

Análise Metabólica Univariada de Biomarcadores Para a Doença de Parkinson em Idosos residentes em ERPI's da Beira Interior

Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação
Versão Final após Defesa

Helena Catarina Lopes Matias Matos Pais

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Mestrado Integrado)

Orientador: Professor Doutor José Ignacio Verde Lusquiños
Coorientadora: Dra. Nádía Oliveira

abril de 2025

Declaração

Declaração de Integridade

Eu, Helena Catarina Lopes Matias Matos Pais, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39256 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

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

Universidade da Beira Interior, Covilhã 24/04/2025.



(assinatura conforme Passaporte ou preferencialmente assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Dedicatória

Ao meu Avô Vicente.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradecer ao Professor Ignácio Verde pela disponibilidade e apoio ao longo desta fase final do meu percurso académico, mas também por toda a ajuda que me deu noutras ocasiões e que foi fundamental em diversos momentos. Agradecer também com especial carinho à Doutora Nádya Oliveira, que além de coorientadora e da ajuda incrível que me deu neste trabalho, é também uma amiga que levo deste percurso.

Em segundo lugar, agradeço a toda a equipa do Grupo Silveira e em particular à equipa da Farmácia Silveira Mem Martins, a todos o meu bem-haja pelos ensinamentos e pela paciência.

No culminar deste percurso trago comigo amizades das mais diferentes áreas, e agradeço à EncantaTuna - Tuna Académica Feminina da Universidade da Beira Interior por me ter possibilitado conhecer pessoas que se tornaram amigas para a vida.

Aos meus amigos, tanto os que já me conheciam como os que ganhei nesta academia, obrigada pela paciência nos momentos mais difíceis e pela alegria nos momentos bons.

À minha família, que sempre demonstrou apoio qualquer que fosse o caminho que escolhi, tentando sempre proporcionar todos os conselhos e ensinamentos.

Por fim, à minha mãe, ao meu pai e à minha avó Maria. Pois sem eles nada seria possível. Obrigada por lutarem comigo neste caminho que não foi fácil, mas que sem vocês teria sido impossível.

Resumo

Este relatório está organizado em dois capítulos, o primeiro referente ao trabalho realizado para a vertente de investigação científica em Ciências Farmacêuticas, desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, sob a orientação do Prof. Doutor Ignácio Verde e sob a co-orientação da Dra. Nádía Oliveira e o segundo referente à experiência profissionalizante em farmácia comunitária.

O primeiro capítulo, intitulado “Análise Metabólica Univariada de Biomarcadores Para a Doença de Parkinson em Idosos que Residem em ERPI’s da Beira Interior” descreve o trabalho investigativo realizado na procura de novos biomarcadores para a doença de Parkinson. Como descrito na literatura, a doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo, com cerca de 1 % da população mundial a ser afetada pela mesma. As principais dificuldades residem na dificuldade de diagnóstico, que é apenas clínico, isto porque, a patofisiologia da doença é alvo de várias questões ainda por resolver. Assim, a identificação de novos biomarcadores para a mesma é essencial, de forma a acelerar o diagnóstico, bem como o tratamento e diminuir a progressão da doença. Neste trabalho foi usada a Espetroscopia de Ressonância Magnética Nuclear para estudar alterações nos metabolitos presentes na urina de idosos residentes em estruturas residenciais para idosos da Beira Interior. Formaram-se dois grupos, um grupo controlo constituído por idosos sem a doença de Parkinson e sem terapêutica para a mesma e outro grupo formado por idosos com a doença de Parkinson ou a realizar terapêutica para a mesma, sem qualquer outra patologia neurodegenerativa. Em nenhum dos grupos se inseriram indivíduos com diagnóstico de doença oncológica, cardiovascular, endócrina, autoimune e renal (aguda ou crónica). A análise estatística univariada mostrou diferenças significativas em cinco dos quarenta e quatro metabolitos identificados, sendo que três se encontravam diminuídos e dois com concentrações aumentadas. Estes metabolitos podem ser considerados como potenciais biomarcadores para a doença de Parkinson.

O segundo capítulo descreve a minha experiência de estágio curricular em farmácia comunitária na Farmácia Silveira de Mem Martins, em Mem Martins, Sintra, sob a supervisão e orientação da Dra. Rita Nunes, no período de 9 de setembro de 2024 a 24 de janeiro de 2025. Este estágio permitiu vivenciar o quotidiano de um farmacêutico comunitário e todos os desafios que existem nesta área da profissão e aprender sobre as responsabilidades de gestão, organização, dispensa e aconselhamento ao utente e a promoção do uso racional do

medicamento. Este período foi o culminar desta fase de aprendizagem e contribuiu de forma crucial para o meu desenvolvimento como futura farmacêutica.

Palavras-Chave

Doença de Parkinson, RMN, Biomarcadores, Idosos Institucionalizados, Farmácia Comunitária

Abstract

This report is organized in two chapters: the first refers to the work conducted for the scientific research component in Pharmaceutical Sciences, developed at the Health Sciences Research Center of the University of Beira Interior, under the supervision of Prof. Dr. Ignácio Verde and co-supervision of Dr. Nádia Oliveira; the second relates to the professional training experience in community pharmacy.

The first chapter, titled “*Univariate Metabolic Analysis of Biomarkers for Parkinson’s Disease in Elderly Residents of Nursing Homes in Beira Interior*”, describes the investigative work carried out in the search for new biomarkers for Parkinson’s disease. As described in the literature, Parkinson’s disease is the second most prevalent neurodegenerative disease globally, affecting approximately 1% of the world’s population. The primary challenges lie in the difficulty of diagnosis, which is solely clinical, as the pathophysiology of the disease raises several unresolved questions. Thus, the identification of new biomarkers is crucial to accelerate diagnosis, improve treatment, and reduce disease progression.

In this study, Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy was used to investigate changes in metabolites present in the urine of elderly residents nursery homes in the Beira Interior region. Two groups were formed: a control group consisting of elderly individuals without Parkinson’s disease and not undergoing of any treatment for it, and another group composed of elderly individuals with Parkinson’s disease or undergoing treatment for it, without any other neurodegenerative conditions. Neither of the two groups included individuals with diagnosed oncological, cardiovascular, endocrine, autoimmune, or renal diseases (acute or chronic). Univariate statistical analysis revealed significant differences in five of the forty-four identified metabolites, with three showing decreased concentrations and two showing increased concentrations. These metabolites may be considered potential biomarkers for Parkinson’s disease.

The second chapter describes my curricular internship experience in community pharmacy at Farmácia Silveira de Mem Martins, in Mem Martins, Sintra, under the supervision and guidance of Dr. Rita Nunes, from September 9, 2024, to January 24, 2025. This internship provided an opportunity to experience the daily life of a community pharmacist and the challenges associated with this area of the profession. I learned about responsibilities in management, organization, dispensing medicines and advising patients, and promoting the rational use of medicines. This period marked the culmination of this phase of my education and contributed significantly to my development as a future pharmacist.

Keywords

Parkinson's Disease, RMN, Biomarkers, Institutionalized Elderly, Community Pharmacy

Índice

Capítulo I - Análise Metabolómica Univariada de Biomarcadores Para a Doença de Parkinson em Idosos Residentes em ERPI's da Beira Interior	1
1. Introdução.....	1
1.1. Doença de Parkinson	2
1.1.1. Patofisiologia	2
1.1.2. Fatores de risco	4
1.1.3. Diagnóstico, sinais e sintomas	4
1.1.4. Abordagem terapêutica	7
1.1.4.1. Farmacológica	7
1.1.4.2. Não farmacológica	8
1.2. Biomarcadores.....	9
1.2.1. Estudos Metabolómicos	10
1.2.2. Estudos metabólomicos e biomarcadores para a doença de Parkinson	11
2. Objetivos.....	13
3. Materiais e Métodos.....	14
3.1. Seleção das amostras (critérios de inclusão e exclusão).....	14
3.2. Colheita e processamento de amostras	15
3.3. Preparação de amostras e equipamentos para estudo metabolómico por RMN.....	15
3.4. Aquisição e processamento dos dados por RMN.....	16
3.5. Identificação e quantificação dos metabolitos	17
3.6. Análise Estatística	17
4. Resultados	19
4.1. Dados gerais.....	19
4.2. Comorbilidades	20
4.3. Terapêutica utilizada	20
4.4. Identificação dos metabolitos	24
4.5. Análise da concentração dos metabolitos.....	25
5. Discussão	28
6. Conclusão.....	31
7. Referências Bibliográficas	32

Capítulo II – Estágio Curricular em Farmácia Comunitária	41
1. Introdução.....	41
2. Organização da farmácia	41
2.1. Grupo Silveira e Farmácia Silveira Mem Martins	41
2.1.1. Localização e horário de funcionamento.....	41
2.1.2. Recursos humanos	42
2.2. Espaço físico	43
2.2.1. Espaço exterior	43
2.2.1.1. FarmaDrive.....	43
2.2.2. Espaço interior	44
2.2.2.1. Backoffice	44
2.2.2.2. Zona de atendimento	45
2.2.2.3. Laboratório	46
2.3. Gabinetes de atendimento.....	46
2.3.1. Salas e escritórios	47
2.3.2. Controlo de temperatura e humidade	47
2.4. Aplicação informática	47
3. Aprovisionamento e armazenamento.....	48
3.1. Aquisição de produtos e seleção de fornecedores	48
3.1.1. Encomendas diárias	48
3.1.2. Encomendas instantâneas	49
3.1.3. Via verde do medicamento.....	49
3.1.4. Medicamentos rateados	50
3.1.4.1. Linha 1400.....	50
3.2. Receção de encomendas	50
3.2.1. Devoluções	52
3.2.2. Prazos de Validade	53
4. Dispensa de medicamentos.....	53
4.1. Medicamentos não sujeitos a receita médica	53
4.1.1. Automedicação	53
4.2. Medicamentos sujeitos a receita médica	54
4.2.1. Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes.....	56
4.2.2. Planos de Participação de MSRM	56

4.2.3. Dispensa em proximidade de medicamentos hospitalares	57
5. Medicamentos manipulados	57
6. Dispensa de outros produtos farmacêuticos	58
6.1. Dispositivos médicos	58
6.2. Suplementos Alimentares.....	58
6.3. Dermocosmética.....	59
6.4. Produtos de alimentação especial.....	59
6.5. Puericultura	60
6.6. Ortopedia	60
6.7. Higiene Oral.....	60
6.8. Medicamentos de uso veterinário.....	60
6.9. Produtos homeopáticos	61
7. Serviços farmacêuticos.....	61
7.1. Administração de vacinas e injetáveis.....	61
7.2. Check saúde	62
7.3. Podologia	62
7.4. Nutrição	62
7.5. Osteopatia	62
7.6. Testagem Covid-19	62
7.7. Preparação individualizada de medicação.....	63
7.8. “Click and go”	63
8. Faturação e receituário	63
9. VALORMED	64
10. Farmacovigilância	64
11. Formações	65
12. Casos práticos	65
12.1. Caso prático 1	66
12.2. Caso Prático 2	66
13. Conclusão.....	66
14. Referências Bibliográficas.....	68

Lista de Figuras

Figura 1. Percentagem de indivíduos a tomar dopamina e derivados (A), antiepiléticos (B), antipsicóticos (C), IECAs (D) e diuréticos de ansa (E). As barras representam a percentagem de indivíduos com o respetivo tratamento. A análise estatística foi feita recorrendo ao Teste Exato de Fischer. *P<0.05.....	23
Figura 2. - Espectro 1D-NOESY obtido da pool das amostras e identificação dos metabolitos presentes. 1-TSP; 2- Isoleucina; 3- Valina; 4- Ácido Isobutírico; 5- Ácido Metilsucínico; 6- Etanol; 7- Ácid-3-hidroxi-isovalérico; 8- Treonina; 9- Ácido 2-alfa-hidroxi-isobutirico (2-HIBA); 10- Alanina; 11- Lisina; 12- Ácido acético; 13- Ácido-2-hidroxi-glutárico; 14- Ácido-N-acetil-aspártico; 15- Ácido-N-acetil-neuraminico; 16- Acetona; 17-Ácido acetoacético; 18- Ácido Glutâmico; 19- Ácido Pirúvico; 20- Ácido Sucínico; 21- Glutamina; 22-Citrato; 23- Dimetilamina; 24- Creatina; 25- Creatinina; 26- Ácido Metilúrico; 27- Trimetilamina N-óxido; 28- Taurina; 29- Metanol; 30- 4-Hidroxifenilacetato; 31- Açúcares; 32- Glicina; 33- Ácido Glicólico; 34-Serina; 35- Ácido Hipúrico; 36- Lactato; 37- Trigonelina; 38- Ureia; 39- Histidina; 40- Indoxil Sultato; 41-Fenil-acetil-glutamina; 42- Fenilalanina; 43- Nudifloramida; 44- Ácido Fórmico.....	24
Figura 3. Gráficos de bigodes-dispersão-meio violino da comparação das médias de concentração do ácido 2-HIBA (A), Alanina (B); Ácido-N-acetil-neuraminico (C); Citrato (D) e Nudifloramida (E) entre o grupo controlo e o grupo DP. As significâncias estatísticas foram obtidas através do Teste T de Student. *P<0.05.....	26
Figura 4. Análise da área a baixo da curva ROC dos metabolitos ácido 2-HIBA, Alanina, Ácido-N-acetil-neuraminico, Citrato e Nudifloramida.....	27
Figura 5. FSMM.....	42
Figura 6. <i>Farma Drive</i>	43
Figura 7. Zona de <i>backoffice</i> , armazém e quadro <i>Kaizen</i>	45
Figura 8. Zona de atendimento.....	46
Figura 9. Gabinete de atendimento.....	46
Figura 10. Pedido à Botelho e Rodrigues.....	47

Lista de Tabelas

Tabela 1. Sinais e Sintomas motores da DP.....	6
Tabela 2. Sintomas não motores da DP.....	6
Tabela 3. Caracterização sociodemográfica e parâmetros bioquímicos do grupo controle e do grupo de PKNS. O Teste Exato de Fischer (TEF) foi utilizado para analisar as variáveis nominais dicotômicas e as variáveis contínuas foram analisadas segundo o Teste T de Student (TTS). * $P < 0.05$	19
Tabela 4. Percentagens de idosos com as respectivas comorbilidades no grupo controle e grupo PKNS. Significância estatística analisada pelo teste TEF.....	20
Tabela 5. Dados referentes à percentagem de idosos dos grupos controle e PKNS que utilizam os medicamentos dos grupos farmacológicos descritos. Significância estatística analisada pelo Teste Exato de Fischer (TEF). * $P < 0.05$	21/22
Tabela 6. Médias das concentrações dos metabolitos nos quais se verificaram diferenças significativas entre o grupo controle e o grupo PKNS. A significância estatística foi obtida através do Teste T de Student (TTS). * $P < 0.05$	25

