

Tabela 1 - Quadro Técnico da FSG

Proprietária e Diretora Técnica	Dr. ^a Maria José de Magalhães Mota Vieira
Farmacêutica	Dr. ^a Marina Barros
Farmacêutica	Dr. ^a Elsa Reis
Farmacêutica	Dr. ^a Rita Ferreira
Técnico de Farmácia	Dr. Mickael Oliveira

Técnica de Farmácia	Dr. ^a Juliana Rosas
Auxiliar de Limpeza	Sr. ^a Cidália Gomes

2.4.2 Responsabilidades do Quadro Técnico

Os recursos humanos de uma farmácia são indispensáveis para que esta se torne um local de profissionalismo e, ao mesmo tempo, de proximidade com os utentes, visto estes procurarem neste estabelecimento ajuda para resolver as situações de saúde que se deparam, sendo muitas vezes o primeiro local onde recorrem.

Na FSG, a equipa de recursos humanos segue as normas descritas pelo Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, onde a maioria dos trabalhadores são farmacêuticos, sendo coadjuvados por técnicos de farmácia, pertencendo à diretora técnica os seguintes deveres:

- ✓ Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- ✓ Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- ✓ Promover o uso racional do medicamento;
- ✓ Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- ✓ Garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação;
- ✓ Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- ✓ Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- ✓ Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- ✓ Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
- ✓ Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica (2).

A seguinte tabela (Tabela 2) resume todas as funções e responsabilidades de cada pessoa pertencente ao quadro técnico da FSG.

Tabela 2 - Responsabilidades do Quadro Técnico

	Titular	Responsabilidades
Diretora Técnica	Dr. ^a Maria José de Magalhães Mota Vieira	<ul style="list-style-type: none"> -Atendimento ao público; -Gestão de recursos humanos; -Gestão de protocolos; -Encomendas diárias aos armazenistas; - Encomendas diretas aos laboratórios; -Correção do receituário; -Emissão dos verbetes; -Controlo final da caixa do dia.
Farmacêuticos	Dr. ^a Marina Barros	<ul style="list-style-type: none"> -Atendimento ao público; -Determinação de parâmetros bioquímicos; -Administração de injetáveis; -Preparação de manipulados; -Supervisão de manipulados; -Verificação diária de receituário; -Seguimento Farmacoterapêutico; -Distribuição e divulgação de cursos para formação contínua da equipa.
	Dr. ^a Elsa Reis Dr. ^a Rita Ferreira	<ul style="list-style-type: none"> -Atendimento ao público; -Determinação de parâmetros bioquímicos; -Administração de injetáveis; -Preparação de manipulados; -Verificação diária de receituário.
Técnicos de Farmácia	Dr. Micael Oliveira Dr. ^a Juliana Rosas	<ul style="list-style-type: none"> -Atendimento ao público; -Determinação de parâmetros bioquímicos -Receção de encomendas; - Realização de devoluções; -Controlo de validades; -Realização das montras; -Receção e envio de encomendas; - Realização de devoluções.

3. Informação e Documentação Científica

A crescente globalização torna um maior e mais rápido acesso a informação, onde os utentes procuram conhecimentos no âmbito da saúde e exigem um melhor serviço para melhor qualidade de vida. Uma vez que o mundo tem evoluído rapidamente, novas substâncias, fármacos e produtos de saúde são introduzidas no mercado, onde o farmacêutico tem de se informar e é obrigado a ter conhecimento do que entra e sai do mercado, de modo a responder às dúvidas de todos aqueles que se dirigem à farmácia. Para isso é necessário que este profissional se mantenha atualizado e se enriqueça cada vez mais, participando em ações de formação, simpósios, conferências e consultando bibliotecas digitais e em papel.

A FSG possui a documentação obrigatória, o Prontuário Terapêutico e a Farmacopeia Portuguesa VIII, bem como outros recursos disponíveis no estabelecimento de saúde, como o Índice Nacional Terapêutico e o Formulário Galénico Português. Acessível ainda na farmácia estão disponíveis outros centros de informação, onde através da internet podemos consultar, o Resumo das Características dos Medicamentos (RCMs), Boletins Informativos e ainda a Ordem dos Farmacêuticos (OF), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) e Associação Nacional de Farmácias (ANF).

4. Medicamentos e Outros Produtos de Saúde

Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, a utilização de medicamentos através da prescrição médica ou da dispensa pelo farmacêutico, devem-se realizar no respeito pelo princípio do uso racional do medicamento, no interesse dos doentes e da saúde pública. Estes profissionais de saúde assumem um papel fundamental na utilização racional do medicamento e na informação dos doentes e consumidores sobre o modo correto de utilização, sendo necessário dominar as diferentes classes de medicamentos e produtos (3).

Medicamento é “*toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas*” (3).

Medicamento genérico é o “*medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados*” (3).

Durante o meu período de estágio na FSG foi fácil reconhecer estes medicamentos, uma vez que eram indicados na sua embalagem com o nome do princípio ativo. Para além disso, faziam-se acompanhar, na sua embalagem, pela sigla MG, sendo fácil a sua identificação.

Produtos fitoterapêuticos Medicamento à base de plantas é “*qualquer medicamento que tenha 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*”(3).

Produtos para alimentação especial e dietéticos “*são aqueles que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de*

consumo corrente, mostrando-se adequados às necessidades nutricionais especiais de determinadas categorias de pessoas” (4).

Produtos cosméticos e dermocosméticos é “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” (5).

Medicamento homeopático é um “*medicamento obtido a partir de substâncias denominadas stocks ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado Membro, e que pode conter vários princípios*” (3).

Na FSG existem alguns produtos homeopáticos, como Traumeel®, Oscillococcinum®. Durante o meu estágio não dispensei nenhum destes produtos nem fui questionada pelos utentes sobre o assunto. No entanto, fora do meu período de estágio, as dispensas feitas pela FSG foram mediante aconselhamento dos utentes por entidades exteriores.

Preparado oficial é “*qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço*” (3).

Fórmula magistral é “*qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado*” (3).

Durante o meu estágio foi-me possibilitado efetuar manipulados, seguindo a interpretação da receita médica.

Psicotrópicos e Estupefacientes Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes estão sujeitos a uma legislação especial, visto estes serem perigosos para a saúde do indivíduo e pela facilidade de hoje em dia se obter no mercado, vindo possivelmente e muitas vezes do fabrico clandestino (6).

Dispositivo médico é “*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, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos” (7).

Medicamento Veterinário é *“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” (8).*

Produto de Uso Veterinário é *“a substância ou mistura de substâncias destinadas quer aos animais, para tratamento ou prevenção das doenças e dos seus sintomas, manejo zootécnico, promoção do bem-estar e estado hígido-sanitário, correção ou modificação das funções orgânicas ou para diagnóstico médico, quer às instalações dos animais e ambiente que os rodeia ou a atividades relacionadas com estes ou com os produtos de origem animal” (9).*

5. Aprovisionamento e Armazenamento

O aprovisionamento, armazenamento e gestão de medicamentos é uma tarefa importante e de imensa responsabilidade, sendo necessário um bom funcionamento para haver um equilíbrio entre aquilo que é comprado e vendido. Não esquecendo que a farmácia é um local de prestação de serviços de saúde, tendo em vista o utente e o medicamento, não podemos esquecer que necessita de gerar capitais para se manter sustentável.

Não investir demasiado e evitar a rutura de *stocks* são dois aspetos que necessitam de avaliação. Através de vários parâmetros, como a localização da farmácia, a idade e o género dos utentes frequentadores, o poder económico dos mesmos e da zona onde a farmácia está inserida, bem como a época do ano, o historial de vendas, a publicidade dos *mass media* e a frequência de entrega dos medicamentos e produtos por parte dos distribuidores, são aspetos a ter em conta na gestão da farmácia.

5.1 Encomendas

5.1.1 Elaboração de encomendas

Todos os medicamentos, produtos de saúde e dispositivos médicos possuem uma ficha de produto e um código de barras. Este código de barras é válido a nível nacional, pois é através dele que se contabiliza os *stocks*, se fazem encomendas e se dispensam os artigos em questão. Em relação a este parâmetro é necessário ter em conta que em muitos produtos,

como cremes e pastas dentífricas, o código de barras vem como um valor identificado na sigla CNP, encontrando-se disperso na embalagem e, muitas vezes, junto com os ingredientes. Ainda nesta área, existe a possibilidade de criar códigos de barras internos para caracterizar produtos. No entanto, estes códigos não têm valor para encomendas nem para fazer referência a eles fora da farmácia.

O programa informático permite estabelecer mínimos e máximos nos *stocks* de todos os produtos, bem como deixar mensagens importantes e justificações. Durante o meu estágio consegui visualizar isto mesmo, uma vez que diversos fármacos apresentavam mínimos de *stock* de uma unidade porque determinado utente o pretendia.

Existem diversas maneiras de realizar as encomendas, através do sistema para os distribuidores ou diretamente aos laboratórios, mediante os delegados, sendo estas mais demoradas. Esta última implica um maior investimento de capital na compra de produtos e medicamentos, uma vez que a entrega apenas é aceite se grandes quantidades são encomendadas. Este modo de encomenda é válido na FSG para medicamentos com elevada venda e para as gamas de dermocosmética, já o outro modo de fazer encomendas apenas garante a reposição de *stocks* na farmácia, onde se chegam a fazer muitas vezes 3 entregas por dia. Este tipo de encomenda não implica grandes investimentos de capital e possui um melhor controlo nos prazos de validade. Assim, é necessário avaliar as vantagens e desvantagens de cada modalidade consoante a situação apresentada. Este serviço é assegurado por diversos armazenistas: Cooperativa dos Proprietários de Farmácia (COOPROFAR), Cooperativa dos Farmacêuticos do Norte (COFANOR), *Alliance Healthcare™* e *Medicanorte*.

Durante o período de estágio efetuei encomendas de modo a repor os *stocks*, onde muitas delas foi durante o próprio atendimento, sendo necessário repor o *stock* mínimo, e outras vezes foram realizadas encomendas de produtos não existentes na própria farmácia.

5.1.2 Receção de encomendas

As encomendas chegam pela porta de trás da farmácia, que depois de carimbadas e assinadas no papel de guia de transporte, é avaliado se a fatura vem em duplicado. Posteriormente são rececionadas pelo sistema informático, tendo em conta a quantidade, estado da embalagem, produto e validade. Quando esta vem com um prazo de validade mais curto do que aquele que se encontra no *stock*, procede-se à alteração. Quando chegam produtos de frio é necessário que estes tenham prioridade, sendo os primeiros a serem rececionados. A sua identificação é fácil, quando distribuídos pela *Alliance Healthcare™*, visto que, a cor da tampa da banheira onde são transportados estes medicamentos é azul, diferente da cor das outras banheiras que é verde. Quando distribuídas pela *Medicanorte*, os produtos ou

medicamentos de frio são entregues em mão pelo fornecedor. Relativamente aos medicamentos psicotrópicos, estes chegam à farmácia dentro de uma embalagem transparente lacrada e intitulada a letras bem grandes e vermelhas “produtos controlados”.

No sistema informático, depois de selecionar o fornecedor correto e o preço de faturação total, faz-se a leitura ótica de todos os produtos e medicamentos, tendo em conta se não há alterações nas validades e no preço de venda ao público (PVP) dos mesmos, não esquecendo que no final se processa a uma comparação entre aquilo que se deu entrada e a fatura recebida. Aqui compara-se o preço de venda à farmácia (PVF) que vem na fatura com aquele que aparece no sistema informático, sendo muita vezes necessário proceder a alterações. Neste momento do processo fazem-se os PVPs dos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e de outros produtos. Depois deste processo valida-se a receção da encomenda, imprimindo-se a lista por ordem alfabética da encomenda recebida para arquivação, não esquecendo da impressão das etiquetas com o nome, o código de barras, o código em numeração árabe e o respetivo preço. Caso ainda haja em *stock* na farmácia produtos cujo seu PVP é alterado no momento da receção de uma encomenda, imprime-se novas etiquetas para os que já existem na farmácia.

No meu estágio fiz dois tipos de receção de encomendas, umas onde apenas é necessário rececioná-las (no sistema informático está em “receção de encomendas”), não esquecendo todos os aspetos referidos em cima, e outro é necessário criar a encomenda (no sistema informático está em “gestão de encomendas”) para posteriormente rececioná-la. No primeiro caso acontece quando é realizada em computador (nestes casos não é preciso criar as encomendas), já o segundo tipo é efetuado quando a encomenda é através do telefone ou através dos delegados.

5.1.2.1 Aplicação de margens legais de comercialização

O PVP é calculado tendo em conta o PVF, a margem de comercialização e o Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA), sendo definido pela farmácia a margem de comercialização. Na FSG, quando o IVA é de 6%, a margem definiu-se 25, já quando este é de 23%, a margem sobe até aos 27,1. No entanto, é muitas vezes mantido o seu PVP quando há apenas uma pequena subida não significativa, mesmo que o preço de fatura tenha sido mais alto que o passado. Relativamente aos leites de bebé, estes seguem uma margem de 13, visto a FSG achar que se trata de um alimento básico e essencial.

5.2 Devoluções

Dentro de inúmeros motivos válidos para efetuar devoluções, as mais ocorrentes são produtos e embalagens danificadas, prazos de validade extremamente curtos, a encomenda não corresponder ao produto, o produto enviado não é faturado e aqueles retirados do mercado a

pedido do INFARMED. Quando isto acontece é necessário referir o motivo no pedido de devolução, preencher os dados da farmácia e informações do produto, bem como as quantidades deste.

As devoluções são feitas pelo sistema informático, preenchendo todos os campos do produto, da farmácia e do fornecedor, sendo enviados pelos fornecedores, onde é necessário imprimir 3 vias do pedido de devolução, onde uma fica arquivada na farmácia e as outras duas vão com os distribuidores.

Quando esta é aceite, é enviado uma nota de crédito ou um novo produto. Já quando este pedido é negado, o produto retorna à farmácia sendo enviado para quebra, situação onde a farmácia fica com prejuízo.

Durante o meu estágio na farmácia efetuei uma devolução a pedido do INFARMED, no dia 12 de março, segundo a Normativa Informativa N.º 042/CD/8.1.7., do medicamento Beacita, orlistato, cápsula, 60 mg, por ter sido detetado resultados fora das especificações relativamente ao parâmetro de impurezas (ANEXO I) (10). Nesta situação efetuei a devolução preenchendo no sistema a sua devolução e imprimindo 3 vias da nota do pedido, onde duas delas foram entregues à empresa destinada a recolher, a *Alliance Healthcare™*, e a outra ficou arquivada na FSG. Posteriormente, a *Alliance Healthcare™* envia o medicamento à empresa detentora da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), sendo neste caso a *Aurovitas Unipessoal*.

5.3 Controlo de prazos de validade

O controlo dos prazos de validade são aspetos importantes a ter em conta a vários níveis, tanto da saúde, uma vez que é no utente e neste com o medicamento que se centra a nossa atenção, bem como a nível de gestão, pois pode trazer prejuízos enormes à farmácia. O farmacêutico tem um dever com a saúde pública, pois para além de transmitir conhecimentos e ensinamentos, também tem de a salvaguardar de diversos riscos, pois a eficácia e segurança dos medicamentos e produtos fora do prazo de validade não vão ser as mesmas.

Existem assim alguns momentos de conferir e ter atenção com a validade. O primeiro começa na receção da encomenda, conferindo as embalagens e registando a validade recente no sistema informático, caso seja mais curto que o prazo indicado na ficha do produto. O segundo momento consiste na arrumação, tanto na zona de receção como no armazém, onde as validades mais curtas ficam em cima ou à frente e aquelas com prazos de validade maiores em baixo ou atrás. Assim, é necessário ter em atenção que para o armazém vão todos os medicamentos e produtos com validades bastantes altas, mantendo no piso de atendimento,

aqueles com validades recentes. Outro momento consiste mensalmente, onde é emitida uma lista com cada produto, o seu código, quantidade e validade, onde se procede à conferência.

6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

O atendimento dos utentes na farmácia procura um grau elevado de profissionalismo, onde é necessário uma dispensa responsável e informativa (quanto à posologia, reações adversas e via de administração), promovendo o uso racional do medicamento, a sua utilização segura e eficaz, seguindo o seu código deontológico e princípios éticos (11).

Cada atendimento deve ser direcionado e personalizado para cada pessoa, adaptando o discurso à idade e às condições patofisiológicas culturais e socioeconómicas do utente. A criação de uma relação de respeito e confiança entre o farmacêutico e o utente é indispensável para que a informação seja transmitida corretamente, colocando o utente à vontade para fazer questões caso tenha alguma dúvida. Visto o farmacêutico ser o último profissional de saúde a ter contacto com o utente, é necessário que não falhe a compreensão entre ambos. Assim, é habitual escrever nas embalagens dos medicamentos a posologia e a finalidade dos mesmos, principalmente com utentes mais idosos, sendo muitas vezes eles próprios a pedir.

Na FSG existe uma diversidade cultural de utentes, uma vez que esta se localiza numa zona de fácil acesso, tanto para pessoas que andam a pé como para aquelas que se deslocam de carro. Entre todas as idades e níveis socioeconómicos das pessoas que frequentam a farmácia, existe um vasto número de pessoas que são utentes habituais, onde a conversação e o estabelecimento de confiança já foi feito, sendo mais fácil o tratamento de problemas de saúde futuros bem como casos pontuais que surgem. É necessário que o farmacêutico, apesar de mostrar ser afável e simpático com o utente, mostre um lado de confiança e segurança para que os utentes depositem garantia e seguridade dos tratamentos.

7. Dispensa de Medicamentos

No ato de dispensar a medicação ao utente é necessário assegurar que esta está correta, fornecendo toda a informação necessária, como via de administração, posologia, efeitos adversos e outras informações ou esclarecimentos que possam ser relevantes. No entanto, no momento da dispensa, é necessário averiguar se a receita se encontra com os parâmetros obrigatórios definidos por lei, como número da receita, identificação do médico prescriptor, dados do utente, identificação do medicamento, posologia e duração do tratamento, participações especiais, número de embalagens, data da prescrição e assinatura do médico prescriptor (12).

A FSG em Ponte de Lima, pertencente ao distrito de Viana do Castelo, foi dos primeiros conselhos a implementar o sistema de receitas eletrónicas a nível do país. No entanto, durante o meu estágio, aprendi a dispensar os medicamentos aos utentes pelas duas vias, onde consegui ver as diferenças entre elas e o que a receita eletrónica trouxe de inovador ao mundo da saúde.

Comparativamente à receita manual, a receita eletrónica apresenta vantagens ao nível da prescrição de medicamentos, diminuindo o erro de dispensa e facilitando o serviço dos farmacêuticos. A receita eletrónica faz-se acompanhar com um código de acesso, onde esta aparece totalmente preenchida no sistema, bem como a validade da receita é controlada, uma vez que é lançado um aviso no ecrã quando o prazo de validade expira. Quanto à comparticipação, esta aparece automaticamente com o sistema de receita eletrónica para o Sistema Nacional de Saúde (SNS) e subsistemas, sendo necessário apenas a introdução quando se trata de complementaridades (quando o utente, além da comparticipação normal do sistema nacional de saúde, também tem outro tipo de comparticipação - Serviços de Assistência Médico Social (SAMS), SAMS QUADROS, Energias De Portugal (EDP), etc.)

Futuramente espera-se que o sistema de receitas eletrónicas seja exclusivamente a nível informático mediante o cartão único, de forma que não implique papel.

As receitas médicas podem classificar-se em renováveis, especiais e restritas, onde:

- ✓ Receitas médicas renováveis são utilizadas em medicamentos sujeitos a receita médica destinados a tratamentos prolongados, evitando assim a necessidade de nova prescrição;
- ✓ Receitas médicas especiais consistem em medicamentos psicotrópicos ou estupefacientes, característicos destes o elevado risco de abuso e toxicod dependência;
- ✓ Receitas médicas restritas, estas destinam-se aos medicamentos reservados a certos meios, como o hospital (3).

Durante o meu período de estágio tive uma melhor compreensão e verifiquei que as receitas médicas especiais com medicamentos psicotrópicos ou estupefacientes, apenas podem conter estes medicamentos e não outros pertencentes a outras classes.

7.1 Cedência do medicamento prescrito

No ato da dispensa existem parâmetros a ter em conta, como verificação do número da receita, identificação do médico prescriptor, dados do utente, identificação do medicamento,

posologia, duração do tratamento, comparticipações especiais, número de embalagens, data da prescrição e assinatura manuscrita do médico prescritor. Estes aspetos faziam parte do procedimento que seguia quando recebia uma receita médica.

Caso o fármaco esteja prescrito por DCI e o utente já era habitual, consultava a ficha do próprio de modo a saber qual o laboratório. Quando estes não estavam disponíveis na farmácia, contactava o fornecedor de modo a que a medicação tivesse disponível o mais rápido possível, onde na maioria das vezes era entregue no dia seguinte de manhã. Quando o utente não possuía ficha de cliente no sistema informático, procedia à explicação e à possibilidade de poder levar o medicamento de marca ou o genérico, dizendo que existem diversos laboratórios a produzir o medicamento com o mesmo princípio ativo, não esquecendo de adaptar a linguagem da explicação consoante o tipo de utente.

A nível pediátrico, tive de preparar muitas vezes xaropes de amoxicilina + ácido clavulânico e claritromicina, onde estes vêm em pó e só após a adição de água destilada, estes medicamentos apresentam a forma farmacêutica devida. Nestes casos era necessário alertar os utentes para a validade reduzida que estas preparações apresentavam.

A receita eletrónica faz-se acompanhar de um código de opção para quando existe a seleção de um medicamento desse grupo homogéneo com um preço superior ao dos 5 mais baratos, sendo este pedido feito automaticamente pelo sistema. Após a seleção de todos os medicamentos pelo leitor de código de barras, é necessário imprimir no verso da receita os dados da venda, recolhendo a assinatura do utente, onde posteriormente o operador assina e data a receita. Depois de possuir o número de contribuinte e impresso a fatura no nome desejado, carimba-se e assina-se a mesma.

Quando se trata de uma receita manual, esta tem de se apresentar com as vinhetas do médico prescritor, bem como apenas pode ser dispensado o que está prescrito. Neste momento, é necessário ter em atenção que, quando não está referido as unidades das embalagens, apenas pode ser dispensado a mais pequena.

7.1.1 Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes

A dispensa de psicotrópicos e estupefacientes é controlada devido a estes fármacos atuarem no Sistema Nervoso Central (SNC) e causarem dependência física e psíquica, tolerância e outros problemas, caso o seu consumo não seja controlado.

Mediante as receitas médicas de psicotrópicos, estes são dispensados como receita manual, onde implica o preenchimento de diversos campos no sistema informático, sendo impossível fechar a venda sem o fazer. Assim, dados do médico prescritor, do utente, bem como aquele

que levanta a receita (nome do adquirente, número do cartão de identificação, bem como a data de nascimento), têm de ser preenchidos. Após estes passos é finalizado a venda, onde junto com a fatura do utente, é impresso um comprovativo de psicotrópicos, que é anexada à receita que fica na farmácia.

Na FSG tive a oportunidade de dispensar alguns medicamentos desta categoria, onde para além da fatura, sai um comprovativo de venda que é guardado na farmácia. Outro caso que me aconteceu durante o estágio foi a dispensa de um psicotrópico não participado, o Targin®.

7.1.2 Regime de Comparticipações

O regime de comparticipações tem em conta o SNS (incluindo o SAMS e Assistência na Doença aos Militares (ADM)), subsistemas, complementaridades e seguradoras, onde a percentagem de comparticipação varia de acordo com a entidade e o medicamento. Assim, a cada organismo está atribuído um número a nível informático, onde está definido a margem a pagar pelo utente e pela entidade.

Mediante o meu período de estágio na FSG, as pessoas detentoras de comparticipações especiais e com mais afluência na farmácia foram, relativamente aos subsistemas de saúde, os portadores de diabetes e portadores de Alzheimer, e relativamente às complementaridades, a EDP e o SAMS.

Para a comparticipação ser válida é necessário a apresentação do cartão de beneficiário do sistema de complementaridade, sendo necessário anexar a sua fotocópia juntamente com a receita. Nestes casos, é necessário duplicar a impressão do verso da receita.

8. Automedicação

Sendo a automedicação a toma de medicamentos por iniciativa do doente, o farmacêutico deve orientar a utilização ou não do medicamento solicitado pelo mesmo. O profissional de saúde deve recolher o máximo de informação necessária para conseguir avaliar a situação, não esquecendo aspetos importantes, como os sintomas, há quanto tempo persistem e se já foram tomados medicamentos. Caso os sintomas estejam associados a algo mais grave, o farmacêutico reencaminhá-lo-á para o médico. No entanto, caso a situação não seja tão grave e informando o doente, dispensar-lhe-á o medicamento visto o manifesto da necessidade (1).

De acordo com as situações passíveis de automedicação presentes no Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho, na FSG as mais recorrentes e que aconteceram durante o meu estágio foram (13):

- ✓ *Sistema Digestivo*: -Higiene oral e da orofaringe.
- ✓ *Sistema Respiratório*: -Sintomatologia associada a estados gripais e constipações;
 - Tosse e rouquidão;
 - Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infeções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica.
- ✓ *Sistema Cutâneo*: -Desinfecção e higiene da pele e mucosas;
 - Micoses interdigitais;
 - Herpes labial;
 - Calos e calosidades.

8.1 Indicação Farmacêutica

A farmácia é muitas vezes o primeiro lugar que o utente procura quando precisa de aconselhamento. Cabe ao farmacêutico avaliar a situação do doente, reencaminhando-o para o médico, se necessário, ou resolvendo a situação no presente momento. Recorrendo à terapia não farmacológica ou dispensando MNSRM, o profissional de saúde resolverá assim o problema do utente, redobrando a sua atenção quando se trata de grupos de risco, como crianças, idosos, grávidas e doentes crónicos. A indicação terapêutica consiste na seleção de um MNSRM e, se necessário, medidas não farmacológicas, tentando resolver a situação presente do utente, não esquecendo que apenas em problemas de saúde considerados não graves, autolimitantes e de curta duração (1).

Apresento alguns casos, importantes e variados, entre todos aqueles que apareceram na farmácia durante o meu período de estágio:

Caso 1: Rapaz jovem dirige-se à farmácia com a sua mãe, apontando para tosse bastante frequente e incomodativa, não o deixando adormecer.

Após este caso, como muitos outros que apareceram na FSG durante o meu período de estágio, é necessário questionar sobre o tipo de tosse, se esta é produtiva ou seca, se tem outros problemas de saúde e se faz alguma medicação. Assim, sabendo que a sua tosse era bastante produtiva foi aconselhado um mucolítico, de modo a facilitar a expulsão da expectoração. Para além da posologia transmitida ao doente, informações como beber muita água ao longo do dia foram também importantes e recomendadas.

Caso 2: *Senhora nervosa dirige-se à farmácia dizendo que se encontra numa fase da vida difícil e que precisa de algo para a ajudar durante este período. Queixando-se que chora frequentemente e às escondidas, apontava que tinha muitos problemas em simultâneo e que não a deixavam dormir, deixando-a nervosa e cansada durante o dia.*

Após ter uma longa conversa com a senhora sobre os seus sintomas e duração, aconselhamo-la a se dirigir ao médico, podendo se tratar de uma depressão. No entanto, visto que a resposta da utente é que neste momento não estava a pensar marcar uma consulta, pediu algo que a ajuda-se e que não a torna-se dependente da medicação. Visto isto, foi aconselhado Valstress, frisando à utente que, caso não obtenha melhorias, se aconselhe mediante um especialista.