Lista de Anexos

Anexo I – Critérios e sinais de alerta da *Movement Society Disorder*

Anexo II – Identificação de metabolitos

Anexo III - Concentração dos Metabolitos – Tabela Completa

Lista de Acrónimos

DP	Doença de Parkinson
OMS	Organização Mundial de Saúde
SNS	Serviço Nacional de Saúde
ATP	Adenosina trifosfato
MDS	do inglês <i>Movement Disorder Society</i>
SPECT	Tomografia computadorizada de emissão única de fótons, do inglês, <i>Single photon emission computed tomography</i>
ERMN	Espetroscopia de ressonância magnética nuclear
ERPI's	Estruturas residenciais para idosos
PKNS	Parkinson
CICS-UBI	Centro de Investigação de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior
RMN	Ressonância magnética nuclear
AUROC	Análise de característica de operação do recetor
IMC	Índice de massa corporal
TEF	Teste exato de Fischer
TTS	Teste T de Student
IECA's	Inibidores da Enzima de conversão da angiotensina
2-HIBA	2-alfa-hidroxiisobutírico
AUC	do inglês <i>Area Under Curve</i>
SNC	Sistema Nervoso Central

NOESY	do inglês <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
J-RES	do inglês <i>J-Resolved</i> ,
HSQC	do inglês <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
HMBC	do inglês <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
cAMP	AMP cíclico
FSMM	Farmácia Silveira Mem Martins
ARS	Associação Regional de saúde
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
PVF	Preço de venda á farmácia
PVP	Preço de venda ao público
IVA	Imposto sobre valor acrescentado
FEFO	do inglês first expire – first out
MNSRM-EF	Medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia
DCI	Denominação comum internacional
AIM	Autorização de introdução no mercado
DGAV	Direção geral de alimentação e veterinária
FSDR	Farmácia de São Domingos de Rana
RRL	Resumo de relação de lotes
ANF	Associação Nacional das farmácias
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RCM	Resumo de características do medicamento

Capítulo I - Análise Metabolómica Univariada de Biomarcadores Para a Doença de Parkinson em Idosos Residentes em ERPI's da Beira Interior

1. Introdução

A doença de Parkinson (DP) caracteriza-se por ser uma doença neurodegenerativa multifatorial e heterogénea. A sua causa é desconhecida, no entanto, diversos estudos mostraram que fatores ambientais e genéticos são capazes de despoletar a doença através da indução de alterações em neurónios dopaminérgicos da *substantia nigra*.^{[1][2]}

Atualmente, é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente em Portugal, com cerca de vinte mil pessoas diagnosticadas com esta patologia. Mundialmente, cerca de 1% da população é afetada pela mesma. A DP surge, normalmente, na faixa etária dos 50 aos 80 anos e tem principal incidência no género masculino.^{[3],[4]} A prevalência de DP duplicou nos últimos 25 anos e, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), existe evidência de que ao nível global, quer a mortalidade, quer a incapacidade por DP estão a aumentar de forma mais acentuada do que para qualquer outra doença neurológica.^[5] Existem diversos fatores de risco modificáveis e não modificáveis. Os fatores de risco modificáveis incluem a exposição a pesticidas e outros fatores de risco ambientais. A idade, género e alguns fatores genéticos pertencem aos fatores não modificáveis.^[6]

O diagnóstico é ainda limitado, sendo que é apenas clínico e tem por base os sintomas apresentados pelo doente, o exame neurológico e ainda critérios de diagnóstico diferencial.^[7] Neste sentido, é crucial um diagnóstico precoce que permita iniciar o tratamento sintomático com a maior brevidade possível, de forma a retardar a evolução da doença e a garantir uma melhor qualidade de vida para os doentes.

Assim, novos estudos têm surgido para assegurar alternativas de diagnóstico e, neste contexto, surgem os biomarcadores e a metabolómica como área de estudo da DP. Os biomarcadores são indicadores mensuráveis de modificações celulares, metabólicas ou bioquímicas características de uma patologia e podem ser do tipo preditivos ou de diagnóstico ou monitorização.^[8] A metabolómica baseia-se no estudo das variações das

concentrações das moléculas de baixo peso molecular, com o objetivo de traçar perfis metabólicos para caracterizar estados patológicos.^[9]

De acordo com o supracitado, este trabalho de investigação focou-se na pesquisa de biomarcadores que possam ser utilizados para diagnóstico de DP. Isto poderá contribuir para o diagnóstico precoce, de forma a abrandar e controlar a progressão da doença.

1.1. Doença de Parkinson

A doença de Parkinson, descrita primeiramente como “Paralisia Agitante” por James Parkinson, em 1817, é uma patologia neurodegenerativa com etiologia complexa e causa idiopática.^{[10],[11]} É a segunda doença neurodegenerativa mais comum, e integra o grupo das sinucleinopatias, doenças caracterizadas por uma acumulação da proteína α -sinucleína. Na DP esta proteína agrega-se de forma anómala no tecido neuronal, dando origem a corpos de *Lewy* que, quando acumulam, desencadeiam morte neuronal em resposta a um processo de neurodegenerescência, que se propaga no tecido cerebral até à *substantia nigra pars compacta*, com perda de neurónios dopaminérgicos.^[12]

Além do tipo de DP no qual ocorrem depósitos de α -sinucleína, existem ainda alguns casos que ocorrem devido a mutações genéticas nos genes *LRRK2*, *PARK2* e *SNCA*, por exemplo.^[13] Outros estudos sugerem que o sistema gastrointestinal possa estar envolvido na patogénese.^[4]

A DP apresenta variabilidade interindividual no tipo e na progressão de sintomas apresentados, sendo por isso considerada uma doença heterogénea. O diagnóstico e o atraso da progressão da doença são o maior desafio e a maior prioridade atual.^[14]

1.1.1. Patofisiologia

A patofisiologia da DP envolve vários mecanismos sendo que a agregação proteica de α -sinucleína é um dos principais fatores no desenvolvimento da doença. Além do já descrito sobre a agregação desta proteína, mecanismos de *stress* oxidativo, disfunção mitocondrial e neuroinflamação também estão envolvidos.^[13]

A função e o controlo motor do corpo realizam-se através do sistema extrapiramidal que engloba estruturas como o tálamo, o cerebelo e os gânglios da base. Estes últimos incluem quatro núcleos principais: o estriado, constituído pelo *putamen* e caudado; o globo pálido, constituído por uma parte interna e uma externa; o núcleo subtalâmico e a

substantia nigra, constituída pela *substantia nigra pars compacta* e pela *substantia nigra pars reticulada*.^{[15],[16]}

No que diz respeito à *substantia nigra pars compacta*, esta não participa diretamente na neurotransmissão entre os gânglios de base e as vias tálamo-corticais, mas é parte integrante do sistema catecolaminérgico do tronco cerebral que providencia *inputs* dopaminérgicos para o estriado, pelo que a sua principal função é manter um equilíbrio entre a via direta e via indireta dos gânglios de base, responsáveis pelo movimento voluntário. Na via direta (recetores D1), a dopamina atua como estimulante, enquanto que na via indireta (recetores D2) a dopamina atua como um inibidor, pelo que a diferença entre as duas vias baseia-se na modulação dopaminérgica nos recetores. É o balanço entre as duas vias que operacionaliza o bom funcionamento do movimento voluntário.^{[14],[17]}

A dopamina é produzida pelos neurónios dopaminérgicos a partir da tirosina que é convertida em L-DOPA e, posteriormente, é descarboxilada dando origem á dopamina. Esta, é metabolizada pelas enzimas monoamina-oxidase e catecol-O-metiltransferase.^{[18][19]} Este neurotransmissor é responsável pela organização funcional dos gânglios da base, pelo que, quando ocorre degenerescência da via nigro-estriada esta função fica comprometida. Isto diminui o *input* dopaminérgico no estriado e resulta numa atividade inibitória (hipocinésia), originando a DP.^[20]

O mecanismo de neurodegenerescência pode dar-se no decorrer de diversos processos, sendo que um dos principais responsáveis é a formação de proteínas anómalas e a sua consequente acumulação e posterior toxicidade celular. A α -sinucleína tem propriedades na regulação da libertação de neurotransmissores, apesar de ainda não estar esclarecido na literatura de que forma isto acontece.^[21] No entanto, quando acumulada contribui para a morte seletiva dos neurónios dopaminérgicos. Além disso, os agregados proteicos também podem desencadear distúrbios na neurotransmissão nos axónios e provocar *stress oxidativo*.^{[15],[22]}

As disfunções mitocondriais também têm um papel significativo na DP por diminuição da produção de adenosina trifosfato (ATP), aumento da produção de radicais livres e problemas estruturais nas células. Todos estes eventos podem resultar na morte neuronal por deficiência energética causada pela produção disfuncional de energia.^[13]
^[23]

Além do já referido, a neuroinflamação também desempenha uma importante função na neurodegenerescência através da ativação da microglia (conjunto de células imunológicas presentes no cérebro), libertando citocinas pró-inflamatórias que exacerbam a resposta inflamatória característica da DP. Além de estar presente como causa desencadeante da doença, também está ativamente presente na progressão da mesma através da resposta imune provocada pela produção de citocinas, que pode resultar na apoptose dos neurónios dopaminérgicos ou contribuir para a acumulação de α -sinucleína. Além disso, está diretamente ligada à produção de radicais livres que causam neurodegeneração, criando um ciclo-vicioso de *stress* oxidativo na DP. ^{[24][25][26]}

1.1.2. Fatores de risco

Apesar de não existir uma causa definida para o aparecimento da DP, diversos fatores de risco, quer genéticos, quer ambientais, aliados ao envelhecimento, podem despoletar a doença.

A exposição a pesticidas, metais, herbicidas e outras toxinas podem estar envolvidas nos mecanismos da doença.^[27] Doenças traumáticas cranianas e, mais recentemente, a inflamação intestinal foram também descritas como possíveis fatores desencadeantes. Além destes fatores, existem ainda fatores de risco não modificáveis, como a idade (a maioria dos casos surge depois dos 60 anos) e o sexo, sendo que indivíduos do sexo masculino têm maior predisposição para a DP. O histórico familiar também é descrito como um fator de risco, sendo mais relevante quando a doença surge precocemente.^[28]

Além dos fatores de risco, também estão descritos fatores redutores de risco, como a exposição ao café e tabaco, uma vez que a nicotina tem demonstrado uma ação neuroprotetora.^{[28][29]} Isto é explicado pela estimulação dos neurónios dopaminérgicos e inibição da formação de fibrilas de α -sinucleína. Outro fator redutor é a presença de níveis plasmáticos elevados de ácido úrico, que atua como antioxidante, e por este motivo o risco de desenvolver DP é menor, bem como a progressão dos sintomas.^[30]

1.1.3. Diagnóstico, sinais e sintomas

O diagnóstico da DP é clínico, baseado em sinais e sintomas e através do exame neurológico realizado por médicos especialistas. Neste sentido, torna-se bastante difícil um diagnóstico, principalmente nos estadios iniciais da doença, pois os sintomas são inespecíficos e com flutuações.^[31] Fundamentalmente, os sintomas clínicos e a confirmação da existência de parkinsonismo com bradicinesia são elementos-chave de diagnóstico. No entanto, o parkinsonismo pode ser observado em diferentes patologias

pelo que é necessário excluir outras causas.^[32] O diagnóstico clínico é suportado pela resposta do doente à terapêutica dopaminérgica, sendo este um critério de diagnóstico diferencial. Em 1988 os critérios clínicos patológicos foram aglomerados num fluxograma proposto pelo *United Kingdom Brain Bank* e, após o aparecimento de novas formas genéticas da doença, a *Movement Disorder Society* (MDS), atualizou os critérios de diagnóstico (Anexo 1), pelo que o mesmo deve ser feito com base numa análise dos critérios de exclusão e sinais de alerta de diagnóstico de DP. ^{[32],[33]}

Além destes, podem ser efetuados alguns exames para demonstração de degenerescência na substância *nigra*, através de imagiologia nuclear com a tomografia axial computadorizada de emissão única de fótons (SPECT)^[34] e ainda a cintigrafia miocárdica, para aumento da especificidade do diagnóstico, pois foi descoberto que existe uma desnervação simpática cardíaca paralela à degenerescência. Exames como ressonância magnética nuclear ou tomografia axial computadorizada, são utilizados para excluir outras causas de parkinsonismo, como lesões estruturais provocadas por doença vascular cerebral ou tumores intracranianos.^[4]

Os sintomas não são iguais para todos os doentes e pioram com o avanço da doença. Os sintomas podem ser motores (tabela 1) e não motores (tabela 2), sendo que estes últimos podem surgir antes dos primeiros sinais motores, como o tremor, rigidez ou instabilidade postural.^{[35][32]}

Tabela 1 – Sinais e Sintomas motores da DP.

Sintomas/Sinais Motores	
Bradícinésia	Diminuição progressiva da velocidade e amplitude dos movimentos. Pode incluir hipomia, hipofonia, micrografia.
Rigidez	Aumento do tônus muscular, com resistência no movimento.
Acinésia	Ausência de movimento.
Tremor de repouso	Movimento involuntário, rítmico e oscilatório.
Alterações posturais e de marcha	Postura tipicamente curvada, com marcha lenta de passos curtos e baixos, frequentemente acompanhada por bloqueios.

Tabela 2 - Sintomas não motores da DP.

Sintomas Não Motores	
Disautonomia	Sialorreia, xerostomia; retenção ou urgência urinária; disfunção sexual; hipersudorese; hipotensão ortostática; hipósmia.
Disfunção gastrointestinal	Enfartamento, obstipação, azia.
Perturbações de sono	Insônia, sonolência diurna, sonhos vívidos, síndrome de pernas inquietas.
Demência	Défice cognitivo, dificuldades de memória e linguagem.
Manifestações neuropsiquiátricas	Estado depressivo ou ansioso, psicose, apatia e fadiga.

De acordo com a MDS há uma maior predominância dos sintomas não motores em certos estados iniciais da doença e foi então designada uma nova classificação da mesma, a fase prodrômica, na qual alguns destes sintomas já estão presentes mesmo que os sintomas motores ainda não se manifestem.^{[33][36]}

1.1.4. Abordagem terapêutica

Um dos maiores desafios na abordagem terapêutica na DP é quando começar a terapia farmacológica e com que tipo de fármaco. Antes da introdução da terapia farmacológica devem ser sempre feitas intervenções do tipo não farmacológico e, quando a doença afeta significativamente a capacidade do doente para realizar atividades do dia a dia, é então considerada a terapia medicamentosa pelo médico, sempre em colaboração com o doente. [37][38]

1.1.4.1. Farmacológica

O tratamento farmacológico da DP passou ao longo dos anos por vários pontos chave. Apesar da doença não ter cura, existem atualmente diversos tratamentos para controlo sintomático. Como descrito anteriormente, os sintomas devem-se à falta de dopamina pelo que o tratamento baseia-se em medicamentos que forneçam este mediador e ajudem a aproveitar a dopamina ainda existente, e por reestabelecer o equilíbrio da acetilcolina, enzima afetada pelo défice de dopamina.[39] Além disso, outros fármacos têm como mecanismo de ação a inibição das enzimas responsáveis pelos processos de degradação da dopamina.