Caso 3: *Senhora dirige-se à farmácia queixando-se de ardor na garganta após ter passado uma tarde a limpar a casa com lixívia. Afirmou que no próprio dia estava tudo bem, mas no dia a seguir começaram os sintomas, permanecendo assim durante dois dias. Após este período com ardor incomodativo na garganta, a senhora decidiu-se deslocar à farmácia procurando ajuda.*

A informação transmitida à senhora foi que, caso tivesse em casa um nebulizador o poderia ter utilizado de imediato, mal sentisse o ardor na garganta. Assim, visto a senhora ter deixado passar alguns dias após o sucedido, reencaminhamo-la para o médico. Outras informações transmitidas à utente foram o uso de máscara, bem como trabalhar em local arejado quando manipular estes solventes.

9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

9.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Apesar destes produtos não serem medicamentos, são muitas vezes prescritos pelos médicos como auxiliares no tratamento de algumas patologias. No entanto, a maior parte da dispensa destes produtos são aos utentes que se dirigem à farmácia pela sua vontade, pelo que cabe ao farmacêutico prestar um aconselhamento adequado.

A FSG dispõe de diversas marcas de cosméticos (Avène®, Vichy®, Uriage®, Roc®, A-derma®, Mustela®) e dentro destas, várias gamas, como hidratantes, solares, antienvelhecimento, peles atópicas, acneicas, anti-imperfeições, para bebés, entre outras. Vários foram os casos que se dirigiram à farmácia a pedirem ajuda na escolha de um creme hidratante para o rosto. Com ajuda, identifiquei o tipo de pele (oleosa, seca ou mista) e indicamos o hidratante indicado, tendo em conta a idade do utente, estado fisiológico do tecido e resultados dos produtos usados anteriormente. Com a mudança sazonal, a procura de protetores solares, bem como de hidratantes com fator de proteção, aumentaram consideravelmente.

Durante o meu período de estágio fui-me deparando com diversos casos, expondo algumas situações:

Caso 4: Uma utente dirige-se à farmácia queixando-se de comichão e aparecimento de caspa já há alguns dias.

Após ter explicado as várias hipóteses de surgimento da caspa, a utente refere que no emprego começou a usar touca no cabelo, apontando esta mudança como uma possível causa de aparecimento da caspa. Posto isto, aconselhei-a a usar um champô para a eliminar (Nizoral®), explicando a posologia e que este tipo de tratamento demora o seu tempo, sendo necessário cumprir a sua duração.

Caso 5: Senhora de meia idade pede um produto de lavagem para a sua higiene íntima diária.

Pedindo ajuda a um farmacêutico, aconselhei-a o gel íntimo da Lactacyd®, uma vez que recebíamos bom *feedback* das próprias utentes que o solicitavam na farmácia.

Caso 6: Uma senhora dirige-se ao balcão da farmácia dizendo que queria um creme. Falando baixo e parecendo tímida, aponta com o dedo para um papel que trazia escrito “lanolina”, dizendo que queria que o creme desejado contivesse aquela substância.

Uma vez que existe uma diversidade de cremes com esta matéria-prima, questionei a sua finalidade, onde a senhora disse que tinha sensibilidade nos mamilos e que estavam secos, tendo acabado de ser mãe há pouco tempo. Após isto, usei o sistema informático para me auxiliar e dispensei o medela-Purelan™ 100. A utente diz que se lembra de ter usado este creme na maternidade e de que gostou, querendo-o levar novamente.

9.2 Produtos dietéticos para alimentação especial

Cada individuo necessita que a sua alimentação esteja ajustada ao seu estado nutricional, uma vez que em estados nutricionais debilitados, onde o utente se encontra numa condição patológica ou fisiológica débil, é necessário reestabelecer a deficiência nutricional. Segundo o Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho, consideram-se géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial os géneros que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, onde as categorias apresentadas são:

- ✓ Pessoas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontrem perturbados;

- ✓ Pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos;

- ✓ Lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde (14).

Durante o meu estágio na FSG foram poucas as vezes a dispensa deste tipo de produtos, no entanto, o *Fortimel*®, produto hiperproteico tomado oralmente e mais aconselhado para a população geriátrica e maltodextrinas da *Resource*®, utilizado para espessar e gelificar alimentos, foram aqueles mais dispensados.

9.3 Produtos dietéticos infantis

As necessidades dos bebés são normalmente asseguradas pelo leite materno até aos 6 meses de idade. Caso este não seja possível, é necessário recorrer a fórmulas especiais existentes no mercado. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o leite materno assegura todos os nutrientes que o bebé necessita, permitindo o seu crescimento saudável durante este período. De modo a promover a utilização do leite materno como alimento nutricional para o bebé, as campanhas e promoções de leites apenas são válidas naqueles para idade superior a 6 meses.

Na FSG existe uma diversidade de produtos alimentares para bebé, como leites, papas, boiões e infusões, onde as marcas predominantes para lactantes e crianças são a Aptamil®, Nutribén® e Nidina®. No meu estágio efetuei várias vendas de leites e papas, sendo os leites classificados com base na idade do bebé, em iniciação, transição e continuação, existindo também leites específicos, como antirregurgitantes e hipoalergénicos. As papas podem ser lácteas ou não lácteas e ainda com ou sem glúten, dividindo-se também de acordo com a idade do bebé. Estas devem ser iniciadas pelos 4 meses de idade, altura em que os bebés devem começar a ingerir alimentos sólidos.

9.4 Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

No ato do aconselhamento ou dispensa deste tipo de produtos, o farmacêutico deve assegurar que o produto não vai causar efeitos adversos nem interações com outra medicação que o utente esteja a fazer, sendo assim necessário questioná-lo e transmitir que apesar de estes produtos serem à base de plantas naturais e muitos deles serem vitaminas, podem perturbar a absorção de medicação, podendo causar problemas mais graves.

A fitoterapia consiste na aplicação de extratos de plantas no tratamento e prevenção de certas patologias. Cabe ao farmacêutico ser detentor de informação especializada sobre os produtos e efeitos adversos, visto que cada vez mais se dirigem à farmácia perguntando por algo natural para diversos tratamentos.

Na FSG foram vários os utentes a recorrerem à farmácia pedindo auxílio para o tratamento de obstipação, insónias e osteoarticulares. Dentro dos vários produtos disponíveis na farmácia, os mais pedidos pelos próprios foram Valstress, extratos de ginkobiloba, Bekunis® e JointCare®, respetivamente para os problemas mencionados.

Relativamente a suplementos vitamínicos dispensados na FSG, estes foram dispensados de acordo com as necessidades e idade de cada utente. Os utentes recorriam à farmácia para auxiliar a má alimentação que tinham, tentando equilibrá-la e suplementá-la, já outros recorriam à farmácia para ajudar a performance física e intelectual. Assim, o Centrum®, Advancis®, Magnesium B® e Neurozan® foram as marcas mais dispensadas, quer por aconselhamento farmacêutico quer por solicitação direta dos utentes. No entanto, no momento destas dispensas, tentava contextualizar o utente e explicando-lhe a necessidade de controlar a ingestão de vitaminas, uma vez que estas em excesso podem provocar efeitos adversos. Devido a isto e de modo a evitar efeitos adversos, mostrava que é necessário ter atenção à sua ingestão, pois estão fixados limites máximos de segurança para as substâncias presentes nos suplementos alimentares (15).

9.4.1 Produtos naturais de emagrecimento

No meu estágio, em inícios de abril, consegui ver a afluência de pessoas que recorriam à farmácia à procura de produtos de emagrecimento, como drenantes, redutores, anticelulíticos e alimentos com baixas calorias. Embora muitas pessoas se dirigiam à farmácia procurando este tipo de produtos, muitas solicitavam pela prescrição da nutricionista que realizava aconselhamento nutricional na própria farmácia. Nesta categoria, as marcas mais vendidas foram EasySlim®, TCuida® e depuralina.

9.5 Medicamentos de Uso Veterinário

Os produtos mais procurados pelos utentes para tratar os seus animais são desparasitantes internos, externos e anticoncecionais. No aconselhamento deste tipo de produtos é necessário ter atenção o tipo de animal e o seu peso.

Na FSG, durante o meu estágio, as situações veterinárias que surgiram referenciaram-se a animais de estimação (cão e gato). Os desparasitantes externos mais solicitados foram PulvEx spot® para cães e FrontlineCombo® para cães e gatos, bem como o uso de coleiras. Relativamente a desparasitantes internos, os mais requisitados foram o Drontal Plus® palatável, para cães e gatos. Durante o período de estágio, entre as diversas dispensas de produtos veterinários, menciono duas situações particulares:

Caso 7: *Senhor dirige-se à farmácia pedindo opinião sobre o tipo de coleira para colocar ao seu cão, dizendo que este era de grande porte.*

Perante o caso mostrei os dois tipos de coleiras disponíveis na farmácia, a FullPet® e a Scalibor®, dizendo que a primeira combatia pulgas e carraças e a segunda opção combatia, para além de pulgas e carraças, também o flebótomo, transmissor da Leishmaniose. Concluindo que a segunda opção poderia ser a mais indicada, procedi à seleção do tamanho mais adequado da coleira.

Caso 8: *Senhor dirige-se à farmácia querendo Frontline® para colocar no pêlo do seu cão, queixando-se que, com o calor, este tem demasiadas moscas nas suas orelhas.*

Perante a análise do caso, aconselhei ao senhor o PulvEx spot® em substituição do Frontline® solicitado, uma vez que este último não combate as moscas, não mostrando a eficácia pretendida para a situação. Posteriormente, após o aconselhamento do PulvEx spot® procedi à explicação da técnica *spot-on*.

Para além destes casos, outros se dirigiram à farmácia com receitas prescritas pelo médico veterinário, onde a dispensa foi afluente de terramicina para coelhos e suínos no tratamento de doenças bacterianas respiratórias.

9.6 Dispositivos Médicos

O Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, estabelece todas as regras referentes aos dispositivos médicos, definindo os fins para que estes são utilizados, como:

- ✓ Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- ✓ Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- ✓ Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- ✓ Controlo da concepção”.

Estes dispositivos são classificados em diferentes classes, existindo 4, I, IIa, IIb e III, onde estes podem ser classificados em relação à duração (temporários, curto prazo e longo prazo), invasibilidade (invasivos e não invasivos), anatomia afetada (cérebro, coração, membros inferiores, etc.) e riscos potenciais decorrentes da concepção técnica e do fabrico:

- ✓ Dispositivos médicos classe I - baixo risco;
- ✓ Dispositivos médicos classe IIa - médio risco;
- ✓ Dispositivos médicos classe IIb - médio risco;
- ✓ Dispositivos médicos classe III - alto risco (7).

Na FSG são inúmeros os dispositivos solicitados pelos utentes, como tiras de teste de glucose e lancetas, testes de gravidez, preservativos, calcanheiras, meias de descanso, termómetros, ligaduras, câmaras expansoras e canadianas.

10. Outros cuidados de Saúde prestados na Farmácia S. Gonçalo

10.1 Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

A farmácia, para além da dispensa de medicamentos, está também capacitada para prestar outros serviços aos utentes, como a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos. A FSG dispõe de um gabinete de atendimento onde possui todas as condições de privacidade e de trabalho.

As análises de parâmetros bioquímicos e fisiológicos disponíveis na FSG são: tensão arterial, glicemia, colesterol total e colesterol com lipoproteínas de alta densidade (HDL), triglicéridos, ácido úrico e análises à urina. Quando é necessário efetuar a manipulação do sangue ou urina são utilizadas luvas descartáveis, assegurando a nossa segurança e a do utente.

10.1.1 Medição da pressão arterial

Na FSG, após algumas observações de medições deste parâmetro, bem como conselhos transmitidos aos utentes, efetuei sozinha a medição da tensão arterial. O protocolo que efetuei nestas determinações consistia em aconselhar o utente a descansar e conversando com ele uns minutos, tentando-o repousar e não o deixando nervoso. Antes de proceder à medição, efetuei algumas questões importantes, como o consumo de cafeína, tabaco ou exercício físico na meia hora antes, bem como dizendo-lhe para aguardar em silêncio uns minutos antes e durante a medição. No final, registei os resultados em cartões apropriados e entregues a cada utente. Caso estes valores estejam demasiados altos (pressão arterial sistólica ideal: 120 mmHg e pressão arterial diastólica ideal: 80 mmHg (16)), transmiti medidas não farmacológicas, como mudanças no estilo de vida, de modo a satisfazer os valores recomendados. Outros casos requereram uma atenção especial, como:

Caso 9: Senhora de meia-idade dirige-se à farmácia e, mediante o atendimento da utente em relação a um creme hidratante, esta mostra vontade de medir a tensão arterial. Após a medição, a tensão arterial sistólica apresentava-se alta, a 14.5 mmHg e a mínima a 8 mmHg. Mostrando-se preocupada com a situação, esta afirma que deixou de tomar a medicação para a depressão (venlafaxina) há três dias.

Após a leitura destas medições de tensão arterial, questionei a utente sobre o motivo pelo qual abandonou o tratamento. Esta refere que a medicação tinha acabado e que não achou

necessário continuar a tomá-la. Posto isto, chamei-a atenção que este tipo de tratamento não deve ser deixado repentinamente e que para o abandonar, é necessário ir reduzindo lentamente, sendo necessário consultar o médico para tal. No entanto, recomendei que volte a tomar a medicação e que marque uma consulta médica caso este valor não normalize.

Caso 10: Senhor de meia-idade dirige-se à farmácia para medição da tensão arterial, fazendo parte da sua rotina. Este apresentava tensão arterial sistólica e diastólica de 10 mmHg e 8 mmHg, respetivamente.

Consultando o historial de registo das tensões arteriais do senhor, analisei que o seu estado normal apresenta uma tensão arterial sistólica e diastólica baixas, não havendo causa para preocupação.