Inicialmente, na chamada Era Pré-Dopa (anos 30 a 50, século XX), o tratamento passava por uma cirurgia com implicações ao nível do cérebro, lesando zonas relacionadas com o movimento, podendo desencadear a paralisia do doente. Posteriormente, aquando da descoberta de que nos doentes de Parkinson a dopamina era um mediador químico em falta, surgiu, em 1960, a levodopa como o tratamento primário da DP e foi praticamente descartado o tratamento cirúrgico existente.[40],[41]

Atualmente, o tratamento da DP é feito com diversos fármacos e também com estimulação cerebral profunda (tratamento cirúrgico atual).[42]

O medicamento mais eficaz atualmente é a conjugação da levodopa com carbidopa. A carbidopa não ultrapassa a barreira hematoencefálica, mas promove a conversão da levodopa a dopamina ativa no sistema nervoso central.[43] Os inibidores da catecol-o-metiltransferase (entacapone) e os inibidores da monoamina-oxidase B (rasalagina e seleginina) são utilizados concomitantemente para prolongamento do efeito da levodopa/carbidopa, por inibição do metabolismo da levodopa e também da dopamina.[44] Apesar de promoverem o seu efeito, podem também aumentar os efeitos adversos da mesma, especificamente alucinações, discinesia e náusea.[4][45]

Outra classe usada no tratamento da DP são os agonistas dopaminérgicos, que mimetizam a ação da dopamina, estimulando os recetores e oferecendo uma alternativa ao tratamento com levodopa em indivíduos mais jovens, uma vez que nestes, esta substância está associada a complicações motoras com flutuações e discinesias. Nesta classe inserem-se o ropinirole, cabergolina, pramipexol e bromocriptina.^[46] Através do seu mecanismo de ação também promovem a eficácia da terapêutica com levodopa, sendo por isso utilizados simultaneamente. Apresentam alguns efeitos adversos graves, pelo que os pacientes sujeitos a este tratamento devem ser periodicamente observados, como distúrbios obsessivo-compulsivos, ataques de pânico, irritabilidade e ansiedade.^[47]

Os medicamentos anticolinérgicos também podem ser utilizados na DP para tratamento do tremor, mas devido aos seus efeitos adversos, como confusão aguda, alucinações e sedação, são pouco utilizados em idosos, restringindo-se o seu uso a doentes mais jovens. Nesta classe incluem-se o triexifenidil e a benzotropina.^{[4][47]}

A amantadina é também utilizada principalmente pela sua capacidade de redução da discinesia induzida pela levodopa.^[48]

Foi recentemente desenvolvida uma nova formulação de levodopa e carbidopa em gel intestinal (Duodopa[®]) utilizado para doentes em estado avançado, com resposta à levodopa, graves flutuações motoras e hiper-discinésia. A sua utilização está reservada para situações em que as combinações disponíveis não apresentam resultados satisfatórios.^{[49][50]}

Recentemente, surgiram também terapêuticas imunomoduladoras baseadas em oligonucleótidos.^[51] Espera-se que, futuramente, surjam terapêuticas direcionadas à alfa-sinucleína, até agora em *stand-by* por dificuldade em selecionar os grupos de estudo, o que seria facilitado com a identificação de biomarcadores da doença.

1.1.4.2. Não farmacológica

Cada vez mais é necessário complementar as terapias farmacológicas com medidas não farmacológicas e, na DP, vários estudos comprovam a importância destas na melhoria da qualidade de vida dos doentes, apesar de não diminuir a sua progressão, diminui a sintomatologia associada.^[52]

Uma das principais medidas não farmacológicas na DP é a atividade física. Exercício de forma regular mantém a força e o tônus muscular e reduz a rigidez e a bradicinesia. Além

da fisioterapia muscular é, também, importante adicionar ao tratamento a fisioterapia respiratória, para melhoria da função respiratória que é, em alguns doentes, bastante afetada. A hidroterapia em água aquecida a cerca de 30°C a 34°C também se comprova útil na redução da tensão e dor muscular.^[53]

Outro tratamento não farmacológico que se tem revelado promissor para a DP é a musicoterapia, que consiste num conjunto de técnicas de comunicação verbal e não verbal. Esta terapia utiliza o som, ritmo e harmonia para a reabilitação do doente por recuperação da função cerebral, a partir da capacidade de estimular os processos de atenção, produção de fala, aprendizagem e memória. Além disso, o principal estímulo é ao nível da sintomatologia motora, uma vez que, processos de sincronização rítmica podem melhorar parâmetros da marcha, como a cadência, a velocidade e o comprimento da passada do doente.^{[53],[54]}

Existem ainda outras terapias como a equoterapia (terapia com equinos), a terapia miofuncional, que consiste na reconstituição da função fisiológica da língua e deglutição, e a terapia ocupacional.^[53] É cada vez mais importante a associação entre estas terapias e as terapias farmacológicas que, além dos benefícios motores, também dão ao doente integração social e bem-estar psicológico.

1.2. Biomarcadores

A definição de biomarcadores surge pela primeira vez no século IX, quando foi descoberto que algumas moléculas ou células podiam servir como marcadores de processos biológicos no corpo, diagnosticar doenças ou avaliar respostas terapêuticas de diferentes intervenções clínicas.^[55] Assim, os biomarcadores definem-se como atributos biológicos mensuráveis utilizados para prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças. São extremamente importantes para a monitorização do doente e para avaliar a progressão de uma doença.^[56]

O avanço tecnológico na descoberta de biomarcadores tem permitido à comunidade científica progredir em todas as fases em doenças como o cancro, doenças cardiovasculares e desordens do foro neurológico. Os biomarcadores podem ser classificados com base na sua origem, sendo genómicos, proteómicos ou metabólomicos, ou com base na sua finalidade, podendo ser de diagnóstico, prognóstico ou preditivos.^[56] Preferencialmente estes devem ser mensuráveis em amostras biológicas como a urina,

saliva, líquido cefalorraquidiano, sangue ou tecidos. Os biomarcadores moleculares podem ser, enzimas, proteínas, aminoácidos, genes ou hormonas e outras moléculas.^[57]

Atualmente, usam-se biomarcadores em diversas patologias como na COVID-19, no cancro, desordens músculo-esqueléticas, doença pulmonar obstrutiva crónica, doenças neurodegenerativas, entre outras. São exemplo a interleucina 6 nas desordens músculo-esqueléticas ou proteínas tau no Alzheimer. Estes metabolitos podem ainda estar diminuídos ou aumentados, dependendo do tipo de metabolito e ainda do estadió da doença.^[58]

1.2.1. Estudos Metabolómicos

A metabolómica é a área científica de estudo do metaboloma. O metaboloma é o conjunto de todos os metabolitos presentes no organismo. Estas moléculas de baixo peso molecular (<1,5 kDa) estão presentes nos tecidos e fluidos biológicos. Assim, o estudo metabolómico permite identificar os metabolitos presentes em determinada amostra e assim detetar alterações de concentração indicativas da presença de determinada doença, ou avaliar a progressão da mesma.^{[59],[60]} O traçado do perfil metabólico destas amostras permite descrever o estado de um sistema biológico, mas a identificação e quantificação dos metabolitos tem de ser feita através de técnicas otimizadas. Neste sentido, existem diversas técnicas analíticas como a espetroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) ou a cromatografia líquida e cromatografia gasosa acoplada a espetrometria de massa que, permitem fornecer dados sobre o metaboloma.^[61]

A RMN analisa a estrutura química das moléculas, o metaboloma, tecidos e biofluidos, para identificação de metabolitos. Através de espetros unidimensionais pode obter-se uma imagem única que reflete o metaboloma da amostra e permite comparações entre diferentes grupos de estudo. As principais vantagens desta técnica são a sua reprodutibilidade, o facto de permitir a análise de diversos biofluidos, sem necessidade de grande manipulação das amostras, não é destrutiva, pelo que as amostras podem ser reutilizadas, permite ainda reconhecer metabolitos não identificados e uma única amostra permite a quantificação absoluta de todos os metabolitos do espetro. No entanto, técnicas como a espetrometria de massa continuam a ter vantagem em algumas situações pelo facto de serem mais sensíveis, com limites de deteção tipicamente dez a cem vezes melhores.^{[62], [63], [64]}

Os fluidos biológicos contêm aminoácidos, lípidos, péptidos, ácidos nucleicos, proteínas, iões orgânicos e água. Os mais usualmente utilizados nos estudos metabolómicos são o

sangue e a urina.^[65] A utilização da urina apresenta vantagens, comparativamente ao sangue, uma vez que a sua colheita é pouco invasiva, o que permite ao investigador obter amostras de forma mais fácil para análise. Além disso, apresenta baixa concentração de proteínas e elevado número de metabolitos, pelo que facilita a preparação das amostras a utilizar. No entanto, apresenta algumas desvantagens na sua utilização pela variabilidade elevada da sua composição, uma vez que varia significativamente entre indivíduos e, também, apresenta variabilidade intra-individual ao longo do tempo, dificultando uma análise consistente. Apresenta também complexidade na análise pela presença de variados compostos indesejáveis para uma melhor especificidade de amostra.^[66]

1.2.2. Estudos metabólicos e biomarcadores para a doença de Parkinson

Existe uma grande dificuldade no diagnóstico da DP, uma vez que o mesmo só é realmente concluído *post-mortem*, e, por isso, este continua a ser um enorme desafio. Os sintomas motores só são identificados em estadios mais avançados da doença, quando a perda de neurónios dopaminérgicos é já substancial, pelo que é urgente encontrar biomarcadores fiáveis para identificação da doença em fases iniciais.

Vários biomarcadores têm sido identificados como promissores para o diagnóstico e monitorização da progressão da DP. Alterações na α -sinucleína, diretamente ligada ao metabolismo dopaminérgico, lípidos relacionados com mecanismos de stress oxidativo no cérebro ou mesmo a quantificação de ácido úrico no sangue têm sido descritos como possíveis biomarcadores da doença.^[67] Outro exemplo é descrito num estudo de Hatano *et.al.* no qual se observou uma diminuição dos níveis de triptofano, cafeína e seus metabolitos bilirrubina e ergotina em doentes com DP, através do uso de amostras de soro, por espetrometria de massa.^[68]

Outro estudo revelou diferenças nos lípidos entre doentes de Parkinson com diferentes terapêuticas e, segundo Carrillo *et.al.*, existem alterações dos lípidos plasmáticos em todos os grupos analisados, o que sugere alterações desde os estadios iniciais da doença. Estas alterações lipídicas estão ligadas a processos como a neuroinflamação, a disfunção mitocondrial e o metabolismo energético, processos centrais na patogénese da DP. Ainda de acordo com Carrillo *et.al.*, diversas desregulações nas vias de biossíntese de alguns aminoácidos foram identificadas, através de espetrometria de massa, por alterações que refletem disfunções metabólicas e bioquímicas, envolvidos na fisiopatologia da doença

[69] O estudo de *Kumari et.al.* analisou amostras de urina por RMN e concluíram que seis metabolitos (isoleucina, ornitonina, tirosina, succinato, butirato e fenilalanina) apresentaram concentrações aumentadas no contexto da [70]. Ainda noutro estudo, de *Mallet et.al.*, foram observadas desregulações semelhantes em amostras de soro de modelos animais, por RMN, os quais mimetizaram 3 estadios diferentes da DP. Algumas destas desregulações metabólicas manifestaram-se antes de sintomas motores, o que pode ser indicativo de biomarcadores para estadios iniciais da doença.[71]

Assim, este trabalho teve como principal foco a investigação de novos biomarcadores para a DP e a identificação de metabolitos em amostras de urina por RMN, com o propósito de antecipar o diagnóstico e assim permitir traçar um perfil metabólico desta doença, acompanhando o desenvolvimento desta área a par dos estudos acima mencionados.

2. Objetivos

Este trabalho resulta da ausência de biomarcadores capazes de diagnosticar a doença de Parkinson e/ou acompanhar a evolução da mesma. Assim, o principal objetivo deste trabalho de investigação foi detetar e quantificar, através da técnica de RMN, metabolitos presentes em amostras de urina de doentes institucionalizados em ERPI's da Beira Interior. Pretende-se traçar um perfil metabólico característico da DP, que se traduza numa ferramenta de melhoria do diagnóstico precoce. Deste modo, este estudo teve os seguintes objetivos:

1. Recolher os dados pessoais e clínicos relevantes de cada participante, incluindo sexo, idade, pressão arterial sistólica, peso, altura, patologias e medicação instituída;
2. Determinar o perfil metabólico da urina de cada participante através de RMN;
3. Identificar e quantificar os metabolitos presentes em cada amostra de urina;
4. Analisar e comparar os perfis metabólicos dos idosos pertencentes ao grupo controlo e grupo DP;
5. Analisar a concentração de determinados metabolitos e a presença de DP.

3. Materiais e Métodos

3.1. Seleção das amostras (critérios de inclusão e exclusão)

Este estudo observacional analítico foi conduzido numa coorte de 442 idosos residentes em Estruturas Residenciais para Idosos (ERPIS) localizadas nos concelhos da Covilhã, Fundão e Belmonte. A recolha de informação, a obtenção de amostras e a análise de dados seguiram protocolos previamente aprovados pela Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior, no âmbito do projeto *Interdisciplinary challenges On Neurodegeneration* (ICON). Os dados pessoais (género, idade, peso e altura) e clínicos (patologias e esquemas terapêuticos) foram obtidos através da consulta dos processos clínicos individuais.

A fase inicial do trabalho de investigação consistiu na elaboração da base de dados onde constam todas as informações recolhidas. Da coorte inicial, foram selecionados trinta idosos ($n=30$), posteriormente classificados em dois grupos: um grupo controlo ($n=18$) e um grupo de estudo, doravante designado por grupo PKNS ($n=12$). A seleção dos participantes baseou-se na aplicação de critérios de inclusão e exclusão, sendo que, para ambos os grupos, os indivíduos deveriam cumprir os seguintes requisitos:

- Ter 65 ou mais anos de idade;
- Ter lido, compreendido e assinado o consentimento informado, conforme os documentos aprovados pela Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior no âmbito do projeto ICON;
- Ausência de diagnóstico de outras patologias neurodegenerativas ou condições que afetem o sistema nervoso central (SNC), bem como ausência de tratamento farmacológico para essas condições;
- Ausência de anomalias cerebrais resultantes de trauma, infeção ou malformações congénitas;
- Ausência de diagnóstico de distúrbios psiquiátricos e de farmacoterapia agressiva para o tratamento dos mesmos, incluindo neurolépticos e antiepiléticos;
- Ausência de diagnóstico de neoplasia ou cancro ativo ou recidivante;
- Ausência de diagnóstico de doença renal aguda ou crónica;

Na fase posterior, os indivíduos que satisfizeram os critérios gerais de inclusão foram distribuídos pelos dois grupos acima referidos, com base em critérios adicionais de inclusão e exclusão, além dos já estabelecidos para a seleção geral:

- Grupo controlo: Ausência de diagnóstico de Doença de Parkinson e/ou de farmacoterapia para tratamento da mesma.
- Grupo PKSN: Diagnóstico de DP e/ou realização de farmacoterapia para a doença.

3.2. Colheita e processamento de amostras

As amostras de urina utilizadas no trabalho de investigação foram recolhidas por investigadores do projeto ICON. Nas ERPI's, foi colhida a primeira urina da manhã (sem rejeição do jato inicial), após jejum de pelo menos 8 horas. A colheita foi realizada em copos coletores de urina estéreis, sendo as amostras posteriormente refrigeradas entre 4-8°C. A hora da colheita foi registada e as amostras foram transportadas para o laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (CICS-UBI). As amostras foram distribuídas em alíquotas de 1,3 mL, por 4 viais de 2mL (4 viais por amostra de urina). Seguidamente, foram centrifugadas a 4000 rpm, durante 20 min, a 4°C. Recolheu-se de cada vial 1ml de sobrenadante, que foi posteriormente armazenado num criotubo de 1,5mL. Para finalizar, todas as amostras foram armazenadas a -20°C.

3.3. Preparação de amostras e equipamentos para estudo metabolómico por RMN

A preparação das amostras e aquisição dos espectros de RMN foi efetuada durante vários dias, no período entre o dia 13 de julho de 2022 e 6 de abril de 2023. Durante este período, iniciou-se a preparação e aquisição de todas as amostras do grupo de controlo e, posteriormente, as amostras do grupo PKNS.

Cada dia de aquisição de dados iniciava-se por efetuar a calibração do espectrómetro de RMN, processo com duração de uma a duas horas. Terminada a calibração, procedia-se à preparação das amostras. Estas eram descongeladas à temperatura ambiente durante 20 a 30 minutos e passado este período, efetuava-se um *quick spin* para as homogeneizar. De seguida, as alíquotas eram centrifugadas a 8000 rpm, 4°C, durante 5 min e 630 µL de sobrenadante eram recolhidos para um novo *ependorf* de 1,5mL, ao qual se adicionavam 70 µL de tampão fosfato (1,5M KH₂PO₂/ 0,1% NaN₃ em D₂O +0,1%

TSP) previamente preparado, seguido de novo *quick spin*. Após ser efetuada uma nova centrifugação, nas mesmas condições referidas anteriormente, realizava-se a transferência de 600 µL para tubos de RMN de 5mm de diâmetro.

A preparação da solução tampão foi feita com base nos “*standard operating procedures*” definidos pela BRUKER®, para estudos metabolômicos por RMN, em amostras de urina. Para um volume de 10 mL, foram preparadas duas soluções. Para solução A pesou-se 2,062 g de KH₂PO₄ e dissolveu-se em 5 mL D₂O. Para a solução B pesou-se 10 mg de TSP e 10 mg de NaN₃ e dissolveu-se num 1 mL D₂O. Misturaram-se as duas soluções com recurso ao sonicador e acertou-se o pH a 7 com KOD (1 M) ou DCL (1M), conforme necessário. Seguidamente, transferiu-se a solução final para um balão volumétrico de 10 mL e ajustou-se o volume com D₂O. Por fim, a solução foi armazenada a 4°C, tendo validade de 30 dias.

3.4. Aquisição e processamento dos dados por RMN

Após a otimização diária inicial, os espectros de RMN eram adquiridos num espectrómetro BRUKER® AVANCE III 600 MHz, equipado com uma criosonda de ressonância quádrupla e um sistema automatizado de inserção, ejeção e troca de amostras.

Para cada amostra de urina, foi realizada uma sequência de pulso unidimensional (1D) NOESY (do inglês *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*), empregada para a identificação e quantificação dos metabolitos. A aquisição dos espectros foi efetuada a 300K, com 32 scans, 98 304 pontos, uma largura espectral de 200 286 ppm, um tempo de retenção de 2,7 segundos, um tempo de relaxamento de 4 segundos e um tempo de mistura de 100 ms. A região correspondente ao pico da água foi suprimida.

Os espectros de RMN foram automaticamente faseados, corrigidos na linha de base e referenciados ao composto padrão interno TSP (0 ppm), utilizando o software TopSpin 3.1 (Bruker®). Adicionalmente, foram adquiridos espectros bidimensionais (2D), incluindo ¹H-¹H J-RES (do inglês *J-Resolved*), HSQC (do inglês *Heteronuclear Single Quantum Coherence* e HMBC (do inglês *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*), com o objetivo de auxiliar na identificação dos metabolitos.

3.5. Identificação e quantificação dos metabolitos

A atribuição dos picos espectrais e a identificação dos metabolitos foram efetuadas através da correspondência do desvio químico (ppm) e da multiplicidade dos picos, com informações da literatura e da *Human Metabolome Database*.

A quantificação foi feita utilizando o software estatístico R Program[®], no qual os dados obtidos foram inseridos e processados através de um *script* desenvolvido pelo grupo de investigação. A quantificação dos metabolitos foi realizada nos espectros unidimensionais, enquanto que para a identificação foram utilizados os espectros uni e bidimensionais.

Para a quantificação, inicialmente, os dados foram normalizados através da Normalização de Quociente Probabilístico (PQN). De seguida, os picos foram integrados separadamente em sinais metabólicos bem definidos. O sinal do padrão interno TSP e dos metabolitos foram integrados e normalizados de acordo com o respetivo número de prótons, sendo a quantificação realizada com base na concentração do padrão interno. Para esse efeito, foi utilizada a seguinte fórmula:

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

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

3.6. Análise Estatística

Após o cálculo das concentrações de cada metabolito e da deteção e exclusão de *outliers*, procedeu-se à análise estatística de resultados, utilizando o *software* IBM SPSS *Statistics*[®] 28.

A caracterização dos grupos foi realizada através do Teste exato de Fisher (TEF), aplicado para analisar a correlação entre variáveis nominais dicotómicas. Para averiguar a distribuição dos dados recorreu-se ao teste de Levene. Para avaliar a existência de diferenças significativas nas concentrações dos metabolitos entre os diferentes grupos de estudo, utilizou-se o teste T de Student (TTS) e o teste de Mann-Whitney, dependendo se os dados seguiam ou não distribuição normal. Foram considerados estatisticamente significativos os testes com *P-value* $\leq 0,05$.

Para validar os resultados e avaliar o poder discriminativo das diferenças observadas nas concentrações dos metabolitos, foi realizada uma Análise da Característica de Operação do Recetor (AUROC).

4. Resultados

4.1. Dados gerais

Na caracterização dos dados pessoais foram encontradas diferenças significativas entre o grupo controlo e o grupo PKNS em relação à idade ($P=0,015$), sendo que a média de idades no grupo PKNS é superior à média de idades do grupo controlo (Tabela 3). Nos restantes parâmetros não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo controlo e o grupo PKNS (Tabela 3).

Tabela 3 - Caracterização dos dados pessoais do grupo controlo e do grupo PKNS. IMC = Índice de Massa Corporal. O Teste Exato de Fischer (TEF) foi utilizado para analisar as variáveis nominais dicotómicas e as variáveis contínuas foram analisadas segundo o Teste T de Student (TTS). * $P<0.05$

Dados pessoais e parâmetros bioquímicos	Grupo Controlo	Grupo PKNS	P-value	Teste estatístico
Número	18	12	-	-
Idade (anos)	76.83±7.90	84.25±9.68	0.015 *	TTS
Sexo feminino	38.9%	66.7%	0.132	TEF
PAS (mmHg)	124.23±15.25	121.73±13.80	0.340	TTS
PAD (mmHg)	66.85±8.90	68.27±13.27	0.378	TTS
IMC	26.54±6.12	27.18±4.55	0.411	TTS

4.2. Comorbilidades

Em relação à proporção de doenças cardiovasculares, metabólicas, respiratórias e ósseas não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo controlo e o grupo PKNS (Tabela 4).

Tabela 4 – Percentagens de idosos com as respetivas comorbilidades no grupo controlo e grupo PKNS. Significância estatística analisada pelo teste TEF.

Comorbilidades (%)	Grupo Controlo	Grupo PKNS	P-value
Doenças Cardiovasculares			
Hipertensão Arterial	72.2	75.0	0.604
Arritmia sem Fibrilação Auricular	11.1	25.0	0.304
Enfarte Agudo do Miocárdio	5.6	0.0	0.600
Angina de Peito	11.1	0.0	0.352
Insuficiência Cardíaca Congestiva	16.7	25.0	0.455
Doença Vascular periférica	5.6	8.3	0.648
Doenças Metabólicas			
Dislipidemia	38.9	33.3	0.534
Diabetes	38.9	33.3	0.534
Hipotiroidismo	11.1	0.0	0.352
Doenças Respiratórias			
Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica	5.6	0.0	0.600
Asma	11.1	0.0	0.352
Doenças Ósseas			
Osteoporose	22.2	16.7	0.545
Osteoartrose	16.7	16.7	0.696

4.3. Terapêutica utilizada

Em relação às terapêuticas instituídas foram encontradas diferenças significativas entre o grupo controlo e o grupo PKNS nas tomas de dopamina e derivados ($P < 0,001$), antiepiléticos ($P = 0,018$), antipsicóticos ($P = 0,009$), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) ($P < 0,001$) e diuréticos da ansa ($P < 0,001$) (Tabela 5 e Figura 1).

Tabela 5 – Dados referentes à percentagem de idosos dos grupos controlo e PKNS que utilizam os medicamentos dos grupos farmacológicos descritos. Significância estatística analisada pelo Teste Exato de Fischer (TEF). * P<0.05.

Tratamento	Grupo Controlo	Grupo PKNS	P-value
Terapêutica para doenças do sistema nervoso central (%)			
Dopamina e derivados	0.0	83.3	<0.001*
Inibidores de acetilcolinesterase	0.0	8.3	0.400
Inibidores da MAO	0.0	8.3	0.400
Antagonistas dos recetores de NMDA	0.0	25.0	0.540
Antiepiléticos	0.0	33.3	0.018*
Antipsicóticos	11.1	58.3	0.009*
Antidemenciais	5.6	16.7	0.347
Antidepressivos	44.4	75.0	0.100
Ansiolíticos não BZD	5.6	8.3	0.648
Terapêutica para doenças cardiovasculares			
IECAs	0.0	83.3	<0.001*
Antagonistas dos recetores de angiotensina	38.9	58.3	0.251
Bloqueadores dos canais de cálcio	33.3	8.3	0.125
Antagonistas beta-adrenérgicos	27.8	25.0	0.604
Diuréticos poupadores de potássio	0.0	10.0	0.054
Diuréticos da ansa	0.0	83.3	<0.001*
Diuréticos tiazídicos	11.1	16.7	0.531
Antianginosos	5.6	8.3	0.648
Anticoagulantes	50.0	66.7	0.301
Venotropicos	11.1	16.7	0.531
Terapêutica para doenças metabólicas			
Inibidores da dipeptidilpeptidase 4	27.8	16.7	0.403
Biguanidas	16.7	33.3	0.266
Sulfoniureias	16.7	0.0	0.201
Insulinas	11.1	8.3	0.653
Estatinas	44.4	25.0	0.245
Terapêutica para distúrbios gástricos			
Antiácidos	5.6	0.0	0.600
Laxantes	11.1	8.3	0.653

Inibidores da Bomba de Protões	55.6	75.0	0.245
Terapêutica para perturbações hematológicas			
Compostos de ferro	5.6	8.3	0.648
Análogos da vitamina B12	5.6	8.3	0.648
Terapêutica para inflamação e dor			
Anti-inflamatórios não esteroides	22.2	8.3	0.318
Corticosteroides e glucocorticoides	11.1	0.0	0.352
Analgésicos opiáceos	5.6	25.0	0.153
Tratamento de gota	11.1	33.3	0.153
Terapêutica para doenças respiratórias			
Broncodilatadores	16.7	16.7	0.696

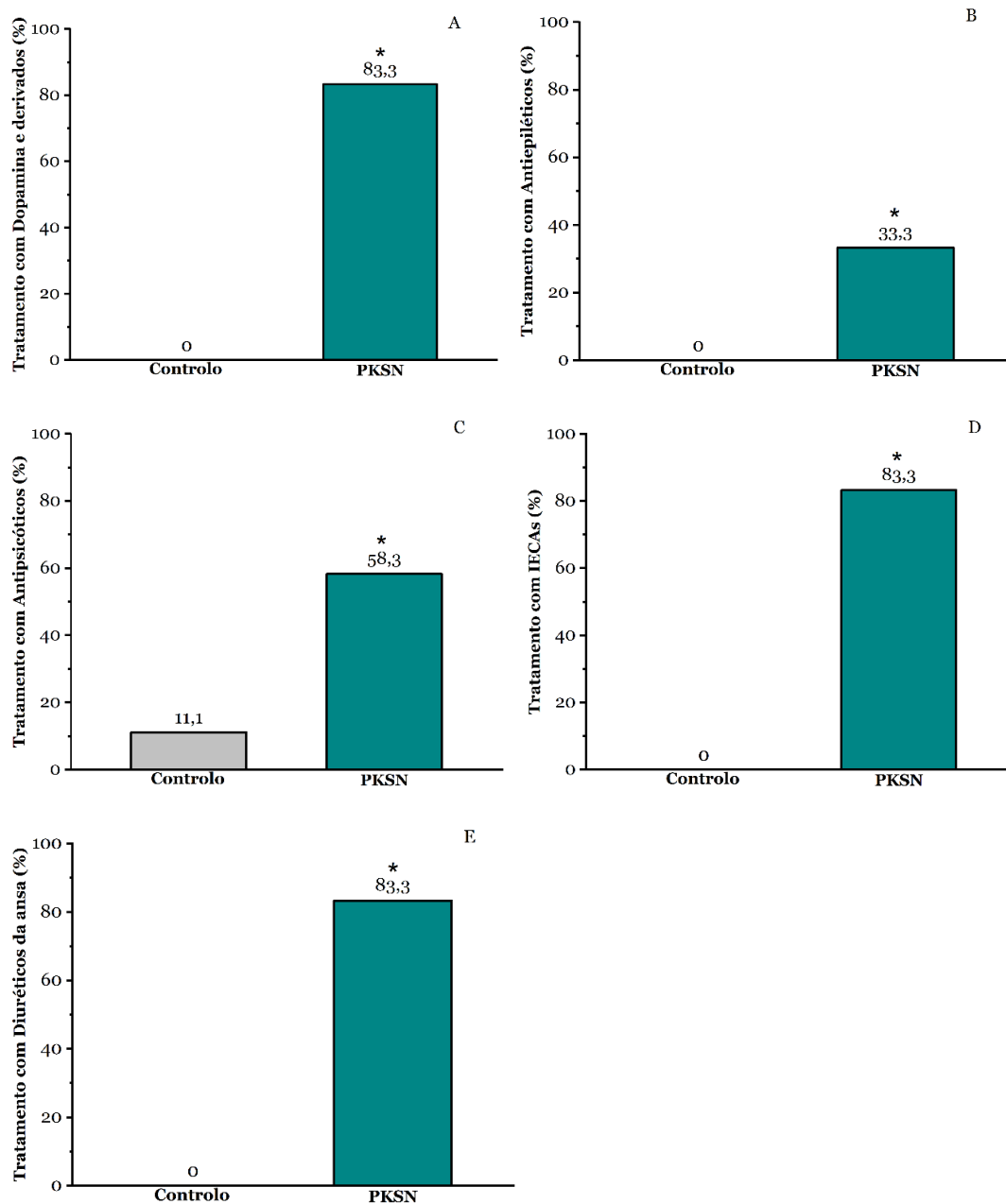


Fig. 1 - Percentagem de indivíduos a tomar dopamina e derivados (A), antiepiléticos (B), antipsicóticos (C), inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) (D) e diuréticos de ansa (E). As barras representam a percentagem de indivíduos com o respetivo tratamento. A análise estatística foi feita recorrendo ao Teste Exato de Fischer. *P<0.05.