10.1.2 Medição de parâmetros bioquímicos

As análises de sangue e urina possuem procedimentos já estipulados e arquivados no gabinete de atendimento personalizado da farmácia. Nas análises de sangue, após limpeza do dedo com álcool etílico e sujeito à picada, recolhe-se o sangue num capilar, onde o tamanho deste está de acordo com o parâmetro a medir. Depois, este capilar é colocado numa solução que é lida no espectrofotómetro. Posteriormente, coloca-se a enzima correspondente à medição e faz-se a leitura.

A medição de colesterol total foi o parâmetro mais requisitado e que efetuei durante o meu período de estágio. Procedendo conforme as boas práticas, mostrei ao utente o valor e onde se encontra (valor padrão: 190 mg/dl) (17), bem como os riscos associados a ele. É necessário ter em atenção que estes valores são diferentes para diabéticos (18).

10.2 Prestação de Primeiros Socorros

A FSG presta serviços de primeiros socorros, ajudando os pacientes que recorrem à farmácia pedindo auxílio. No dia 16 de março, uma menina dirige-se à farmácia por ter cortado a mão com um copo. Apesar de termos higienizado o corte e visto este ser ainda profundo, aconselhamo-la a dirigir-se às urgências, de modo a evitar ficar com uma cicatriz.

10.3 Educação para a Saúde

A passagem de informação e criação de habilidades e atitudes na população, bem como alertar para diversos risco de saúde, fazem parte dos princípios e atividades do farmacêutico. Este pretende mudar comportamentos de risco para melhorar a saúde dos indivíduos, motivar o utente para a necessidade de se informar cada vez mais e melhor sobre questões relacionadas com saúde e de ajudar a tomar decisões para modificar o estilo de vida. Durante este processo de educação para a saúde é importante fornecer material educativo (gráfico,

escrito ou audiovisual) para ajudar a transmitir a mensagem que pretende. Em cooperação com outros organismos ligados à saúde, os farmacêuticos comunitários devem participar na promoção desta, como focar a atenção na diminuição dos fatores de risco, no atraso da progressão da doença e evitar as suas consequências (1).

Os rastreios são uma campanha para a saúde de forma a identificar possíveis problemas e, ao mesmo tempo, informar a população dos riscos e consequências, onde posteriormente pode ser oferecido um serviço de seguimento farmacoterapêutico ou encaminhado para outros serviços de saúde (1).

A FSG e a Clínica S. Gonçalo tiveram um projeto de saúde nas escolas pré - primárias de algumas freguesias do concelho de Ponte de Lima, onde em diversos dias se dirigiam lá de modo a promover a saúde oral nos mais novos. O objetivo era transmitir informação anatômica e higienista de modo perceptível e adequado às suas idades. No dia 13 de março participei no programa nas escolas de Brandara e Cepões, onde esta atividade de divulgação de saúde para os mais novos abrangia material audiovisual e suporte escrito para os pais.

Na FSG ocorreu um rastreio de terapia da fala, estando divulgado previamente na farmácia e em local visível para os utentes.

10.4 Seguimento Farmacoterapêutico

Esta prática profissional está implicada na avaliação das necessidades do doente, onde o farmacêutico, mediante a deteção de Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM) evita o aparecimento e Resultados Negativos associados à Medicação (RNM). Este seguimento farmacoterapêutico implica um compromisso de forma continuada, sistemática e documentada em colaboração com o próprio doente, o farmacêutico e os restantes profissionais de saúde.

A FSG realiza um acompanhamento farmacoterapêutico contínuo no Centro Social e Paroquial de Fornelos, Ponte de Lima, onde a cooperação entre os diversos profissionais de saúde, tanto médicos e farmacêuticos, como os utentes e os responsáveis da instituição, facilitam e se entrelaçam de modo a que os resultados sejam positivos para ambas as partes, onde quem mais lucra e tira benefício são os próprios idosos. Este seguimento, onde se prepara sempre a sua medicação e se tem acesso à história farmacoterapêutica de todos os utentes (problema de saúde, medicação e avaliação), pretende assegurar que os medicamentos que os utentes tomam são apenas aqueles de que necessita e que continuam a ser eficazes e seguros para os mesmos.

10.5 Administração de Medicamentos Injetáveis

A administração de medicamentos injetáveis em farmácia comunitária cabe exclusivamente ao farmacêutico. Esta administração deve ser corretamente executada de modo a garantir a segurança e eficácia dos medicamentos. A este profissional cabe informar o utente sobre os cuidados a tomar. Posteriormente, é necessário registar os processos relativos à administração do medicamento na ficha do utente (1).

Na FSG realiza-se a administração de injetáveis e de vacinas. Neste contexto, no dia 9 de março, presenciei a administração de enoxaparina (injeção subcutânea).

10.6 VALORMED

A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos entre a indústria farmacêutica, distribuidores e farmácias, com o objetivo de gerir os resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso (19).

Após os próprios contentores da VALORMED se apresentarem cheios, estes são fechados e pesados, sendo depois rubricados no papel da própria caixa, onde se preenche com o número da farmácia, carimba-se e regista-se o peso. O original acompanha o fornecedor e o duplicado fica arquivado na farmácia. Este procedimento é importante não só para a farmácia, mas também para a saúde pública, evitando contaminações e protegendo o meio ambiente.

A FSG efetua este procedimento imensas vezes, uma vez que tem bastante afluência dos utentes e de outras pessoas que se dirigem a este estabelecimento simplesmente para depositarem no VALORMED. Durante o meu estágio tive possibilidade de observar este procedimento e de efetuar o seu registo via *online* numa campanha de escuteiros que decorreu durante o meu período de estágio, em que cada farmácia a nível nacional registava, para um determinado agrupamento de escuteiros, o peso dos contentores do VALORMED que continha os medicamentos recolhidos pelos escuteiros desse mesmo agrupamento.

10.7 Cartão das Farmácias Portuguesas

A FSG aderiu ao Cartão das Farmácias Portuguesas, onde os utentes possuem um cartão de fidelização, sendo possível ganhar pontos de acordo com MNSRM, Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e alguns serviços prestados, como o serviço de aconselhamento nutricional. Estes pontos podem ser trocados por produtos mencionados na revista das Farmácias Portuguesas, fornecida pela própria farmácia (20).

10.8 Outros Serviços Prestados

Na FSG existem mais três serviços prestados, como aconselhamento de nutrição, acompanhamento a efetuar o teste de gravidez e preparação da terapêutica. Este último serviço consiste em colocar a medicação correta do utente numa embalagem lacrada e dividida nos dias da semana e nas diferentes alturas do dia, facilitando o dia a dia daqueles que solicitam este serviço.

Caso 11: Uma senhora, nervosa e fazendo-se acompanhar da filha, dirige-se à farmácia afirmando querer fazer o teste de gravidez ali e pedindo ajuda no procedimento.

Depois de mostrar os diferentes testes que a farmácia dispunha, expliquei o procedimento a seguir na sua realização, mostrando o esquema que a embalagem do teste trazia. Antes de dirigir a senhora à casa de banho, expliquei-lhe que era aconselhável que seja a primeira urina da manhã para a sua realização, bem como, caso desse positivo, seria necessário efetuar um novo teste numa clínica ou laboratório médico.

11. Preparação de Medicamentos

Segundo o estatuto do medicamento, este é *“toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”* (2). Embora a maioria dos medicamentos dispensados sejam aqueles que vêm do fornecedor, presenciei muitas vezes prescrições de formas magistrais, sendo estas designadas como *“qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado”*(3).

Na FSG, com ajuda da minha supervisora, realizei dois manipulados (Tabela 3), segundo as Boas Práticas da Farmácia Comunitária e segundo as Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados (1, 21). Em cada preparação de manipulados foi efetuado o registo de cada preparação efetuada, substâncias utilizadas e respetivo lote, modo de preparação, dados do utente e do prescriptor, controlo da qualidade, prazos de utilização e condições de conservação, bem como o cálculo do respetivo PVP, de acordo com a legislação em vigor. Após definir o prazo de validade de cada preparação magistral e a “Ficha de Preparação” do medicamento manipulado estar preenchida, é fotocopiado o folheto informativo para entregar ao doente, onde descreve a composição e as precauções com a sua utilização (1).

Tabela 3 - Manipulados realizados durante o estágio

- O primeiro manipulado, realizado a 26 de janeiro, foi com a finalidade de limpeza higiénica pediátrica, com talco, ácido salicílico e ácido bórico.

- O segundo manipulado, realizado a 5 de março, foi para tratamento de uma *crosta láctea*, com vaselina salicilada a 2% (vaselina branca e ácido salicílico). (ANEXO II)

Em ambos os manipulados efetuados durante o estágio na FSG, para além do preenchimento da respetiva “Ficha de Preparação”, foi realizado um rótulo, onde consta a identificação da farmácia, do utente a quem se destina, bem como do fármaco em si, onde o prazo de validade e modo de utilização fazem parte deste parâmetro. Neste momento é impresso duas etiquetas, uma para a embalagem do manipulado e outra para arquivo na “Ficha de Preparação”.

11.1 Regimes de preços

O cálculo do PVP dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado de acordo com o valor dos honorários da preparação, o valor das matérias-primas e o valor dos materiais de embalagem. O cálculo dos honorários tem por base um fator (F) cujo valor é de 4 euros e é atualizado anualmente. Este cálculo tem em conta a forma farmacêutica do produto acabado e a quantidade preparada. No que respeita ao cálculo do valor das matérias-primas, este é determinado pelo valor de aquisição multiplicado por um fator, estando este dependente das unidades em que foram utilizadas ou dispensadas. Por último, o valor dos materiais de embalagem é determinado pelo valor de aquisição multiplicado pelo fator 1,2. O PVP é resultado da aplicação da fórmula: (valor dos honorários+ valor das matérias-primas+ valor dos materiais de embalagem) x 1,3, acrescido o valor do Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) à taxa em vigor (22).

Visto na FSG ter efetuado pomadas, classificadas como formas farmacêuticas semissólidas, segundo o anexo referente ao nº2 e nº4 da Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, o fator será multiplicado por 3, se até 100g ou por 0.001, sobre cada grama adicional (22).

Os manipulados podem ser comparticipados em 30%, havendo uma lista com a substância-ativa e a forma farmacêutica, pertencente ao Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro (23).

Na FSG há manipulados que não se preparam. Esta situação pode acontecer por uma das seguintes razões: ser um manipulado que requer condições específicas de manipulação (por exemplo, manipulados em cápsulas, emulsões, etc.), dificuldades em adquirir as matérias-primas ou a aquisição das mesmas não ser rentável para a farmácia, pois a validade e a

percentagem de prescrições não a torna rentável a nível económico. Assim, quando é necessário a preparação de manipulados deste tipo o pedido, é feito, via *fax*, para a farmácia Barreiros, no Porto.

No dia 12 de março efetuei um pedido de um manipulado à farmácia Barreiros, uma preparação antisséptica para os ouvidos, contendo ácido acético, onde na fotocópia da receita foi escrito o pedido e enviado por *fax* para a mesma. Posteriormente é recebido o pedido de receção, via *fax* também, sendo entregue pela *Alliance Healthcare*™.

12. Contabilidade e Gestão

12.1 Processamento de receituário

O farmacêutico, sempre que recebe uma receita médica por parte do utente, tem de estar atento a vários componentes, como a assinatura do médico, prazo de validade da receita e se contém informação sobre o organismo, médico e utente.

Após a dispensa dos medicamentos é impresso, no verso da receita, um documento de faturação, contendo a identificação da farmácia e da diretora técnica, data de dispensa e código do operador que a realizou, código do organismo participante, lote, série, número da receita, códigos de barras correspondentes aos medicamentos dispensados, bem como o nome da especialidade, forma farmacêutica, dosagem, dimensão da embalagem, preço do medicamento, valor total da receita e a percentagem e o valor que o utente e o respetivo organismo participante pagam por cada medicamento e pelo total. Ainda no verso, é pedido ao utente que assine, sendo depois carimbada, assinada e datada pelo operador. Todos estes elementos são essenciais no momento da verificação do receituário, de modo a depois enviar para a Administração Central do Sistema de Saúde - Centro de Conferência de Faturas (ACSS-CCF), sediada na Maia, e para a ANF.

Mediante a introdução da receita eletrónica, estas estão agrupadas em dois tipos de lote, o lote 99, referente a receitas que tenham sido conferidas eletronicamente no momento da dispensa e sem erros, e o lote 98, que fazem parte as receitas que tinham sido conferidas eletronicamente no momento da dispensa e registadas com algum possível erro.

Estas são divididas pelos diferentes organismos e por diferentes lotes, onde cada lote é constituído por 30 receitas, sendo estas numeradas automaticamente pelo sistema. Após cada lote estar completo, é impresso um verbete correspondente que é anexado a cada lote e se faz acompanhar de um carimbo e de informações relevantes, como a quantidade de receitas, mês e ano respetivo, valor total pago pelos utentes, valor total das participações e valor total do lote. Este processo é realizado durante o mês, sendo no final enviado para o centro

de conferências. Por vezes, o último lote não fica completo, podendo este ser enviado incompleto.

Caso se encontre algum erro no momento da verificação, pode-se recorrer ao sistema informático e corrigir em “*Gestão de Lotes por Faturar*”, como erros no organismo. Quando a assinatura do médico não vem na receita, a FSG opta por dispensar os medicamentos somente quando o médico prescritor é de Ponte de Lima, sendo fácil ir ao encontro deste para resolver a situação.

O CCF emite e envia à farmácia um comprovativo da receção da faturação do mês anterior sobre o valor das participações do SNS, enviando posteriormente para a ANF o certificado do valor que esta tem a pagar à farmácia. Já as outras receitas dos outros organismos são enviados diretamente para a ANF.

Sempre que sejam detetadas falhas nos cumprimentos das exigências no processamento da faturação ou da própria receita, é enviado para a farmácia a receita com a sua justificação de devolução. No entanto, pode-se efetuar a regularização da receita e reenviar a mesma no mês seguinte.