4.4. Identificação dos metabolitos

Para a identificação dos metabolitos presentes nas amostras de urina, foi feita uma *pool* de 5 amostras pertencentes a cada um dos grupos de estudo. Depois da aquisição das sequências de pulso, foram identificados 44 metabolitos (Figura 2), com as respectivas multiplicidades e desvios químicos presentes no Anexo II.

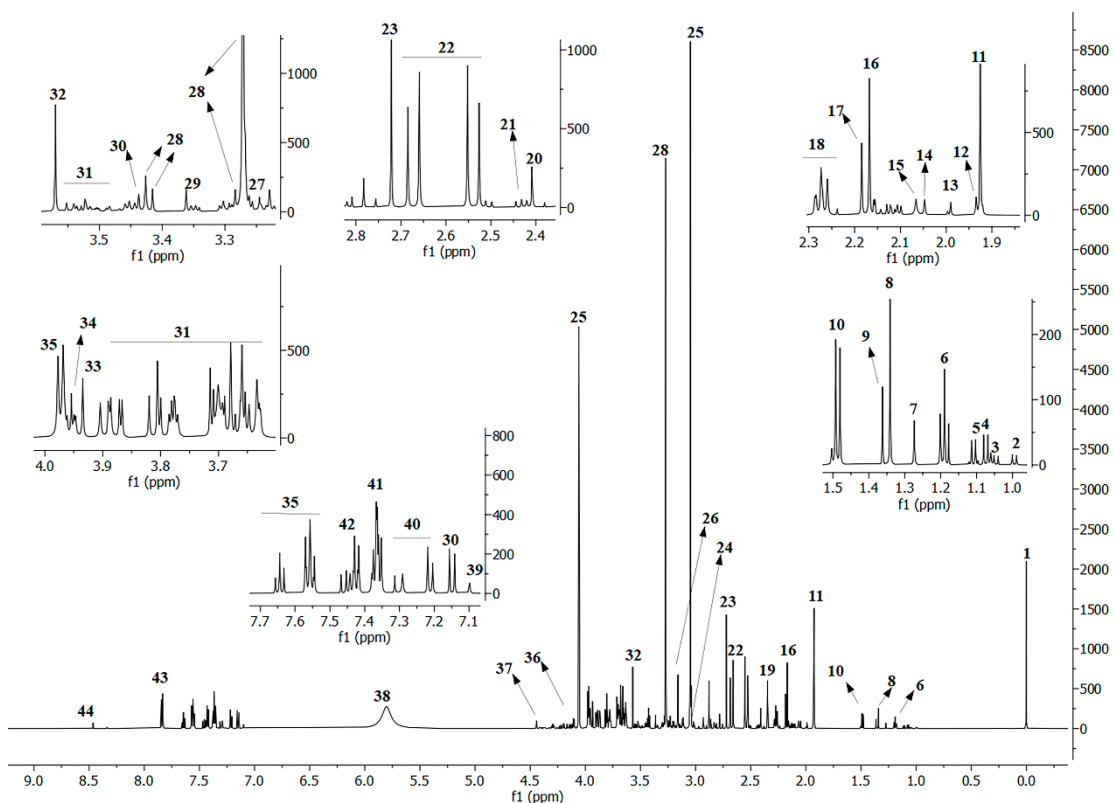


Figura 2. - Espectro 1D-NOESY obtido da pool das amostras e identificação dos metabolitos presentes. 1- TSP; 2- Isoleucina; 3- Valina; 4- Ácido Isobutírico; 5- Ácido Metilsucínico; 6- Etanol; 7- Ácid-3-hidroxi-isovalérico; 8- Treonina; 9- Ácido 2-alfa-hidroxi-isobutirico (2-HIBA); 10- Alanina; 11- Lisina;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

4.5. Análise da concentração dos metabolitos

Relativamente à análise estatística das concentrações absolutas dos metabolitos presentes nas amostras de urina, encontraram-se diferenças significativas entre o grupo controlo e o grupo PKNS em cinco metabolitos, nomeadamente, ácido 2-alfa-hidroxi-isobutirico (2-HIBA) (P=0.011), alanina (P=0.047), citrato (P=0.047), Nudifloramida (P=0.026) e Ácido-N-acetil-neuraminico (P=0.039) (Tabela 6 e Figura 3). Os metabolitos alanina, citrato e ácido N-acetilneuraminico apresentam concentrações diminuídas no grupo PKNS comparativamente ao grupo controlo. Os metabolitos nudifloramida e ácido 2-HIBA apresentam níveis aumentados, no grupo com PKNS, quando comparados com o grupo de controlo. A tabela completa da média de concentrações encontra-se no anexo III.

Tabela 6 - Médias das concentrações dos metabolitos nos quais se verificaram diferenças significativas entre o grupo controlo e o grupo PKNS. A significância estatística foi obtida através do Teste T de Student (TTS). * P<0.05.

Metabolito	Grupo Controlo	Grupo PKNS	P-value
2-HIBA	0.453 ± 0.255	0.75 ± 0.37	0.011*
Alanina	2.16 ± 1.38	1.40 ± 0.75	0.047*
Citrato	30.47 ± 23.06	17.44 ± 14.65	0.047*
Nudifloramida	0.31 ± 0.21	0.50 ± 0.26	0.026*
Ácido-N-acetil-neuraminico	3.22 ± 2.92	1.59 ± 1.21	0.039*

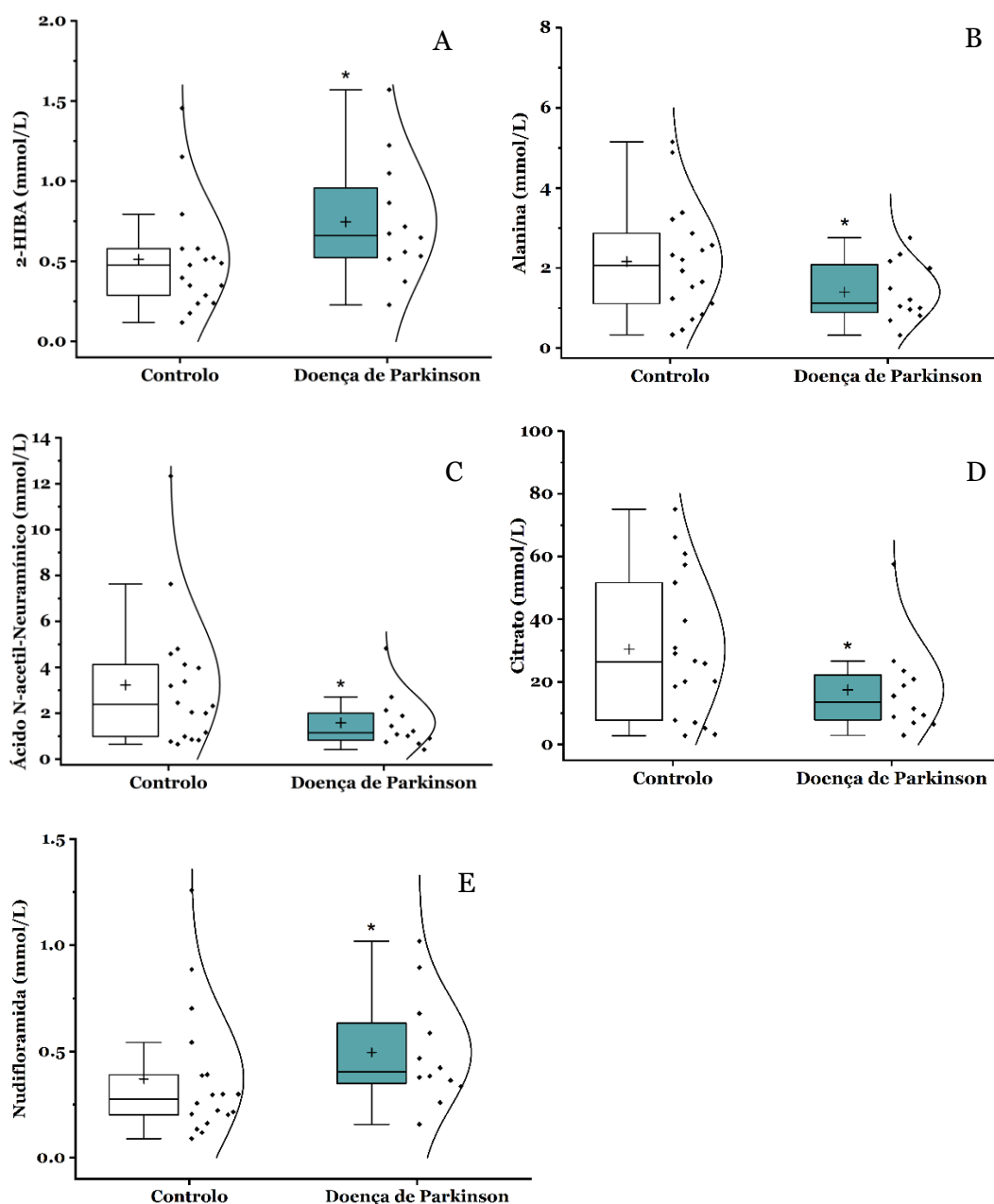


Figura 3 - Gráficos de bigodes-dispersão-meio violino da comparação das médias de concentração do 2-HIBA (A), Alanina (B); Ácido-N-acetil-neuramínico (C); Citrato (D) e Nudifloramida (E) entre o grupo controle e o grupo PKS. As significâncias estatísticas foram obtidas através do Teste T de Student. *P<0.05

Os metabolitos apresentados demonstraram um bom poder discriminativo positivo de DP, na AUROC (Figura 4). Dos 5 metabolitos que apresentaram diferenças significativas, todos apresentaram uma boa curva ROC, sendo que o 2-HIBA tem AUC=0.783 e P-value=0,002, a alanina AUC=0.721 e P-value=0.035, o Ácido-N-acetil-

neuramínico AUC=0.766 e P-value=0.006, o Citrato AUC=0.766 e P-value=0.006 e a Nudifloramida AUC=0.822 e P-value <0.001. A figura 4 representa a curva ROC dos metabolitos com diferenças significativas entre o grupo controlo e o grupo PKNS.

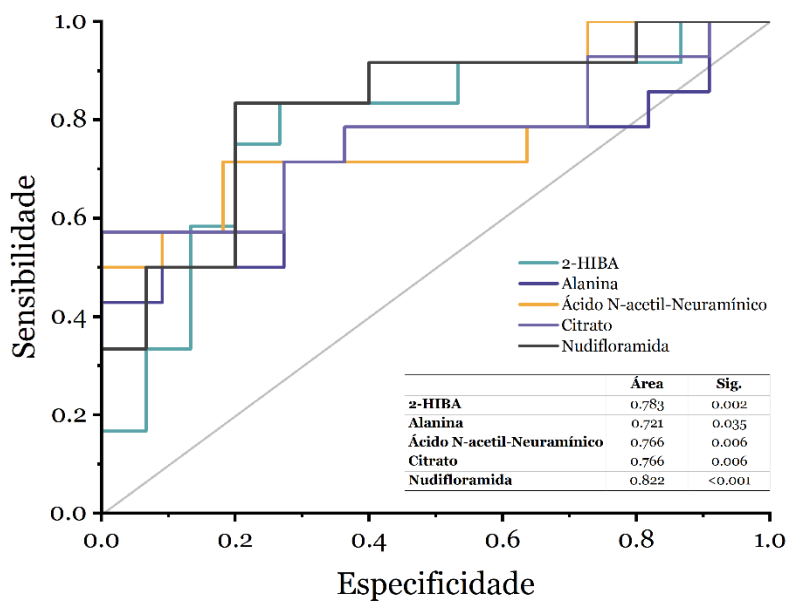


Figura 4 - Análise da área a baixo da curva ROC dos metabolitos 2-HIBA, Alanina, Ácido-N-acetil-neuramínico, Citrato e Nudifloramida.

5. Discussão

Este trabalho teve como objetivo principal avaliar diferenças significativas nos metabolitos com possível associação à DP. Utilizou-se a ressonância magnética nuclear para efetuar o estudo das alterações destes metabolitos, em urina, através da análise de amostras de indivíduos idosos institucionalizados em estruturas residenciais da Beira Interior, num grupo de estudo com a patologia de DP (PKNS; $n=12$) e sem patologia (Controlo; $n=18$). Foram também analisados outros dados, relativos à idade, género, comorbilidades e terapêutica utilizada pelos dois grupos do estudo.