12.2 aspetos Fiscais: IRS, IRC e IVA

O IRS refere-se ao Imposto Sobre o Rendimento das Pessoas Singulares, já o IRC está associado ao rendimento das pessoas coletivas, neste caso a farmácia, sendo calculado com base no seu rendimento anual.

O IVA apresenta dois valores na farmácia comunitária. Quando este é 6%, está atribuído principalmente a medicamentos, já o IVA a 23% corresponde a todos os outros produtos, como dermocosméticos, suplementos alimentares e artigos de bebé.

12.3 Final do Dia

No final do dia procedia ao encerramento da minha caixa, deixando um total fixo para o dia seguinte e que nunca é contabilizado nas contas finais do dia. Após registar num papel o valor em dinheiro e em multibanco existente na caixa, comparava-se com o valor fornecido pelo sistema informático, apontando as diferenças de valor, caso sejam existentes, e a sua justificação. Após isto, é datado e rubricado, sendo guardado num envelope. No dia seguinte a diretora técnica recolhe todos os envelopes e procede à conferência total do dia.

13. Formações Realizadas

Durante o período de estágio, a FSG possibilitou-me a participação em formações realizadas na própria farmácia e alguns cursos e-learning .

Formações realizadas na farmácia:

- ✓ “Contra o excesso de peso e a obesidade conte com Adelgação com LibraMed e Adiprox” de *Aboca* (17 de março)
- ✓ “Micro-clister de mel: uma nova forma de libertar o intestino. Melilax” de *Aboca* (17 de março)

Cursos e-learning:

- ✓ “Acne: curso e-learning” de *GALDERMA* (atividade creditada pela OF)
- ✓ “Onicomicoses: curso e-learning” de *GALDERMA*
- ✓ “DVC: Doença Venosa Crónica” de *SERVIER* (atividade creditada pela OF)

14. Conclusão

Com a evolução do mundo, o papel do farmacêutico e da farmácia têm alterado. Antigos boticários, agora farmacêuticos, estes profissionais têm de estar à altura da sociedade, cada vez mais exigente, mais formada e preocupada com a sua saúde, exigindo padrões mais elevados desta, bem como procurando e esperando receber informação mais credível.

Esta evolução trouxe consigo múltiplos avanços na saúde, como descobertas de novos medicamentos e tratamentos, produtos de dermofarmácia, de dispositivos médicos, bem como suplementos vitamínicos e alimentos especiais. No entanto, traz consigo desvantagens, pois muitos deles podem ser adquiridos noutros estabelecimentos sempre que sejam desejados. Cabe assim ao farmacêutico, detentor de elevada informação e capacidade de educar a população, mostrar aos utentes que é aqui que conseguem um verdadeiro acompanhamento e a informação necessária.

A realização do meu estágio foi determinante e fundamental para a minha formação enquanto futura farmacêutica, pois possibilitou-me por em prática os meus conhecimentos, que até aqui eram apenas teóricos, bem como permitiu-me novas aprendizagens, através de formações internas na farmácia, cursos *e-learning* realizados, bem como no próprio dia a dia com a equipa de recursos humanos que a farmácia dispunha.

Durante o meu estágio consegui ter a perceção da importância que o farmacêutico representa para os utentes e para a população, bem como da confiança que estes depositam em nós, enquanto profissionais de saúde. Durante este período cresci e aproximei-me mais da realidade desta profissão, que até aqui ainda me parecia um pouco desconhecida. Cada dia

foi um desafio e sentindo a minha evolução ao longos dos dias, tive a certeza que nós, como farmacêuticos, estamos sempre a aprender e temos de procurar saber, acompanhando a evolução dos tempos. Estagnar, nunca!

15. Bibliografia

1. Boas Práticas Farmacêuticas para Farmácia Comunitária, BPF: Ordem dos Farmacêuticos; 2009.
2. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, publicado em Diário da República, 1.ª série, n.º 168, 31 de agosto de 2007.
3. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, publicado em Diário da República, 1.ª série, n.º 167, 30 de agosto de 2006.
4. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho, publicado em Diário da República, 1.ª série, n.º 118, 21 de junho de 2010.
5. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, publicado em Diário da República, 1.ª série, n.º 185, 24 de setembro de 2004.
6. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, publicado em Diário da República, 1.ª série, n.º 18, 22 de janeiro de 1993.
7. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, publicado em Diário da República, 1.ª série, n.º 115, 17 de junho de 2009.
8. Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro, publicado em Diário da República, 1.ª série, n.º 209, 28 de outubro de 2009.
9. Decreto-Lei n.º 232/99, de 24 de junho, publicado em Diário da República, 1.ª série, n.º 145, 24 de junho de 1999.
10. Normativa Informativa N.º 042/CD/8.1.7., de 11 de março de 2015.
11. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos: Ordem dos Farmacêuticos; 1998.
12. Infarmed. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde; 2014.
13. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho, publicado em Diário da República, 2.ª série, n.º 154, 10 de agosto de 2007.
14. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho, publicado em Diário da República, 1.ª série, n.º 118, 21 de junho de 2010.
15. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, publicado em Diário da República, 1.ª série, n.º 147, 28 de junho de 2003.
16. Norma da Direção-Geral de Saúde n.º 020/2011. Hipertensão Arterial: definição e classificação, atualizada a 19 de março de 2013.
17. Norma da Direção-Geral de Saúde n.º 019/2011. Abordagem terapêutica das dislipidemias, atualizada a 11 setembro de 2013.
18. Valores de referência para a diabetes. Disponível em: <http://www.apdp.pt/index.php/diabetes/a-pessoa-com-diabetes/valores-de-referencia>. Consultado a 28 de março de 2015.
19. Valormed, Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda. Disponível em: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/18>. Consultado a 18 de abril de 2015.
20. Farmácia Portuguesa. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/>. Consultado a 19 de abril de 2015.

21. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, publicado em Diário da República, 1.ª série, n.º 129, 2 de junho de 2004.
22. Portaria n.º 769 / 2004 , de 1 de julho, publicado em Diário da República, 1.ª série, n.º 769, 1 de julho de 2004.
23. Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro, publicado em Diário da República, 2.ª série, n.º 242, 16 de dezembro de 2010.

Capítulo III - Estágio em Farmácia Hospitalar: Hospital Amato Lusitano

1. Introdução

A farmácia hospitalar designa-se pelo *“conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber”* (1).

Ao farmacêutico hospitalar cabe o papel de obter a medicação que os doentes necessitam, a preparação de medicamentos, como citotóxicos e nutrição parentérica, a distribuição destes e o fornecimento de informação para os doentes e outros profissionais de saúde (2).

O Hospital Amato Lusitano (HAL), situado na cidade de Castelo Branco, capital de distrito, permitiu-me, durante o meu período de estágio, de 20 de abril a 12 de junho, uma aproximação da realidade do papel do farmacêutico hospitalar.

2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos

Os serviços farmacêuticos do HAL estão divididos em diversas áreas, de modo a promover um circuito e áreas de trabalho com qualidade e segurança. Pertencente ao HAL, existem diversas divisões, um *hall* de entrada, o armazém central e variadas salas, sendo estas as de distribuição, reembalamento, de preparação de manipulados, armazenamento de inflamáveis e desinfetantes, citostáticos, preparações estéreis, uma sala de ambulatório, uma sala de ensaios clínicos, um gabinete para as farmacêuticas, um gabinete da direção, uma biblioteca, uma copa e instalações sanitárias.

“Os recursos humanos são a base essencial dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares, pelo que a dotação destes Serviços em meios humanos adequados, quer em número, quer em qualidade, assume especial relevo no contexto da reorganização da Farmácia Hospitalar” (3).

O quadro dos serviços farmacêuticos do HAL é composto por uma diretora técnica, seis farmacêuticas, 3 técnicos de farmácia e 4 auxiliares.

2.1 Sistemas e Critérios de Aquisição

O uso racional do medicamento consiste em manter um equilíbrio entre aquilo que é dispensado e a necessidade de o adquirir. Logo, gerir os *stocks* na farmácia hospitalar é essencial para manter a qualidade dos produtos e medicamentos (não ultrapassar prazos de validade), bem como não gerar despesas elevadas para o próprio hospital. Assim, é necessário fazer um estudo com base em consumos anteriores, adaptando-se às necessidades e aos momentos oportunos. A realização destes estudos dos consumos passados, gera assim um ponto de encomenda, onde existe um máximo e um mínimo no *stock* de cada medicamento. A encomenda realizada pelo HAL consiste neste ponto, mas ligeiramente a baixo, de modo a evitar que o armazém fique lotado, a controlar os prazos de validade e o capital.

Os pedidos de encomenda são gerados pelos serviços farmacêuticos, sendo o serviço de aprovisionamento o responsável por efetuar a encomenda. De modo a garantir a sustentabilidade do orçamento do hospital, o farmacêutico deve ter em conta a gestão de todo o processo, tentando, sempre que possível, adquirir os medicamentos ao menor custo possível, sem no entanto por em causa a vida dos doentes.

A seleção de medicamentos a nível hospitalar segue normas específicas, de modo a garantir o uso racional de medicamentos, a dispensa destes em condições de segurança, bem como controlar o orçamento disponível para tal. De modo a possuir a medicação necessária para os doentes, o hospital dispõe do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e da adenda do próprio hospital. A inclusão dos medicamentos na adenda interna do hospital é realizada pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), responsável pela seleção dos medicamentos disponíveis no respetivo FHNM.

Diversos medicamentos indispensáveis em determinadas terapêuticas carecem de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal, sendo necessário realizar um pedido de aquisição de Autorização Excecional (AE). Nestes casos é realizada uma importação de medicamentos, uma vez que o medicamento não possui AIM em Portugal. O pedido de AE ocorre também para aqueles medicamentos com AIM posterior ao ano de 2006, classificados como MSRM, juntamente com uma avaliação económica (4), no caso do laboratório detentor de AIM ainda não ter submetido para avaliação económica de acordo com o Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro (5) e o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (artigo n.º 118) (4).

Quando é pretendido um medicamento que não consta na adenda interna do hospital, mas encontra-se no FHNM, não é necessário pedir autorização de introdução à CFT, mas é necessário uma avaliação económica. Caso o medicamento não faça parte do FHNM, mas mostra benefício terapêutico e evidencia ser uma mais valia para determinadas situações, o

pedido de introdução deve fazer-se acompanhar por uma justificação clínica e por uma fundamentação científica bem estruturada, sendo enviada para a CFT do hospital para que seja autorizada a sua introdução.

2.2 Receção e Conferência de Produtos Adquiridos

A receção dos produtos é realizada numa área específica, onde para tal, esta se situa próxima ao armazém central e com acesso ao exterior, uma vez que as transportadoras deixam as encomendas à entrada do estabelecimento.

Neste processo, confrontando as notas de encomendas com as respetivas guias de remessa, é conferida a quantidade, validade, lote de cada produto e estado da encomenda, de modo a garantir que não ocorreu nenhum erro na entrega. Quando da receção fazem parte produtos de frio, algumas medidas são tidas em conta, onde é necessário conferir primeiro estes produtos, onde seguidamente são arrumados no respetivo frigorífico, de modo que as condições de armazenamento e segurança se mantenham. Posteriormente é efetuado um registo manual e informático das encomendas recebidas.

2.3 Armazenamento

O armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde é feito no armazém, sendo acondicionados em prateleiras deslizantes, por ordem alfabética e por: princípio ativo, dosagem e forma farmacêutica. Também nestas prateleiras encontram-se, à parte e no fim, a nutrição, contraceptivos, oftálmicos, psicotrópicos e estupefacientes. Ainda no armazém estão os frigoríficos, cada um com os seus respetivos armazenamentos e devidamente identificados, onde estão as vacinas, heparinas, insulinas e hemoderivados.

Ao lado das prateleiras encontra-se o *stock* com medicamentos e produtos de saúde com mais rotatividade, como o paracetamol e amoxicilina. Ainda nesta secção, numa sala à parte, está o *stock* de grandes volumes, como os soros fisiológicos e pensos, permitindo uma organização e um circuito com qualidade.

Os inflamáveis e desinfetantes estão armazenados numa sala à parte, de modo a evitar acidentes no serviço. Esta sala possui uma porta antifogo de modo a proteger todo o estabelecimento e a equipa de recursos humanos que lá se encontra.

As matérias-primas estão armazenadas na sala destinada à preparação de manipulados, estando dispostas num armário fechado. Estas encontram-se devidamente arrumadas por ordem alfabética, tendo em conta também a validade, onde o prazo de validade mais recente é da matéria-prima a ser utilizada primeiro.

Os citostáticos encontram-se armazenados num armário e frigorífico próprio, separados da outra medicação existente na farmácia, sendo de acesso restrito, de forma a controlar as suas despesas.

Os estupefacientes encontram-se armazenados num cofre fechado, localizado no gabinete das farmacêuticas. Sendo este de acesso restrito, é necessário efetuar um controle rigoroso, registando todos os levantamentos e reposições numa folha anexa que acompanha o cofre.

Relativamente às benzodiazepinas, estas são armazenadas num armário fechado à chave, onde o seu acesso é restrito ao responsável por este serviço. Este, sempre que depositar ou retirar medicamentos do *stock*, precisa de registar na folha que acompanha este armário.

Os gases oxigénio, peróxido de nitrogénio e azoto encontram-se armazenados numa sala fora da farmácia, estando esta fechada e sendo de acesso restrito apenas a pessoal autorizado. Estes gases distribuem-se de acordo com a sua dosagem, bem como o respetivo tamanho do cilindro. O azoto líquido encontra-se num frigorífico próprio com a temperatura de 2 graus negativos. A central de gases do hospital localiza-se no exterior, de modo a manter-se ventilada e a abastecer todo o hospital.

Em cada momento de arrumação é tido em conta o prazo de validade, “o primeiro a expirar é o primeiro a sair”.

3. Distribuição

Na sala de distribuição encontram-se armazenados os medicamentos devidamente identificados e separados. Estes encontram-se em gavetas, por ordem alfabética e por princípio ativo. Nas gavetas inferiores estão aqueles de grande volume (dieta para diabéticos, dieta hipercalórica, paracetamol em ampolas, entre outros), já nas superiores está o *stock* dos medicamentos reembalados.

No HAL, a distribuição da medicação segue normas específicas internas dos serviços farmacêuticos.

3.1 Distribuição Clássica

A distribuição clássica ou dita tradicional consiste na reposição de *stocks* já estipulados para cada produto e/ou medicamento.

3.1.1 Reposição por Stocks Nivelados - Pyxis®

A distribuição associada aos Pyxis® consiste num sistema semiautomático que controla a quantidade e validade dos medicamentos. Este sistema apenas está disponível para pessoas autorizadas, onde para tirar e repor o *stock* é necessário entrar com a impressão digital do profissional de saúde previamente registado. Para controlar estes *stocks* é tido em conta os seus máximos e mínimos, onde a “reposição a mínimos” consiste no restabelecendo do seu *stock* e a “reposição a máximos”, a reposição ao seu limite, onde muitas vezes este é ultrapassado devido ao fim de semana. Estes encontram-se em alguns serviços do hospital, como no bloco operatório, diálise e ortopedia.

Todos os dias da semana são emitidos relatórios, onde se apresenta o medicamento, o seu nível máximo, mínimo e quantidade atual. De acordo com o serviço, a reposição de medicamentos encontra-se distribuída pelos dias da semana, como por exemplo, a reposição a máximos à segunda e quinta feira no bloco operatório.

Após colocar os medicamentos no Pyxis® é emitido um documento das ações realizadas no sistema, tendo em conta que os farmacêuticos detêm o poder de carregar o sistema e de recarregar os estupefacientes. Aos técnicos, cabe a responsabilidade de recarregar todos os outros medicamentos. Assim, os medicamentos encontram-se dispostos em níveis, onde o patamar máximo de controlo do Pyxis® se refere aos estupefacientes, onde apenas é cedida a quantidade pedida. Seguidamente, nos psicotrópicos e antibióticos de reserva, apesar do Pyxis® abrir toda a gaveta, apenas permite o acesso à divisória pretendida, mas a toda a quantidade disponível. Por fim, o nível mais baixo de segurança refere-se a toda a outra medicação, estando disponível toda a gaveta com acesso a todas as suas divisórias.

3.1.2 Distribuição Personalizada

Esta distribuição é individual e trata-se de uma requisição manual em nome doente, sendo necessário também a validação pelo farmacêutico hospitalar.

3.1.3 Reposição de Stocks

A requisição destes medicamentos está sujeita a uma emissão *online* pelo enfermeiro responsável de cada serviço, onde o pedido é validado pelo responsável no serviço farmacêutico antes da dispensa.

No HAL definiu-se os requerimentos de acordo com os dias da semana, sendo para os medicamentos a segunda e quinta feira, para os injetáveis de grande volume a terça feira, e para os manipulados, desinfetantes e antissépticos a quarta feira.

Quando os medicamentos não podem ir nas gavetas individuais de cada doente ou simplesmente para a reposição de *stock* na enfermaria, como os soros fisiológicos, é processado este tipo de distribuição.

3.2 Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

A Distribuição Individual Diária em Dose Unitária é realizada todos os dias para os serviços de internamento, não esquecendo que à sexta feira é realizada para um período de 72 horas, tendo em conta o fim de semana.

A distribuição de medicamentos em dose unitária exige cooperação entre o farmacêutico hospitalar e o técnico de farmácia, uma vez que o enchimento das gavetas de cada doente é realizado por este e a validação da prescrição médica é responsabilidade do farmacêutico hospitalar. A distribuição de medicamentos em dose unitária pode ser realizada de duas formas:

✓ **Forma Manual**

A dispensa dos medicamentos de forma manual é realizada através do enchimento das gavetas de cada doente de acordo com a prescrição médica.

✓ **Forma Semi-Automática**

A dispensa semiautomática é realizada através do kardex[®], um armário associado a um computador capaz de identificar o doente, a sua cama, o medicamento a tomar, bem como o *stock* deste e onde se encontra no respetivo armário, sinalizando-o com uma luz. Este sistema permite a dispensa por medicamento, sendo necessário dois profissionais de saúde, um para a introdução do medicamento nas gavetas e outro para a validação do serviço. Este sistema semiautomático apenas se destina à medicina I (mulheres), medicina II (homens) e medicamentos de otorrinolaringologia.

Todos os dias de manhã é realizado o enchimento das gavetas de cada doente, medicação que vai das 16 horas do próprio dia até às 16 horas do dia seguinte. Este enchimento é realizado mediante a impressão da prescrição *online*. De modo a tornar mais fácil o enchimento das gavetas, este processo é realizado por medicamento, onde nas folhas emitidas vem a cada medicamento, identificado pela substância ativa, a cama do doente e a respetiva quantidade e forma farmacêutica.

Quando os medicamentos são de grande volume (dieta para diabéticos, dieta hipercalórica, paracetamol em ampolas, entre outros) e não cabem nas respetivas gavetas, estes são dispostos no carrinho da dispensa no andar inferior.

Quando se trata de medicamentos de frio é necessário ter uma atenção especial, pois não são colocados imediatamente no carrinho da dispensa, uma vez que assim não garantíamos a qualidade do medicamento e/ou produto. Assim, é necessário colocar um envelope carimbado a vermelho com “medicamento de frio” e devidamente identificado com o respetivo medicamento, dosagem e quantidade, sendo colocado dentro de uma mica onde diz “falta medicação de frio”.

Quando existe alterações das prescrições ou entrada de novos doentes, estando validada a dose unitária, é necessário que enviem a prescrição médica com a respetiva gaveta do doente. Nestes casos, é tirada uma fotocópia à prescrição para posterior débito no *stock* dos serviços farmacêuticos.

3.2.1 Validação da Prescrição Médica

A validação da prescrição médica é realizada pelo farmacêutico hospitalar antes da dispensa dos medicamentos a cada serviço, avaliando o perfil farmacoterapêutico de cada doente. Neste momento são emitidos relatórios de cada doente, chamados “Mapa de Distribuição Terapêutica”, sendo avaliado e conferido a medicação doente a doente. A validação à sexta feira exige uma folha anexa para registar os medicamentos e produtos de grande volume que vão no andar inferior do carrinho da distribuição, uma vez que a quantidade a dispensar é a triplicar e exige maior quantidade.

3.2.2 Hospital de Dia

No HAL, os doentes pertencentes ao serviço de psiquiatria que permanecem no hospital durante o dia, não estando internados, a medicação não é emitida *online*, sendo registada em formato de papel e procedendo à sua distribuição unitária normalmente.

3.2.3 Revertências

Este procedimento consiste na devolução e posterior arrumação dos medicamentos que são devolvidos das gavetas dos doentes. Isto acontece diversas vezes, uma vez que a medicação pode ser alterada, o doente deixou de a tomar, teve alta ou faleceu. Estas revertências são assinaladas numa folha própria para posterior débito no *stock*.

3.3 Distribuição a Doentes em Ambulatório

A distribuição de medicação em ambulatório exige à farmácia do hospital uma sala disponível para atender os doentes. De fácil acesso e com a privacidade necessária, uma vez que se encontra no piso da entrada do hospital, a sala permite a dispensa da medicação ao doente, bem como o acesso do farmacêutico aos serviços farmacêuticos.

A distribuição em ambulatório decorre, durante a semana, da segunda à quinta feira entre as 9h e as 16h e à sexta feira das 9h às 14h. Ao sábado é realizado este serviço entre as 9h e as 14h.

A medicação disponível para a dispensa neste regime encontra-se separada de toda a medicação restante dos serviços farmacêuticos, estando disposta em frigoríficos e em armários à parte, dispostos no gabinete das farmacêuticas.

3.3.1 Dispensa em Ambulatório

A distribuição de medicamentos em regime ambulatório permite aos doentes fazer a medicação fora do hospital, minimizando assim os riscos inerentes ao internamento e a todo o meio envolvente, efetuar o tratamento em ambiente familiar, bem como a diminuição dos custos que lhes estão associados (3).

Estes medicamentos dispensados em regime ambulatório necessitam de acompanhamento por questões de segurança, uma vez que se tratam de medicamentos de margem estreita e de requererem uma monitorização.

Os doentes neste regime têm acesso à medicação gratuitamente, mediante apresentação da prescrição por um médico do HAL. No entanto, existe medicação que pode ser fornecida a outros doentes vindos de outros hospitais, estando restrita apenas a alguns medicamentos segundo o Despacho n.º 18419/2010 (6).

Estas prescrições têm de ser acompanhadas por uma etiqueta da respetiva consulta, bem como o carimbo de acordo com a patologia. No momento da dispensa é necessário saber se a pessoa a levantar a medicação é a própria ou outra, sendo que, caso seja levantada por terceiros, é necessário pedir a identificação pessoal e registar o respetivo número de identificação. O adquirente da medicação deve assinar na receita que a recebeu, sendo datada e assinada pelo farmacêutico. Para além deste procedimento jurídico é necessário lembrar à pessoa que se deve fazer acompanhar de sacos térmicos, caso a medicação assim o exija.

Na sala de ambulatório estão armazenadas as receitas pendentes dos doentes, bem como as restantes vias das receitas por aviar, estando organizadas por patologia e por ordem alfabética. Nesta dispensa só é permitido o levantamento da medicação para um mês, exceto os doentes incluídos na especialidade de urologia oncológica, onde levantam a medicação para 6 meses.

A medicação sujeita a este regime é a seguinte:

- Epoietinas e Darbopietinas;
- Medicamentos da Insuficiência Renal Crónica (IRC);
- Medicação Oncológica e Urológica;
- Esclerose Múltipla;
- Esclerose Lateral Amiotrófica;
- Hepatite C
- Doenças Autoimunes

3.4 Distribuição em Unidades de Cuidados Primários

O HAL, pertencente à Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB), distribui medicamentos e produtos de saúde para os 8 Centros de Saúde, em Castelo Branco, Idanha a Nova, Penamacor, Vila Velha de Ródão, Oleiros, Proença-a-Nova, Sertã e Vila de Rei, prestando um serviço de cuidados primários com qualidade.

O profissional responsável por cada Centro de Saúde emite um pedido de encomenda dos medicamentos e produtos que precisam, onde posteriormente, a farmacêutica responsável do serviço de cuidados primários pertencente ao HAL, faz chegar a eles a devida encomenda. Esta distribuição é feita mensalmente, onde cada semana está dedicada a um Centro de Saúde, de modo a garantir um circuito com qualidade e segurança. Relativamente às vacinas, o pedido da encomenda e a receção é realizada semanalmente, tendo em conta o circuito de frio. Estas são enviadas pelo motorista do HAL com entrega imediata no Centro de Saúde respetivo. Os frigoríficos que se encontram nestas unidades de saúde possuem um dispositivo eletrónico que monitorizam a temperatura do frigorífico, onde a responsável por este serviço tem acesso, a nível informático, no próprio HAL.

3.5 Medicamentos sujeitos a controlo especial

Existem medicamentos sujeitos a circuitos especiais de distribuição, onde cada um se faz acompanhar por um protocolo próprio. Pertencentes a estes estão os estupefacientes e hemoderivados.

3.5.1 Circuito dos Medicamentos Estupefacientes

Estes medicamentos são responsabilidade do farmacêutico, encontrando-se num cofre fechado e sendo de acesso restrito. Sempre que é adicionado ou retirado algum destes medicamentos é feito um registo que acompanha cada um deles, de modo a controlar o seu estado, quantidade e validade.

A dispensa destes medicamentos exige o preenchimento de um anexo, onde este tem de vir assinado pelo médico, sendo depois assinado pelo farmacêutico e, quando o auxiliar o vem buscar, também necessita de o assinar. A este anexo está associada informação indispensável sobre o doente e sobre o fármaco.

Posteriormente, o original do anexo fica arquivado na farmácia e o duplicado fica arquivado no respetivo serviço e no processo do doente.

Quando o doente está internado e faz um elevado consumo destes medicamentos, a medicação é enviada de três em três dias, onde o duplicado do anexo referido fica na farmácia num regime pendente e o original encontra-se no respetivo serviço. Quando se encerra o anexo, é efetuada a troca do original e do duplicado.

3.5.1.1 Reposição de Stocks

Em cada serviço encontra-se estipulado os níveis de cada medicamento, sendo enviado diariamente à farmácia pedidos destes, mediante o preenchimento de um anexo assinado pelo médico responsável ou seu substituto. Neste circuito é devolvido aos serviços farmacêuticos as ampolas vazias de morfina e petidina para posterior incineração.

Nos Pyxis®, estes medicamentos apenas são repostos pelo farmacêutico, onde no final é emitido um relatório que é arquivado juntamente com o respetivo anexo.

Todos os meses são controladas as saídas destes medicamentos de cada serviço, sendo trimestralmente enviado ao INFARMED um relatório.

3.5.2 Circuito dos Medicamentos Hemoderivados

O médico necessita de efetuar uma prescrição, mediante o preenchimento de um anexo onde contem a identificação do doente, a própria requisição e respetiva justificação do pedido. Depois de enviado o original e o duplicado para os serviços farmacêuticos, o farmacêutico preenche o registo de distribuição, como sendo o responsável pela dispensa. O farmacêutico responsável, neste momento, tem de preencher a quantidade do hemoderivado a dispensar, registar o seu laboratório e certificado do INFARMED, sendo este último diferente de lote para lote. Após o preenchimento do anexo referido, é necessário que a rotulagem do medicamento seja identificada com informação de conservação, identificação do doente e do respetivo serviço. Quando o hemoderivado e a sua prescrição chegam ao serviço que pretende, o enfermeiro autorizado para tal assina como recebeu a medicação.