Em relação à idade e género, apenas foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação à idade. A média de idades no grupo PKNS (84.25 ± 9.68) é superior à média de idades do grupo controlo (76.83 ± 7.90). Esta diferença na idade era expectável uma vez que este é um dos fatores de risco descritos para a doença. Seria também expectável que existissem diferenças significativas em relação ao género, uma vez que o sexo masculino é mais propenso à DP, mas o mesmo não se verificou. Quanto aos parâmetros clínicos PAS, PAD e IMC não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa. Uma vez que os idosos se encontram institucionalizados, é expectável que comorbilidades como a hipertensão arterial estejam a ser tratadas, pelo que os valores estão controlados nos dois grupos de estudo. Da mesma forma, a alimentação dos idosos também é controlada e regulada por nutricionistas e, por isso, não se verificaram diferenças no IMC entre os dois grupos em estudo.

Em relação às comorbilidades apresentadas pelos grupos de estudo, não foram encontradas diferenças significativas na prevalência das mesmas, o que reforça a importância das diferenças nas concentrações de metabolitos para a DP. Relativamente às terapêuticas utilizadas pelos idosos, encontraram-se diferenças significativas na utilização de dopamina e derivados, no tratamento com antiepiléticos, no uso de antipsicóticos, utilização de IECAs e no tratamento com diuréticos da ansa. Em relação à dopamina e derivados este resultado é expectável pois é o tratamento de primeira linha na DP, pelo que se verificou ter uma percentagem maior no grupo PKNS. Em relação aos antiepiléticos e antipsicóticos, uma percentagem mais elevada no grupo PKNS pode dever-se ao facto de alguns fármacos destas classes serem utilizados como tratamento de sintomas não motores na DP.

A maior utilização de IECAs e diuréticos de ansa, nos doentes do grupo PKNS em relação aos doentes do grupo controlo, reflete as principais classes farmacológicas usadas para

tratamento da hipertensão em idosos com DP. Por apresentarem melhor perfil de segurança para estes doentes, uma vez que não agravam a hipotensão ortostática, um sintoma disautonómico presente em doentes com DP.

Já em relação aos metabolitos encontrados nas amostras de urina, foram identificadas diferenças estatisticamente significativas em cinco, dos quarenta e quatro metabolitos analisados entre os grupos do estudo. Verificou-se uma diminuição na concentração em três dos cinco metabolitos (ácido n-acetilneuraminico, alanina e citrato) e um aumento na concentração nos dois restantes (nudifloramida, ácido 2-alfa-hidroxi-isobutirico), no grupo PKNS.

O ácido n-acetilneuraminico ou ácido siálico, desempenha funções na resposta imune e modulação da neuroinflamação. Este metabolito inibe a ativação da microglia, que liberta citocinas pró-inflamatórias (IL-11 β e TNF- α), o que promove a degeneração dos neurónios dopaminérgicos. Além disso, também está presente nos gangliosídeos (glicolípidos presentes na membrana celular dos neurónios) que estabilizam a membrana celular e contribuem para a redução da formação de agregados da α -sinucleína. O expectável seria que a sua concentração estivesse diminuída, uma vez que a presença de agregados de α -sinucleína e a ativação descontrolada da microglia são característicos de DP, tal como se verificou^{[72][73]}. A análise da curva ROC (AUC=0.766; P-value=0.006, QMQ=0.58), revela boa capacidade discriminativa entre os resultados obtidos para o grupo controlo em relação ao grupo PKNS, suportando os dados apresentados.

A alanina é um aminoácido essencial e determinante no processo metabólico energético das células. Este metabolito desempenha funções essenciais na glicogénese e na produção do piruvato, que permite a produção de ATP no ciclo de *Krebs*. Assim, uma redução dos níveis de alanina pode conduzir ao défice energético nos neurónios dopaminérgicos. A redução de energia agrava a disfunção mitocondrial, quer por deficiência na cadeia transportadora de eletrões, quer pela acumulação de radicais livres, aumentando o *stress* oxidativo e a morte neuronal.^[74] Tal como se verificou, era, portanto, expectável que as concentrações de alanina estivessem diminuídas. Os resultados são suportados pela boa capacidade discriminativa entre os dois grupos do estudo, avaliada pela análise da curva ROC (AUC=0.721; P-value=0.035 QMQ=0.52),

O citrato é também um importante substrato no metabolismo energético das células, desempenhando um papel fundamental no ciclo de *Krebs*, através da produção de NADH

e FADH₂, essenciais para a fosforilação oxidativa e para a produção de ATP. Além do seu papel na mitocôndria, também constitui um precursor da síntese de neurotransmissores (glutamato e acetilcolina). uma diminuição nos níveis de citrato pode sugerir uma disfunção mitocondrial por comprometimento do ciclo de *Krebs* e levando a um incorreto funcionamento dos neurónios dopaminérgicos^{[75][76]}. Neste sentido, é plausível que os níveis de citrato se encontrem diminuídos no grupo PKNS em relação ao grupo controlo, o que se verificou e, após análise da curva ROC (AUC=0.766; P-value=0.006; OMQ =0.58), que se identificou um bom poder discriminativo para os dois grupos.

A nudifloramida é um dos produtos finais da degradação do dinucleotídeo nicotinamida-adenina (NAD). São observadas concentrações séricas aumentadas de 2PY em doentes com insuficiência renal crónica (IRC), o que, juntamente com a deterioração da função renal e das suas propriedades tóxicas (inibição significativa da PARP-1), sugere que a 2PY é uma toxina urémica. Foi demonstrado que a acumulação de nudifloramida possui propriedades tóxicas. Os níveis de NAD⁺ diminuem com a idade, o que pode ocorrer através do aumento da degradação, e têm sido associados ao declínio cognitivo.^[77]

Assim, neste contexto, parece que se os níveis de NAD⁺ decrescem com o envelhecimento, os níveis de um dos seus metabólitos, a nudifloramida, aumentem, e estes níveis podem aumentar com existência da DP. Os níveis aumentados de nudifloramida no grupo PKNS podem indicar que existe uma maior degradação de NAD⁺ na DP. A análise da curva ROC (AUC=0.822; P-value<0.001, QMQ=0.66), mostrou um bom poder discriminativa entre os grupos de estudo, o que suporta os dados obtidos.

O 2-HIBA é um metabolito de ácido gordo derivado de microrganismos e é encontrado no trato digestivo, urina e soro. Está intimamente associado ao metabolismo e à algumas doenças, particularmente aos distúrbios metabólicos e à diabetes. Estudos recentes sugerem que o 2-HIBA pode estar envolvido no metabolismo dos lípidos e ácidos gordos, retarda o processo de envelhecimento e estimula a resposta ao stress. Também foi descrito que a concentração de 2-HIBA na urina pode servir como biomarcador para avaliar o estado metabólico e diagnosticar doenças relacionadas.^[78]

Os níveis de 2-HIBA estão elevados nos doentes com PD, o que sugere que o seu aumento pode tratar-se de uma resposta para retardar a doença ou como resposta ao stress provocado pela DP. Identificou-se uma boa capacidade discriminativa entre o grupo

controlo e o grupo PKNS, suportado pela análise da curva ROC (AUC=0.783; P-value=0.002; OMQ = 0.60).

6. Conclusão

A DP é a segunda doença neurodegenerativa com maior prevalência em todo o mundo, heterogénea e multifatorial com o diagnóstico apenas clínico. Assim, é de extrema importância a investigação de novos biomarcadores para o diagnóstico, de forma a iniciar o tratamento o mais precocemente possível para retardar a progressão da doença. Neste sentido, a metabolómica tem sido fundamental na pesquisa destes biomarcadores.

Neste trabalho identificamos cinco possíveis biomarcadores para a DP, a alanina, o citrato, a nudifloramida, o 2-HIBA e o ácido N-acetilneuramínico. De acordo com a análise das curvas ROC de cada metabolito, todos estes apresentam um bom poder discriminativo para a DP. Deste modo, podemos concluir que estes são um bom ponto de partida para novos estudos de biomarcadores para a DP. No entanto, é de salientar a necessidade de desenvolver estudos semelhantes em coortes maiores, com participantes provenientes do meio hospitalar e de outros contextos da comunidade. Seria também interessante analisar, num estudo longitudinal, a evolução das concentrações destes metabolitos com a progressão da doença.

7. Referências Bibliográficas

- [1] Tong J. The pathogenesis and treatment of Parkinson's disease. *Theoretical and Natural Science* 2024;47:15–9. <https://doi.org/10.54254/2753-8818/47/2024PJ0101>.
- [2] Delenclos M, Jones DR, McLean PJ, Uitti RJ. Biomarkers in Parkinson's disease: Advances and strategies. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22:S106. <https://doi.org/10.1016/J.PARKRELDIS.2015.09.048>.
- [3] Brigas HC, Rodrigues AM, Morgadinho A, Gago MF, Simões RM. Living with Parkinson's disease in Portugal: Findings from PRISM study 2024. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2024.107124>.
- [4] View of Parkinson's Disease: Clinical Review and Update n.d. <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/11978/5774> (accessed January 15, 2025).
- [5] Parkinson disease A public health approach n.d.
- [6] Bogers JS, Bloem BR, Den Heijer JM. The Etiology of Parkinson's Disease: New Perspectives from Gene-Environment Interactions. *J Parkinsons Dis* 2023;13:1281–8. <https://doi.org/10.3233/JPD-230250>.
- [7] Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:75–86. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70285-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70285-4).
- [8] Agliardi C, Rosa Guerini F, Arya R, M Ariful Haque AK, Shakya H, Masum Billah M, et al. Parkinson's Disease: Biomarkers for Diagnosis and Disease Progression 2024. <https://doi.org/10.3390/ijms252212379>.
- [9] Kim SG, Hwang JS, George NP, Jang YE, Kwon M, Lee SS, et al. Integrative Metabolome and Proteome Analysis of Cerebrospinal Fluid in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2024;25:11406. <https://doi.org/10.3390/IJMS25211406/S1>.
- [10] El-Mansoury B, El Hiba O, Agnaou M, Jayakumar AR, El Khiat A, Kahim K, et al. Neuropathology of Parkinson's Disease: An Update of the Recent Findings. <https://ServicesIgi-GlobalCom/Resolvedoi/ResolveAspx?Doi=104018/978-1->

- 6684-5156-4Ch006 1AD:82–101. <https://doi.org/10.4018/978-1-6684-5156-4.CH006>.
- [11] Fonseca-Ornelas L, Stricker JMS, Soriano-Cruz S, Weykopf B, Dettmer U, Muratore CR, et al. Parkinson-causing mutations in LRRK2 impair the physiological tetramerization of endogenous α -synuclein in human neurons n.d. <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00380-1>.
- [12] Morris HR, Grazia Spillantini M, Sue CM, Williams-Gray CH. The pathogenesis of Parkinson's disease. *The Lancet* 2024;403:293–304. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01478-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01478-2).
- [13] Vista do MECANISMOS MOLECULARES DA DEGENERAÇÃO NEURONAL NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA n.d. <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/4810/3331> (accessed January 15, 2025).
- [14] Rajan R, Holla V V, Kamble N, Yadav R, Kumar Pal P. Genetic heterogeneity of early onset Parkinson disease: The dilemma of clinico-genetic correlation 2024. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2024.107146>.
- [15] Cristina S, Alves C. Fisiopatologia dos Gânglios da Base na Doença de Parkinson 2012.
- [16] Zavera NB, Farmacêuticas C. Uso da metabolômica como ferramenta de diagnóstico na doença de Parkinson Experiência profissionalizante na vertente de Investigação e Farmácia Comunitária Relatório para obtenção do Grau de Mestre em n.d.
- [17] Aguilar-Rivera M, Gatica RI, Azócar V, Buc D, Fuentealba-Evans JA. Electrophysiological Characterization of Dopaminergic Neurons of the Rat Substantia Nigra Compacta. *Neuromethods* 2023;193:121–46. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2799-0_6.
- [18] Eisenhofer G, Reichmann H. Dopaminergic Neurotransmission. *Primer on the Autonomic Nervous System* 2012:63–5. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386525-0.00012-3>.

- [19] Ayano G. Dopamine: Receptors, Functions, Synthesis, Pathways, Locations and Mental Disorders: Review of Literatures 2016. <https://doi.org/10.4172/2471-271X.1000120>.
- [20] Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a009621. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A009621>.
- [21] De Sousa AA, Braga SA, Sobrinho HM da R. Neuroinflamação na doença de Parkinson. *Estudos* 2016;43:79. <https://doi.org/10.18224/EST.V43I1.5188>.
- [22] Viridi G. Protein aggregation and calcium dysregulation are the earliest hallmarks of familial Parkinson's disease in human midbrain dopaminergic neurons n.d. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.7138359>.
- [23] Sivanesan S, Chang E, Howell MD, Rajadas J. Amyloid protein aggregates: new clients for mitochondrial energy production in the brain? *FEBS J* 2020;287:3386–95. <https://doi.org/10.1111/FEBS.15225>.
- [24] Lee Mosley R, Benner EJ, Kadiu I, Thomas M, Boska MD, Hasan K, et al. Neuroinflammation, Oxidative Stress and the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Clin Neurosci Res* 2006;6:261–81.
- [25] De Sousa AA, Braga SA, Sobrinho HM da R. Neuroinflamação na doença de Parkinson. *Estudos* 2016;43:79. <https://doi.org/10.18224/EST.V43I1.5188>.
- [26] Kaur K, Gill JS, Bansal PK, Deshmukh R. Neuroinflammation - A major cause for striatal dopaminergic degeneration in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2017;381:308–14. <https://doi.org/10.1016/J.JNS.2017.08.3251/ASSET/1117A6F1-DFC8-424E-B5B2-9761E610A5B3/MAIN.ASSETS/GR2.SML>.
- [27] Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology* 1992;42:1328–35. <https://doi.org/10.1212/WNL.42.7.1328>.
- [28] Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol* 2016;15:1257–72. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7).

- [29] Rajan S, Kaas B. Parkinson's Disease: Risk Factor Modification and Prevention. *Semin Neurol* 2022;42:626–38. <https://doi.org/10.1055/S-0042-1758780>.
- [30] Schlesinger I, Schlesinger N. Uric acid in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1653–7. <https://doi.org/10.1002/MDS.22139>.
- [31] Arya R, Haque AKMA, Shakya H, Billah MM, Parvin A, Rahman MM, et al. Parkinson's Disease: Biomarkers for Diagnosis and Disease Progression. *International Journal of Molecular Sciences* 2024, Vol 25, Page 12379 2024;25:12379. <https://doi.org/10.3390/IJMS252212379>.
- [32] Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:75–86. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70285-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70285-4).
- [33] Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2015;30:1591–601. <https://doi.org/10.1002/MDS.26424>.
- [34] Munhoz RP, Tumas V, Luiz Pedroso J, Silveira-Moriyama L, Shulman G. The clinical diagnosis of Parkinson's disease O diagnóstico clínico da doença de Parkinson *View and Review* 1 2024. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777775>.
- [35] Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:368–76. <https://doi.org/10.1136/JNNP.2007.131045>.
- [36] Filho F de L, Faria G de S, Dionísio AC, Oliveira LP, Naia CV, César J, et al. Doença de Parkinson Prodrômica: O que sabemos e o que não sabemos n.d.
- [37] BNP - Doença de Parkinson n.d. <https://bibliografia.bnportugal.gov.pt/bnp/bnp.exe/registo?1715414> (accessed February 17, 2025).
- [38] Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Am J Med* 2019;132:802–7. <https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2019.03.001>.
- [39] Mendonça IP, Duarte-Silva E, Chaves-Filho AJM, Andrade da Costa BL da S, Peixoto CA. Neurobiological findings underlying depressive behavior in

- Parkinson's disease: A review. *Int Immunopharmacol* 2020;83:106434. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2020.106434>.
- [40] Vista do Tratamento cirúrgico da doença de Parkinson n.d. <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/62642/65436> (accessed February 17, 2025).
- [41] Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol* 2020;27:27–42. <https://doi.org/10.1111/ENE.14108>.
- [42] Estimulação Cerebral Profunda: do tratamento da doença de Parkinson a uma nova visão do funcionamento do cérebro Rui Vaz e Colaboradores 2011.
- [43] Munchau A, Bhatia KP. Pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Postgrad Med J* 2000;76:602–10. <https://doi.org/10.1136/PMJ.76.900.602>.
- [44] Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, Jenkinson C, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet* 2014;384:1196–205. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60683-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60683-8).
- [45] Rao SS, Hofmann LA, Shakil A. Parkinson's Disease: Diagnosis and Treatment 2006.
- [46] Alonso Cánovas A, Luquin Piudo R, García Ruiz-Espiga P, Burguera JA, Campos Arillo V, Castro A, et al. Dopaminergic agonists in Parkinson's disease. *Neurologia* 2014;29:230–41. <https://doi.org/10.1016/J.NRL.2011.04.012>.
- [47] Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2002. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003735>.
- [48] Rascol O, Fabbri M, Poewe W. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *Lancet Neurol* 2021;20:1048–56. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00249-0/ASSET/B8C64DA3-D276-4DE0-91CD-0640EAA42584/MAIN.ASSETS/GR2.JPG](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00249-0/ASSET/B8C64DA3-D276-4DE0-91CD-0640EAA42584/MAIN.ASSETS/GR2.JPG).

- [49] RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR n.d.
- [50] Antonini A, Fung VSC, Boyd JT, Slevin JT, Hall C, Chatamra K, et al. Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on dyskinesia in advanced Parkinson's disease patients. *Movement Disorders* 2016;31:530–7. <https://doi.org/10.1002/MDS.26528>.
- [51] Bortolozzi A, Manashirov S, Chen A, Artigas F. Oligonucleotides as therapeutic tools for brain disorders: Focus on major depressive disorder and Parkinson's disease. *Pharmacol Ther* 2021;227:107873. <https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2021.107873>.
- [52] Palma JA, Thijs RD. Non-Pharmacological Treatment of Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies. *J Parkinsons Dis* 2024;14:S81–92. <https://doi.org/10.3233/JPD-230173>.
- [53] Policarpo De Sousa Luz K, Virgínia ;, Mendes M, Coronago O. A Doença de Parkinson na pessoa Idosa e a Relação com sua Qualidade de Vida. ID on Line Revista de Psicologia 2017;11:116–36. <https://doi.org/10.14295/IDONLINE.V11I35.720>.
- [54] CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA ANA CECÍLIA PEREIRA BARROZO MUSICOTERAPIA COMO TRATAMENTO EM PESSOAS COM DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO DE LITERATURA n.d.
- [55] Zulfiqar K, Qadri M, Rasheed S, Ali A, Musa UA, Oduoye MO. Role of biomarkers in disease management and drug development in Africa: A narrative review 2024;7:1. <https://doi.org/10.36922/itps.3656>.
- [56] Zoccali C, Tripepi G, Stel V, Fu EL, Mallamaci F, Dekker F, et al. Biomarkers in clinical epidemiology studies. *Clin Kidney J* 2024;17:130. <https://doi.org/10.1093/CKJ/SFAE130>.
- [57] (PDF) Futuristic Trends in Biotechnology n.d. https://www.researchgate.net/publication/380485082_Futuristic_Trends_in_Biotechnology (accessed February 19, 2025).

- [58] McDade E, Wang G, Gordon BA, Hassenstab J, Benzinger TLS, Buckles V, et al. Longitudinal cognitive and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology* 2018;91:E1295–306. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006277>.
- [59] Wishart DS. Metabolomics for investigating physiological and pathophysiological processes. *Physiol Rev* 2019;99:1819–75. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00035.2018/ASSET/IMAGES/LARGE/Z9JO041929140021.JPEG>.
- [60] Nalbantoglu S, Nalbantoglu S. Metabolomics: Basic Principles and Strategies. *Molecular Medicine* 2019. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.88563>.
- [61] Zhang A, Sun H, Wang P, Han Y, Wang X. Modern analytical techniques in metabolomics analysis. *Analyst* 2011;137:293–300. <https://doi.org/10.1039/C1AN15605E>.
- [62] Emwas AH, Roy R, McKay RT, Tenori L, Saccenti E, Nagana Gowda GA, et al. NMR Spectroscopy for Metabolomics Research. *Metabolites* 2019, Vol 9, Page 123 2019;9:123. <https://doi.org/10.3390/METABO9070123>.
- [63] Emwas AH, Szczepski K, Poulson BG, Jaremko M, McKay R, Tenori L, et al. Nuclear magnetic resonance in metabolomics. *Metabolomics Perspectives: From Theory to Practical Application* 2022:149–218. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85062-9.00005-2>.
- [64] Huang K, Thomas N, Gooley PR, Armstrong CW. Systematic Review of NMR-Based Metabolomics Practices in Human Disease Research. *Metabolites* 2022;12:963. <https://doi.org/10.3390/METABO12100963/S1>.
- [65] Dayon L, Cominetti O, Affolter M. Proteomics of human biological fluids for biomarker discoveries: technical advances and recent applications. *Expert Rev Proteomics* 2022;19:131–51. <https://doi.org/10.1080/14789450.2022.2070477>.
- [66] Emwas A-H, Roy R, McKay RT, Ryan D, Brennan L, Tenori L, et al. Recommendations and Standardization of Biomarker Quantification Using NMR-Based Metabolomics with Particular Focus on Urinary Analysis. *J Proteome Res* 2016;15:27. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.5b00885>.

- [67] Arya R, Haque AKMA, Shakya H, Billah MM, Parvin A, Rahman MM, et al. Parkinson's Disease: Biomarkers for Diagnosis and Disease Progression. *International Journal of Molecular Sciences* 2024, Vol 25, Page 12379 2024;25:12379. <https://doi.org/10.3390/IJMS252212379>.
- [68] Hatano T, Saiki S, Okuzumi A, Mohny RP, Hattori N. Identification of novel biomarkers for Parkinson's disease by metabolomic technologies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:295–301. <https://doi.org/10.1136/JNNP-2014-309676>.
- [69] Carrillo F, Palomba NP, Ghirimoldi M, Didò C, Fortunato G, Khoso S, et al. Multiomics approach discloses lipids and metabolites profiles associated to Parkinson's disease stages and applied therapies. *Neurobiol Dis* 2024;202:106698. <https://doi.org/10.1016/J.NBD.2024.106698>.
- [70] Kumari S, Kumaran SS, Goyal V, Sharma RK, Sinha N, Dwivedi SN, et al. Identification of potential urine biomarkers in idiopathic parkinson's disease using NMR. *Clinica Chimica Acta* 2020;510:442–9. <https://doi.org/10.1016/J.CCA.2020.08.005>.
- [71] Mallet D, Dufourd T, Decourt M, Carcenac C, Bossù P, Verlin L, et al. A metabolic biomarker predicts Parkinson's disease at the early stages in patients and animal models. *Journal of Clinical Investigation* 2022;132. <https://doi.org/10.1172/JCI146400>.
- [72] De Fátima Â, Baptistella LHB, Pilli RA, Modolo LV. Ácidos siálicos: da compreensão do seu envolvimento em processos biológicos ao desenvolvimento de fármacos contra o agente etiológico da gripe. *Quim Nova* 2005;28:306–16. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000200023>.
- [73] Pereira CPM. O papel da microglia no modelo da doença de Parkinson induzido pela 6-hidroxidopamina. 2019. <https://doi.org/10.11606/T.42.2019.TDE-18092019-145844>.
- [74] Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J* 2009;417:1–13. <https://doi.org/10.1042/BJ20081386>.
- [75] Verschueren KHG, Blanchet C, Felix J, Dansercoer A, De Vos D, Bloch Y, et al. Structure of ATP citrate lyase and the origin of citrate synthase in the Krebs cycle.

- Nature 2019 568:7753 2019;568:571–5. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1095-5>.
- [76] Williams NC, O'Neill LAJ. A role for the krebs cycle intermediate citrate in metabolic reprogramming in innate immunity and inflammation. *Front Immunol* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.00141/PDF>.
- [77] Norman JE, Milenkovic D, Nuthikattu S, Villablanca AC. The Brain Metabolome Is Modified by Obesity in a Sex-Dependent Manner. *Int J Mol Sci* 2024;25:3475. <https://doi.org/10.3390/IJMS25063475/S1>.
- [78] Xie M, Gu S, Liu Y, Yang H, Wang Y, Yin W, et al. 2-Hydroxyisobutyric acid targeted binding to MT-ND3 boosts mitochondrial respiratory chain homeostasis in hippocampus to rescue diabetic cognitive impairment. *Redox Biol* 2025;79:103446. <https://doi.org/10.1016/J.REDOX.2024.103446>.

Capítulo II – Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A farmácia comunitária é a instituição de saúde que se encontra mais próxima do doente e à qual o mesmo se desloca em primeira instância na procura de resolução de problemas de saúde. Assim, permite o encaminhamento dos doentes para os hospitais, ou a resolução de problemas que não necessitam de acompanhamento médico, sendo por isso um recurso valioso para o Serviço Nacional de Saúde.^[1]

O farmacêutico desempenha, por este motivo, um papel crucial na vida do doente e possui um conjunto de responsabilidades em diferentes vertentes, como a deteção de doenças de forma precoce, a administração de medicamentos, a gestão da terapêutica, a identificação de doentes em risco e ainda a promoção de um estilo de vida saudável, bem como um aconselhamento personalizado a cada utente.^[2]

O meu estágio teve início a 9 de setembro de 2024 e término a 24 de janeiro de 2025 e teve lugar na Farmácia Silveira Mem Martins (FSMM), onde tive supervisão pela parte da Dra. Rita Nunes, diretora técnica da mesma. Durante este período tive oportunidade de acompanhar várias atividades que os farmacêuticos desempenham na farmácia comunitária e perceber a importância do papel do farmacêutico na mesma.

2. Organização da farmácia

2.1. Grupo Silveira e Farmácia Silveira Mem Martins

A FSMM está inserida num grupo de 14 farmácias, o Grupo Silveira, que tem as suas farmácias na zona de Lisboa, Sintra e Algarve. No grupo Silveira trabalham mais de 250 colaboradores onde cerca de 80 são farmacêuticos. O grupo Silveira conta com mais de 100 anos de história e é, por este motivo, um grupo de referência nestas regiões.

2.1.1. Localização e horário de funcionamento

A FSMM localiza-se na Estrada de Mem Martins, nº2, no concelho de Mem Martins. Encontra-se na fronteira entre a zona industrial e a zona habitacional e ainda perto do hospital CUF Sintra, o que permite ter um público bastante heterogéneo e que conta com

cerca de 600 a 800 atendimentos diários. No entanto, tem também alguns utentes habituais. O horário de funcionamento da farmácia é das 9:00h às 22:00h, de segunda a sexta-feira, das 9:00h às 21:00h ao sábado e das 9:00h às 20:00h ao domingo, no espaço interior da farmácia e funciona das 8:30h às 00:00h no espaço *Farmadrive*, e das 9:00h às 00:00h ao fim de semana neste mesmo espaço. Funciona também das 9:00h às 00:00h nos feriados neste espaço e até as 20:00h no espaço interior, cumprindo o período de funcionamento mínimo semanal de acordo com a Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro alterada pela Portaria n.º 14/2013, de 11 de janeiro.^{[3],[4]} A FSMM também realiza serviço, sendo que este não seria necessariamente feito pela mesma por ter no concelho farmácias que funcionam vinte e quatro horas, mas efetua o serviço por outra farmácia do mesmo grupo, a farmácia Caldeira, garantindo aos utentes desse concelho uma farmácia de serviço pelo menos durante um dia por mês. Este serviço é atribuído pela Administração regional de saúde (ARS) local no mês anterior.^{[5],[6]}



Figura 1. FSMM.

2.1.2. Recursos humanos

A FSMM conta com uma equipa diversificada, constituída por dez farmacêuticos, dos quais cinco farmacêuticos adjuntos (substitutos) e a diretora técnica. Fazem também parte da equipa, quatro conselheiras, seis *backoffices* e onze técnicos auxiliares de farmácia. As funções da diretora técnica estão legisladas no Decreto-lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, e incluem responsabilizar-se sobre todos os atos farmacêuticos praticados, garantir a prestação de aconselhamento aos utentes, promover o uso racional do medicamento e garantir as condições de segurança e higiene da farmácia. Na ausência da mesma, os farmacêuticos adjuntos assumem este papel e asseguram o bom funcionamento da farmácia.^{[7],[8]}

2.2. Espaço físico

A FSMM é constituída por uma área interior, um *farmadrive* e um parque de estacionamento. Cada um destes espaços será descrito em maior pormenor nos capítulos seguintes.

2.2.1. Espaço exterior

No exterior da FSMM encontram-se duas cruzes verdes digitais que permitem aos utentes saber que a farmácia se encontra em funcionamento. Além disso, também mostram o horário de funcionamento da farmácia. Existe um parque de estacionamento exclusivo para os utentes e na porta da farmácia estão dispostas informações sobre as farmácias de serviço, o nome da diretora técnica e o horário de funcionamento da farmácia.

2.2.1.1. *FarmaDrive*

A FSMM dispõe de um serviço de atendimento aos utentes sem que os mesmos tenham de sair dos seus carros. Este serviço funciona todos os dias até à meia-noite, pelo que os utentes dispõem de um horário mais alargado e que oferece, em caso de urgência, a possibilidade de os utentes conseguirem aviar as suas receitas em horas mais tardias. Além disso, é uma alternativa cómoda e segura para pessoas com mobilidade reduzida e também para todos os utentes em geral.^[9]



Figura 2. *Farma Drive*.