Posteriormente, e de acordo com o Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro (7), a “Via Farmácia” é arquivada na farmácia e a “Via Serviço” é arquivada no respetivo serviço e

no processo do doente. No entanto, caso haja devoluções a fazer, a “Via Serviço” é enviado primeiro à farmácia antes do seu arquivo.

4. Produção e Controlo

4.1 Preparação da Nutrição Parentérica

Devido à falta de infraestruturas que comprovem que estas preparações são efetuadas em condições ótimas de segurança e qualidade, os serviços farmacêuticos não realizam esta vertente na farmácia hospitalar. Assim, a preparação da nutrição parentérica é efetuada pelos profissionais de enfermagem. No entanto, compete ao farmacêutico hospitalar a validação da prescrição médica, onde é averiguada a concentração final, estabilidade, incompatibilidades, posologia e volume, de acordo com as características do doente, condições de administração e duração do tratamento (3).

4.2 Reconstituição de Fármacos Citóxicos

A reconstituição de fármacos citotóxicos também é realizada por profissionais de enfermagem, de igual forma à preparação da nutrição parentérica. No entanto, esta reconstituição de citotóxicos não é realizada devido à carência de recursos humanos, sendo realizada numa divisão dos serviços farmacêuticos, numa sala equipada e destinada para tal.

O operador da preparação começa por se equipar na antecâmara, colocando a bata, luvas, touca, óculos de proteção, máscara e proteção de sapatos. Após a passagem para a sala de preparação, o movimento do material entre estas divisões é realizado através de uma janela de porta dupla. Nesta sala, de forma a minimizar as contaminações por via aérea e de proteger o profissional na realização da tarefa, bem como a proteção do ambiente exterior pelo citotóxico, esta possui uma pressão de ar negativa em relação à antecâmara (3).

A sala de preparação possui uma câmara de fluxo laminar vertical, onde está colocado todo o material a utilizar na manipulação, assim como o contentor de recolha de resíduos gerados durante a prática, sendo posteriormente enviado para inceneração quando se encontra cheio. Esta câmara de fluxo laminar deve ser ligada meia hora antes de iniciar a preparação, bem como permanecer cerca de 20 minutos após a conclusão da mesma. Deste modo, bem como proceder à limpeza das superfícies de trabalho com álcool a 70%, conseguiremos manter uma técnica asséptica (3).

Esta preparação de fármacos citotóxicos é validada pelo farmacêutico hospitalar (3), bem como aqueles medicamentos que se encontram no armário destinado a eles, fazendo garantir o *stock*, qualidade e segurança no seu armazenamento. Junto ao seu armazenamento e na

sala de preparação de citotóxicos encontra-se um *kit* de derrames e o protocolo de segurança a seguir em caso de emergência.

Posteriormente é efetuado um registo de toda a preparação dos citotóxicos realizados, onde se identifica a quantidade das matérias-primas, lote e duração da realização da preparação. Uma vez que são enviados para a enfermaria, local onde vão ser administrados, a preparação de citotóxicos é transportada em arcas próprias e devidamente identificadas.

4.3 Preparações Extemporâneas Estéreis

A realização de preparações extemporâneas estéreis exige uma área de trabalho limpa, onde existe uma antecâmara para o profissional a operar se equipe devidamente. Esta sala de preparações deve possuir o ar filtrado, de modo a manter a zona limpa e apta à manipulação (3).

A realização de preparações extemporâneas estéreis no HAL não comprova segurança e qualidade destas, uma vez que carece de recursos humanos e físicos, estando estes aguardando as devidas alterações necessárias conforme os dispostos legais. Assim, os serviços farmacêuticos, neste momento, não se encontram a realizar estas preparações.

4.4 Preparação de Formas Farmacêuticas Não Estéreis

Hoje em dia, os medicamentos produzidos no hospital são cada vez menos, uma vez que a indústria farmacêutica exerce uma elevada qualidade, quantidade e variedade de medicamentos e produtos farmacêuticos. No entanto, sendo esta detentora da maior produção de medicamentos, o hospital possui profissionais capacitados para a produção de manipulados, uma vez que é necessário adaptar-se às necessidades terapêuticas de determinados doentes, como o fracionamento das doses e a facilidade de administração ao doente.

O circuito que contempla esta atividade vai desde a preparação, embalagem, rotulagem e controlo de qualidade, cumprindo as boas práticas de fabrico, segundo a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho (8). Assim, a sala destinada a estas preparações deve possuir todas as condições para a manipulação, bem como o preenchimento da “Ficha de Preparação”, onde descreve todos os passos seguidos do operador. No momento da rotulagem, um rótulo deve acompanhar a respetiva embalagem e outro deve ser arquivado juntamente na respetiva “Ficha de Preparação”. Estas fichas constam no Formulário Galénico Português, onde todas as matérias-primas, técnicas e fármacos utilizados devem obedecer à Farmacopeia Portuguesa.

Durante o meu período de estágio foram solicitados à farmácia hospitalar a realização de alguns acondicionamentos de permanganato de potássio, sendo um realizado por mim na

supervisão do farmacêutico responsável. O permanganato de potássio foi imensas vezes solicitado, sendo usado para secar o exsudado de feridas e em pregas de pele nos doentes acamados. Após a realização desta prática, outra atividade inerente e obrigatória foi realizada, a rotulagem do acondicionamento em saquinhos de plástico individuais. Assim, cada um deles trás consigo um rótulo que possui informação do doente e do fármaco, não esquecendo a sua validade, bem como o modo de armazenamento e respetiva utilização.

No meu período de estágio no HAL tive a oportunidade de realizar alguns manipulados (Tabela 1), consoante o Formulário Galénico Português. Para cada um deles foi realizada a “Ficha de Preparação” com os respetivos rótulos.

Tabela 1 - Manipulados realizados durante o estágio

<p>-O primeiro manipulado, realizado a 12 de junho, foi “Solução Oral de Citrato de Sódio a 10% e Ácido Cítrico a 6%, Isenta de Açúcar”;</p> <p>-O segundo manipulado, realizado a 12 de junho, foi “Concentração de Parabenos”, “Veículos para Suspensões Orais, Isento de açúcar” e “Solução Aquosa de Essência de Banana a 10%”.</p>

4.5 Reembalagem

O reembalamento e consequente rotulagem da medicação para a distribuição em dose unitária realizada no HAL tem em conta princípios de segurança e qualidade. Este procedimento permite aos serviços farmacêuticos disporem do medicamento devidamente identificado (princípio ativo, dose, lote, prazo de validade e laboratório), protege-lo do meio envolvente e assegurar que as condições de reembalamento permitam a sua utilização segura, rápida e cómoda (3).

De acordo com os protocolos definidos no HAL, o reembalamento é feito de forma semiautomática com o auxílio de um equipamento próprio de reembalar. Nesta fase é tido em conta o prazo de validade do medicamento, onde a sua validade se mantém caso se mantenha a embalagem original e sendo alterada quando é realizada uma reembalagem semiautomática ou manual. Caso se efetue a reembalagem semiautomática, a validade atribuída é de um ano ou o prazo de validade do original, caso seja inferior a este período. Quando se realiza de forma manual, o prazo de validade atribuído é de 6 meses ou inferior, caso o prazo de validade seja inferior a este período.

A reembalagem da medicação é apenas realizada quando garantimos a qualidade, segurança e integridade da atividade farmacológica. A estabilidade do fármaco e a saúde do doente são uma prioridade.

No decorrer desta tarefa é registado a identificação do fármaco e a quantidade a reembalar, tanto em formato de papel, preenchendo a “Ficha de Reembalamento”, bem como *online*, de modo a proceder ao reembalamento semiautomatizado. Aqui é necessário que cada linha de reembalagem fique separada das seguintes, bem como entre elas seja efetuado um método antisséptico. No final do processo é necessário verificar se não ocorreram erros de reembalagem, pois há a possibilidade de compartimentos ficarem sem medicamento, da mesma forma que estes podem estar agrupados noutra compartimento.

5. Experiência na UCIP

“O internamento em Serviço/Unidade de Cuidados Intensivos é, por definição, um tempo transitório para alguns dos doentes em risco de vida, pelo que é parte de um processo e não um fim em si”(9).

Durante duas semanas do meu período de estágio tive em contacto com a Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes (UCIP) do HAL, onde todos os dias, através do sistema informático, era contabilizado os consumos de antibióticos e catecolaminas do dia anterior de cada doente internado. Este registo era feito em suporte de papel e numa ficha de registo individual para cada doente, possuindo esta o seu nome, diagnóstico, cama, serviço número de processo e episódio e data de admissão e respetiva alta. Neste momento era consultado também as suas análises clínicas disponíveis informaticamente, dando especialmente atenção para as microbiológicas, uma vez que o consumo de antibióticos estava a ser realizado.

Todos os dias, mediante o sistema informático, consultava os doentes internados nesta unidade, observando que, caso entrem doentes novos, me deslocava ao próprio serviço da UCIP para consultar o seu diagnóstico. No entanto, da mesma maneira que entravam novos doentes nesta unidade de saúde, outros davam saída. Quando isto acontecia era necessário registar a data de alta, podendo esta ser devido a falecimento, alta do próprio hospital ou transferência de serviço.

6. Farmacovigilância

A farmacovigilância procura assegurar a qualidade e segurança dos medicamentos, defendendo o utente de reações adversas a medicamentos através da deteção, avaliação e

prevenção destas. Pertencentes ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, sendo este coordenado pelo INFARMED, estão quatro unidades regionais, Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo, e Sul (10).

Os farmacêuticos hospitalares, como profissionais de saúde, têm a responsabilidade de notificar as reações adversas a medicamentos detetadas. No HAL podem ser reportadas mediante o preenchimento da ficha de notificação ou através de um formulário *online*. Comum a estas duas vias de notificação, a informação para proceder consiste na recolha de dados do doente, do notificador, do medicamento (princípio ativo, lote, dosagem, indicação terapêutica e início da administração) e dados da reação adversa (descrição da reação e evolução), bem como dados clínicos complementares que possam ajudar à compreensão e ao estudo do caso.

Os critérios para a notificação de uma reação adversa grave incluem uma série de pontos já estabelecidos pelo INFARMED, desde risco de vida, motivar ou prolongar a hospitalização, resultar em incapacidade persistente ou significativa, bem como outros pontos com um cariz de suspeita, como a redução da eficácia e de reações adversas não descritas no Resumo das Características do Medicamento (RCM). O reporte da notificação não deve ultrapassar os 15 dias consecutivos e um exemplar desta deve ser arquivado a nível interno do hospital (10).

7. Farmacêutico nos Ensaio Clínicos

Ensaio clínico é *“qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”* (11).

Os ensaios clínicos realizados no HAL cumprem as Boas Práticas de Ensaio Clínicos (12), bem como os procedimentos dos serviços farmacêuticos nesta atividade. O farmacêutico hospitalar tem a responsabilidade de receção, armazenamento, controlo de validade, dispensa, preparação (se for o caso), pedido da reposição de *stock*, receção das devoluções do medicamento experimental não utilizado, bem como da embalagem do medicamento utilizado, armazenamento das devoluções e respetiva devolução ao promotor dos medicamentos não utilizados e embalagens utilizadas, reconciliação com o promotor no termino do ensaio, deteção de reações adversas e notificação ao promotor, registo e arquivação de toda a documentação, bem como da quarentena. Esta é uma área separada e que se destina a colocar a medicação cujas alterações se desviam do aconselhável e do que

está estabelecido como seguro. Estas ficam neste local a aguardar o seu destino, não sendo usadas durante este período de espera. Assim, uma vez que o controlo de todo o medicamento é realizado, temos a garantia que, caso ocorra alguma reação adversa, esta se deve ao medicamento e não a situações externas, daí que a temperatura é controlada durante toda a viagem do deslocamento do medicamento até ao hospital.

A sala destinada a este processo é de acesso restrito, onde apenas o farmacêutico responsável pelo ensaio clínico pode aceder. Nesta, para além de um armário destinado ao armazenamento da medicação, pode ser necessário a introdução de um frigorífico, caso assim o exija, uma vez que esta medicação não pode ser armazenada nas restantes instalações dos serviços farmacêuticos. Esta sala deve manter assim o acesso condicionado apenas aos profissionais autorizados, uma vez que contém documentação confidencial (13).

O processo de realização de ensaios clínicos abrange um promotor, entidade responsável pelo financiamento e realização do ensaio, um monitor, profissional com capacidade científica e selecionado pelo promotor para acompanhar o ensaio clínico, e um investigador, onde normalmente é um médico, responsável pela realização do ensaio clínico no centro de ensaio. Assim, é necessário a aprovação pela Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e pelo Conselho Administrativo do Hospital (11), onde posteriormente é realizada uma reunião com o promotor para dar início ao ensaio.

Durante todo o circuito do medicamento em ensaios clínicos existem diversos registos que têm de ser efetuados em formulários, de forma a garantir um controlo adequado. No início, no momento da reunião com o promotor, é necessário o preenchimento do “Formulário de Responsabilidade”. Posteriormente, no momento da receção do medicamento no hospital, é efetuado o registo de informações do medicamento em causa no “Formulário de Receção” (data da receção, quantidade, lote, validade e *stock*), onde seguidamente, após o armazenamento, se regista a temperatura num formulário próprio. Quando surge o momento da dispensa do medicamento procede-se, mais uma vez, ao seu registo num formulário, o “Formulário de Contabilização” (número de doente, lote, validade, qualidade, data da dispensa e rúbrica do farmacêutico), não esquecendo que este também é necessário para contabilizar as devoluções de medicamento experimental não utilizado. Quando é devolvido ao promotor o medicamento não utilizado e as embalagens utilizadas, é registado no “Formulário de Entrega ao Promotor” informações indispensáveis (onde a devolução se faz por doente e tem em conta a quantidade e a cadeia de frio, onde caso haja, se regista se foi devolvida de forma correta). No momento da reconciliação com o promotor no término é preenchido o “Formulário de Reconciliação”, bem como, caso seja necessário, o “Formulário de Notificação de Reações Adversas” (descrição da reação adversa, gravidade, duração, sequencia temporal, método de deteção e tratamento administrado).

De modo a manter a organização do circuito deste processo, cada ensaio clínico é armazenado num *dossiê*, bem como cada ensaio está separado dos outros no momento de armazenamento no armário.

Durante o meu período de estágio no HAL não decorreu nenhum ensaio clínico. No entanto, tive contacto com a legislação em vigor, bem como conhecimento das especialidades médicas onde foram realizados ensaios clínicos anteriores.

8. Farmacocinética Clínica

A farmacocinética clínica é uma vertente da farmácia hospitalar, consistindo na monitorização das concentrações farmacológicas séricas e no cálculo da dose certa de um fármaco a administrar, traduzindo-se assim num controlo terapêutico individualizado (3). Esta prática clínica é aplicável a fármacos que apresentam uma janela terapêutica estreita, como os aminoglicosídeos, vancomicina e digoxina, procurando a individualização da dose e otimização dos tratamentos farmacológicos, de modo a atingir o efeito terapêutico máximo com baixa incidência de efeitos adversos,(14).

No HAL existe um programa informático que foi desenvolvido para auxiliar na monitorização desta atividade. No entanto, não o utilizei, uma vez que durante as duas semanas do meu período de estágio que acompanhei os doentes do serviço da UCIP, nenhum deles estava a realizar esta terapêutica.

9. Acompanhamento da Visita Médica

“...o farmacêutico hospitalar tem de fazer parte da equipa clínica, acompanhando diretamente o doente nos serviços, prestando apoio contínuo aos médicos e enfermeiros...”(3).

O farmacêutico, juntamente com médicos, enfermeiros, auxiliares, psicólogos, entre outros profissionais, fazem parte de uma equipa multidisciplinar ao serviço do doente, estando capacitados para a realização da visita médica. Esta é realizada regularmente, consistindo numa análise individual de cada doente, onde são analisados os exames, a terapêutica e processos médicos, variando de acordo com a especialidade médica e respetiva patologia. No entanto, todas elas trabalham para um objetivo comum, a escolha e adaptação da terapêutica mais adequada para cada doente.

Durante o meu período de estágio no HAL tive a oportunidade de acompanhar uma visita médica da especialidade de ortopedia, permitindo-me assistir às intervenções de toda a equipa. Durante este processo foi tido em conta vários parâmetros, como a passagem de medicação injetável para oral, futuros exames médicos, bem como análise da alta do doente, tendo em conta a avaliação familiar, se esta está preparada para o receber, ou do lar e respetivas vagas. O estado emocional e psicológico do próprio doente é tido em conta no momento da decisão, uma vez que neste serviço tem dado entrada de doentes em idades cada vez mais jovens e em estado depressivo.

A visita médica permite um contacto mais próximo com toda a equipa de recursos humanos, bem como do próprio doente, permitindo maximizar a sua terapêutica. A ligação destes profissionais de saúde contribui assim para um melhoramento da qualidade dos serviços prestados pelo hospital para os doentes.

10. Informação e Documentação

O farmacêutico, como profissional de saúde competente na área do medicamento, deve assegurar a sua formação técnica e científica ao longo da sua vida profissional. Esta atividade é um processo contínuo, de modo a enriquecer o seu conhecimento e a garantir o bom funcionamento dos cuidados de saúde.

Durante o meu período de estágio foi-me possibilitado a oportunidade de participar em sessões clínicas realizadas no HAL, como: “ Tromboembolismo Venoso Profundo” (tendo sido um complemento ao curso *online* realizado anteriormente), “Lesão Renal Aguda no período pré-operatório” e “Acessos Venosos Centrais”.

11. Comissões Técnicas

A nível hospitalar existem diversas comissões técnicas, sendo umas necessariamente indispensáveis. Inerente a estas, o farmacêutico pode ser uma entidade obrigatória, desempenhando um papel fundamental no quadro científico da comissão.

A sua presença como um profissional capacitado é obrigatório em diversas comissões, na Comissão de Ética (15), Comissão de Farmácia e Terapêutica (16) e Comissão de Controlo da Infecção (17).

O HAL possui as seguintes comissões técnicas, onde as primeiras quatro são as comissões de apoio técnico obrigatório a nível hospitalar:

- Comissão de Ética;
- Comissão de Farmácia e Terapêutica;
- Comissão de Controlo da Infecção;
- Programa Nacional de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência a Antimicrobianos (PPCIRA);
- Comissão de Qualidade e Segurança do Utente;
- Comissão de Coordenação Oncológica;
- Certificação da Interrupção Voluntária da Gravidez;
- Coordenação Médica;
- Coordenação de Enfermagem;
- Coordenação de Tecnologias da Saúde;
- Saúde Materna, da Criança e do Adolescente;
- Normalização de Consumos.

12. Conclusão

O farmacêutico hospitalar exerce um papel importante como promotor do uso racional do medicamento, exercendo a sua ação na equipa que o rodeia a nível dos serviços farmacêuticos, como nas múltiplas equipas multidisciplinares de que faz parte, interagindo com médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde. Detentor de competência ao nível do medicamento, o farmacêutico possui uma responsabilidade para com os doentes, tanto os que se dirigem ao serviço ambulatório do hospital, como os próprios que se encontram internados.

Durante o meu período de estágio no HAL, consegui aproximar-me da realidade e das responsabilidades do farmacêutico ao nível hospitalar. Este não se limita apenas ao contacto com o doente, apesar de este ser um dos objetivos e uma prioridade, mas inerente a ele estão outros departamentos também importantes e que fazem sustentar todo o hospital, a burocracia. Foi-me possibilitado ter uma noção dos aspetos económicos e gestores no momento de decisões de compra de medicamentos, tendo sempre em atenção a saúde do doente.

A minha passagem pelos serviços farmacêuticos do HAL fez-me crescer como futura profissional, mas também como pessoa. O contacto com os doentes em ambulatório, tendo em conta a sua situação médica, a preparação da medicação unitária e as inúmeras dispensas de medicamentos do foro psiquiátrico dispensadas, bem como as visitas aos diferentes serviços do hospital, tanto na visita médica como na reposição dos Pyxis[®], permitiu-me recolher, assimilar informação e estados de espírito que até aqui me eram desconhecidos.

Com o final do meu estágio e todas as situações vividas durante este período, percebi que o farmacêutico hospitalar tem de procurar sempre mais e cada vez melhor informação, investindo em si em prol daqueles que vão precisar. O mundo avança e com ele as terapêuticas também. Devemos avançar com ele!

13. Bibliografia

1. Decreto-Lei n.º 44204, de 2 de fevereiro, publicado em Diário da República, 1.ª série, n.º 40/1962, 22 de fevereiro de 1962.
2. As funções do farmacêutico hospitalar. Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebStd_1/defaultCategoryViewOne.asp?categoryld=1910. Consultado a 21 de abril de 2015.
3. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar: Ordem dos Farmacêuticos; 2005.
4. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, publicado em Diário da República, 1.ª série, n.º 167, 30 de agosto de 2006.
5. Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, publicado em Diário da República, 1.ª série, n.º 191, 3 de outubro de 2006.
6. Despacho n.º 18419/2010, publicado em Diário da República, 2.ª série, n.º 239, 13 de dezembro de 2010.
7. Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro, publicado em Diário da República, 2.ª série, n.º 251, 30 de outubro de 2000.
8. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, publicado em Diário da República, 1.ª série, n.º 129, 2 de junho de 2004.
9. Direcção-Geral da Saúde. Cuidados Intensivos: Direcção de Serviços de Planeamento; 2003.
10. Farmacovigilância. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA. Consultado a 21 de maio de 2015.
11. Decreto-Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, publicado em Diário da República, 1.ª série, n.º 75, 16 de abril de 2014.
12. Diretiva n.º 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril de 2001.
13. Ministério da Saúde. Comissão de Ética para a Investigação Clínica: Circuito dos produtos medicinais investigacionais e auxiliares em ensaio clínico; 2013.
14. Calvo M.V., Garcia M.J., Martínez J., Fernández M.M. Farmacocinética Clínica: Farmácia Hospitalaria; 2007.
15. Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de maio, publicado em Diário da República, 1.ª série, n.º 108, 10 de maio de 1995.
16. Despacho n.º 2061-C/2013, publicado em Diário da República, 2.ª série, n.º 24, 4 de fevereiro de 2013.
17. Despacho da Direcção-Geral da Saúde, de 23 de agosto de 1996, publicado em Diário da República, 2.ª série, n.º 246, 23 de outubro de 1996.

ANEXOS

ANEXO I - Regularização de uma devolução. Normativa Informativa N.º 042/CD/8.1.7.



Circular Informativa

N.º 042/CD/8.1.7.

Data: 11/03/2015

Assunto: Recolha voluntária de lotes do medicamento Beacita, cápsula, 60 mg

Para: Divulgação geral

Contacto: Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI); Tel. 21 798 7373; Fax: 21 111 7552; E-mail: cimi@infarmed.pt; Linha do Medicamento: 800 222 444

A empresa Aurovitas Unipessoal Lda. irá proceder à recolha voluntária dos lotes abaixo indicados do medicamento **Beacita**, orlistato, cápsula, 60 mg, por se terem detetado resultados fora das especificações no parâmetro impurezas:

Embalagem	Número de registo	Número de lote	Validade
84 unidades	5474150	10613	06/2016
		21113	11/2016
120 unidades	5476767	10613	06/2016
		21113	11/2016

Assim, e por precaução, o Infarmed determina a suspensão imediata da comercialização destes lotes.

Face ao exposto:

- As entidades que possuam estes lotes em *stock* não os podem vender, dispensar ou administrar, devendo proceder à sua devolução.
- Por precaução, os doentes que tenham embalagens deste medicamento não as devem utilizar. Logo que possível, devem adquirir um medicamento alternativo.

Conselho Diretivo

ANEXO II - Preparação de medicamento manipulado

FARMÁCIA S. GONÇALO

ARCOZELO

Ficha de preparação

Medicamento/formulação: Pomada de ac. salicilica a 2%

Registo nº: 306

Forma farmacêutica: pomada

Nome do utente: [Redacted]

Quantidade a preparar: 30 g

Telefone: [Redacted]

Data de preparação: 5/03/15

Morada: 3 Gons. S.

Prazo de validade: 5/06/15

Nome do Médico: [Redacted]

Matéria prima	Nº de lote	Origem	Quantidade para 100g	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do operador e data	Rubrica do supervisor e data
ac. salicilico	L11030136	Fagron	2g	0,6g	9500g	5/3/15 [Signature]	
Vaseline Bunco	75014	Vaseline	98g	29,4g	24,463g	5/3/15 [Signature]	

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

FARMÁCIA S. GONÇALO

ARCOZELO

Preparação:

Rubrica do operador

Pesar as matérias primas	FS
Incorporar, por espatulada, as mat. primas e ácido salicílico na vaselina	FS
Espatular até aspeto homogéneo	FS
Levar o material usado.	FS

Embalagem:

Material de embalagem e capacidade	Código Sifarma
unguenta recipiente 50g	7880765.

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

FARMÁCIA S. GONÇALO

ARCOZELO

Rótulo:

FARMACIA S. GONÇALO Tel: 258931043
 Dr. Maria Jose M. Neta Vieira Médico: [Redacted]
 Edifício da retunda, lote 1, fração A Utente: [Redacted]
 4990-150 Ponte de Lima
VASELINA SALICILADA a 2%
 VASELINA 98 g
 ACIDO SALICILICO 2 g

Lote Nº306 Preparado em: 05-03-15 Válido até: 05-06-15
 CONSERVAR BEM FECHADO APLICACAO CUTANEA
 USO EXTERNO

Verificação:

Ensaio	Especificação	Resultado		Rubrica do operador
		Conforme	Não conforme	
1. Características organolépticas				
1.1 cor (verificar conformidade com a especificação)	branca	✓		Neto
1.2 odor (verificar conformidade com a especificação)	inodoro	✓		Neto
1.3 aspecto (verificar conformidade com a especificação)	homogenea	✓		Neto
2. Quantidade (tarar previamente o recipiente de dispensa e, em seguida, pesar o recipiente com o respectivo conteúdo)	30g ± 5%	✓		Neto
3. Conformidade com a definição da monografia "preparações semi-sólidas para aplicação local" da FP		✓		Neto
4. Outros				

Aprovado ✓ Rejeitado

Supervisor Data:

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

FARMÁCIA S. GONÇALO

ARCOZELO

Cálculo do preço de venda ao público:

Honorários de manipulação:

Quantidade preparada	Valor do F*	Nº de gramas/mL	Factor multiplicativo	Total
Até 100 (g ou mL)	4,74		x 3	14,22
Por cada g ou mL adicional	4,74		x	
Subtotal A				14,22

*factor actualizado anualmente

Matérias - primas:

Matérias - primas	Embalagem existente no armazém		Preço, sem IVA, por unidade (g ou mL)	Quantidade utilizada	Factor	Valor da matéria - prima utilizada na preparação
	Quantidade e adquirida	Preço de aquisição (s/IVA)				
ic. molicilo	500 g	9,66 €	0,019 €	0,6 g	2,5	0,0285 €
vaselina	900 g	4,60 €	0,005 €	24,463 g	1,9	0,279 €
Subtotal B						0,308

Material de embalagem:

Material de embalagem	Preço de aquisição (s/IVA)	Quantidade	Factor	Valor
7880765	508,6	x 1	x 1,2	1,032
Subtotal C				1,032 €

Preço total do medicamento manipulado:

Subtotal A	Subtotal B	Subtotal C	total
14,22	0,308	1,032	15,56
			x 1,3
			Preço sem IVA
			20,208
			x 1,06 (IVA a 6%)
			PVP
			21,45 €

Operador: 

Supervisor: _____

Rubrica do Director Técnico	Data