2.2.2. Espaço interior

O interior da FSMM é constituído por três zonas principais. A zona de atendimento ao público é formada por uma sala de atendimento, uma ótica, três gabinetes de atendimento ao público e uma casa de banho para os utentes. A zona de *backoffice* é constituída por três gabinetes, um da diretora técnica, no qual se encontra a biblioteca, o livro de reclamações e o alvará da farmácia e, os restantes, pertencentes a diretores do Grupo Silveira. Tem ainda uma zona de armazenamento de faturação e receituário, a zona de receção de encomendas, duas casas de banho para os funcionários e dois armazéns, um de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e um de dermocosmética. Existe também uma “mini-farmácia” que auxilia o serviço *farmadrive* (Figura 2). A terceira zona situa-se no andar superior e conta com duas salas de reuniões, o gabinete de marketing, o laboratório, uma sala de arrumos, três casas de banho, uma cozinha e um *lounge*.

Todos os espaços foram construídos de acordo com o disposto no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, cumprindo todas as especificações da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho e têm garantida a segurança dos medicamentos bem como a qualidade de conservação dos mesmos, através de controlo térmico. [7],[8],[10],[11]

2.2.2.1. Backoffice

No *backoffice* da FSMM encontram-se dois armários de gavetas deslizantes para armazenamento de medicamentos, dois armários de reservas, um para as reservas faturadas e um para as reservas não faturadas, a zona de receção de encomendas que possui cinco computadores e uma impressora, uma mesa com outro computador para auxiliar o trabalho dos farmacêuticos adjuntos, vários telefones, que permitem aos utentes fazer reservas ou obter informações, uma zona de quadro *Kaizen* (um quadro que permite à equipa organizar-se de acordo com este modelo e realizar várias reuniões durante a tarde para que todos sejam informados das atividades a decorrer, bem como de algumas notas importantes), uma máquina de água, uma máquina de café, dois frigoríficos e os armazéns de dermocosmética, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e ortopedia.[12]

É nesta zona são rececionadas todas as encomendas, pela equipa de *backoffice*, inclusive os medicamentos manipulados e as transferências entre as farmácias do grupo. Além

disso, a FSMM funciona como armazém central do Grupo Silveira, pelo que direciona vários produtos a todas as outras farmácias, todos os dias.



Figura 3. Zona de *backoffice*, armazém e quadro *Kaizen*.

2.2.2.2. Zona de atendimento

A zona de atendimento da FSMM é constituída por uma sala ampla que conta com onze balcões de atendimento, sendo que dois dos mesmos são onde trabalham as conselheiras e no qual não se dispensam medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM). Estes balcões são direcionados a um aconselhamento mais específico em MNSRM e, principalmente, dermocosmética e ortopedia. Atrás de todos os balcões estão expostos os MNSRM, para que os utentes não possam ter acesso direto aos mesmos, e na sala existem várias gôndolas e lineares organizados por tipo de produto farmacêutico, como higiene oral, nutrição clínica, suplementos, dermocosmética, cuidados familiares, ortopedia e puericultura. Além disso, existe um dispensador de senhas, para organização dos utentes e uma balança da Glinntt® que efetua medição de peso, altura e calculo do índice de massa corporal (IMC).



Figura 4. Zona de atendimento.

2.2.2.3. Laboratório

O laboratório da FSMM encontra-se no piso superior e é constituído por uma bancada com material de laboratório, como descrito na Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro, e no qual se realizam preparações extemporâneas simples. A preparação de manipulados não é realizada na FSMM como será descrito no ponto 5. [13]

2.3. Gabinetes de atendimento

Para providenciar um atendimento mais personalizado em situações nas quais seja necessário, a FSMM possui três gabinetes de atendimento. Nestes gabinetes são realizados os *check* saúde (descrito no ponto 7.2.), as consultas de podologia, consultas de nutrição, consultas de osteopatia, testagem à COVID-19 e administração de vacinas e medicamentos injetáveis. Também são utilizados para medições destinadas a produtos ortopédicos, como meias de descanso e compressão, botas *walker*, coxins, entre outros. Estes gabinetes permitem aos utentes terem maior privacidade no seu aconselhamento e obterem o mesmo de forma mais cómoda. [14],[15]

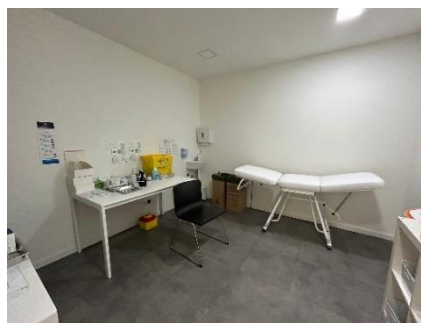


Figura 5. Gabinete de atendimento.

2.3.1. Salas e escritórios

No piso superior da FSMM encontram-se salas de reuniões, utilizadas pelos membros do Grupo Silveira para formações, reuniões internas, reuniões com delegados de várias marcas, entre outras atividades. No mesmo piso, também se encontra o escritório do gabinete de marketing do grupo, que desempenha funções neste contexto, quer para a FSMM, quer para as restantes farmácias.

2.3.2. Controlo de temperatura e humidade

Em todos os espaços do piso inferior da FSMM estão dispostos termohigrómetros com o objetivo de assegurar bom estado de conservação dos medicamentos e produtos de saúde, através do controlo de temperatura e humidade. Os termohigrómetros são calibrados uma vez por ano pelo ISQ, que reencaminha os respetivos certificados, que são arquivados na farmácia. Duas vezes por dia os termohigrómetros são verificados, existindo um total de seis em todo o espaço da farmácia. Segundo os limites referência da Farmacopeia Portuguesa o frigorífico deve estar entre 2°C a 8°C, e a temperatura ambiente entre 15°C e 25°C. O intervalo de humidade deve ser entre os 50% e 60%. ^{[11],[14]}

2.4. Aplicação informática

A aplicação informática usada pela FSMM é o Sifarma. Esta aplicação é utilizada por todos os colaboradores da farmácia no atendimento, na receção de encomendas e outras tarefas. Além disso, o Sifarma permite executar diversas atividades entre elas a dispensa de medicamentos, gestão de encomendas e produtos, faturação e receituário. No atendimento, o Sifarma é uma ferramenta bastante útil para tornar o mesmo mais personalizado, pois permite identificar a composição dos fármacos, precauções na utilização dos mesmos e possíveis interações. Permite também efetuar reservas de produtos e encomendas dos mesmos, quando estes não se encontram em *stock* na farmácia, efetuar o registo de vacinas no boletim do utente, bem como o registo de injetáveis e ainda efetuar o registo de outros serviços. No entanto, o Sifarma 2000 (a aplicação anteriormente usada na generalidade das farmácias), é ainda usado na FSMM para efetuar algumas tarefas que o Sifarma não permite, pelo que há um balanço no uso das duas interfaces da aplicação. ^[16]

3. Aprovisionamento e armazenamento

3.1. Aquisição de produtos e seleção de fornecedores

A aquisição de produtos realiza-se através de encomendas a distribuidores grossistas que são selecionados pela farmácia de acordo com o preço e garantia de qualidade do serviço que oferecem. ^[17] No caso da FSMM, existem cinco principais distribuidores grossistas que colaboram com a mesma, a Alliance Healthcare, Botelho e Rodrigues, Empifarma, OCP Portugal e Plural Udifar. Existem ainda outros fornecedores com os quais a farmácia trabalha diretamente para a obtenção de alguns produtos mais específicos que os distribuidores não conseguem fornecer, como produtos veterinários e ortopédicos.

3.1.1. Encomendas diárias

Todos os dias são realizadas encomendas diárias aos fornecedores, feitas de acordo com o *stock* mínimo e máximo estabelecido para os produtos farmacêuticos. Diariamente este pedido de encomenda é efetuado pela diretora técnica ou pelos farmacêuticos adjuntos duas vezes por dia, uma no período da manhã e uma no fim da tarde. Para a realização destas encomendas o Sifarma 2000 é a aplicação utilizada e esta gera uma encomenda automática com os produtos farmacêuticos que se encontram no ponto de encomenda. Esta encomenda é aprovada pelos farmacêuticos antes de ser enviada eletronicamente aos fornecedores. Durante o estágio pude observar várias vezes a realização destes pedidos pelos farmacêuticos adjuntos, bem como acompanhar a tomada de decisões acerca de quantidades a modificar no pedido gerado automaticamente pela aplicação. Em dezembro, surgiu um problema com o fornecedor principal, a Alliance, por falha nas comunicações através do Sifarma entre a farmácia e o fornecedor, pelo que os pedidos não foram enviados o que resultou num novo pedido maior ao fornecedor Botelho e Rodrigues, que foi um desafio para o *backoffice*, como ilustrado na figura 5.



Figura 6 – Pedido à Botelho e Rodrigues.

3.1.2. Encomendas instantâneas

As encomendas instantâneas são feitas consoante a necessidade imediata do utente, quando o produto que pretende obter não se encontra em *stock* na farmácia, quer seja um medicamento, um dispositivo médico, ou um produto de dermocosmética, entre outros. Estas encomendas são feitas diretamente aos fornecedores durante o atendimento e, é possível através do Sifarma, consultar a disponibilidade do produto e a hora prevista de entrega do mesmo na farmácia. Se existir disponibilidade e a entrega por parte do fornecedor for favorável ao utente, este toma a decisão de efetuar ou não uma reserva do mesmo que pode ser não faturada ou faturada de imediato. Para este efeito o Sifarma apresenta uma secção de reservas, na qual ficam listadas todas as reservas efetuadas por todos os elementos da farmácia quer sejam faturadas ou não faturadas. Ao longo do estágio pude contactar diariamente com este tipo de encomendas, pois, apesar dos *stocks* da FSMM serem bastante elevados, por vezes não existia na farmácia o laboratório que o utente pretendia, ou o mesmo podia querer deixar já reservado para o mês seguinte mais quantidade do mesmo produto.

3.1.3. Via verde do medicamento

A Via Verde do medicamento é uma via alternativa para a aquisição de medicamentos que possuem alguma dificuldade em serem adquiridos ou cuja alternativa terapêutica não existe. Este meio pode ser utilizado durante o atendimento, no qual o farmacêutico se aperceba que não possui *stock* na farmácia e, quando abre o separador de encomenda instantânea, surge um aviso de alternativa para que o pedido seja realizado por Via Verde, tendo em conta a quantidade de embalagens presente na prescrição (obrigatória para este tipo de pedido). No fim da requisição pode ser impresso um talão de

encomenda por via verde. Durante o estágio este *pop-up* apareceu diversas vezes durante os atendimentos, principalmente na aquisição de Jardiance[®], Tresiba[®], Trulicity[®], Fiasp[®], etc. [18]

3.1.4. Medicamentos rateados

Os medicamentos rateados são medicamentos cuja aquisição é mais difícil por parte das farmácias por se encontrarem esgotados nos distribuidores grossistas e por vezes a nível nacional. Durante o estágio pude contactar diversas vezes com pedidos destes medicamentos como por exemplo, Ulcermin[®] saquetas, Ozempic[®] e Concerta[®], nas diversas dosagens. Existe por parte da equipa um esforço contínuo para efetuar pedidos destes medicamentos para que sejam atendidas as necessidades dos utentes o mais breve possível, no entanto existe uma dificuldade acentuada com alguns destes. [19]

3.1.4.1. Linha 1400

No contexto do ponto 3.1.4. surgiu um serviço nacional farmacêutico de apoio ao utente que permite facilitar a aquisição, por vezes de forma mais rápida, deste tipo de medicamentos. Este serviço é a linha 1400, uma linha disponível vinte e quatro horas por via telefónica e *online*, a qual informa os utentes acerca das farmácias que têm disponível certo medicamento na sua zona preferencial, designada pelo utente, e no raio de proximidade da mesma. Após o contacto inicial, a farmácia é contactada pela linha, por telefone, *email* ou *pop-ups* emitidas pelo Sifarma e o utente é então notificado pela linha para se deslocar à farmácia indicada que estabelece também diretamente os detalhes da reserva e, geralmente designa o prazo de um dia para a recolha do produto farmacêutico. Ao longo do estágio contactei com os *pop-ups* que surgem no Sifarma e sempre que tal acontece, deve ser avisado um farmacêutico adjunto para efetuar o restante processo. [20]

3.2. Receção de encomendas

A receção de encomendas é da responsabilidade do *Backoffice*, e a mesma é feita ao longo do dia, conforme os pedidos de encomenda vão chegando. No início da manhã e início da tarde são rececionadas geralmente as encomendas diárias, que por vezes têm também as encomendas instantâneas do dia anterior, ou da manhã, agrupadas a esse pedido. As encomendas dos distribuidores chegam à farmácia em contentores de plástico designados “banheiras” e, cada um destes contentores chega identificado com o número de contentor e quantos contentores o pedido tem, sendo que, um deles, transporta a fatura relativa a todo o pedido. Os contentores de frio são identificados de forma

diferente, no caso da Alliance, por exemplo, têm uma tampa azul em vez do habitual verde.

Antes de iniciar a receção, os contentores são agrupados de acordo com o pedido a que pertencem. Cada pedido é identificado com um código único na fatura e que, após inserido no Sifarma, permite efetuar a receção da encomenda e verificar algum erro que possa ocorrer. Na fatura também se encontra o preço de venda à farmácia (PVF), o preço de venda ao público (PVP), o imposto sobre o valor acrescentado (IVA) e os custos associados ao transporte (*Fee*). Aquando da receção, inicialmente são separados os produtos de frio, registada a sua validade e imediatamente armazenados no frigorífico da farmácia. Em seguida, é verificada a existência de medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos através de uma aba no Sifarma que permite verificar se na encomenda vêm este tipo de produtos e, é também verificada a sua validade e são armazenados de imediato. Posteriormente, inicia-se então a receção de todos os outros produtos, verificando sempre a validade dos mesmos e, através de um processo designado “*sorting*”, os mesmos são separados por categoria, de forma a facilitar o processo de armazenamento. Estas categorias são “OTCs”, “TOPs”, “OGEs”, “Comprimidos”, “Suplementos e Dermocosmética”.^[21]

Durante este processo são também separados os medicamentos para as reservas e estes são identificados no Sifarma por terem uma barra verde atrás do nome. Na fatura é então verificado qual o contentor onde se encontra o produto e o mesmo é separado. Finalizado o “*sorting*”, os produtos são atribuídos às respetivas reservas e a encomenda dá-se por finalizada, passando os produtos a integrar o *stock* da farmácia. Ao longo do estágio realizei este processo diversas vezes, ajudando os elementos do *Backoffice* na parte do “*Sorting*”, especialmente.

Além das encomendas dos fornecedores habituais são também rececionadas encomendas diretas e este processo é realizado de forma semelhante à receção das encomendas diárias, mas, ao invés de ter um número de documento para o Sifarma processar diretamente a mesma, tem de ser criado um registo no parâmetro “rececionar nova” no qual é preenchido o documento com o número de fatura, a quantidade de unidades a rececionar, o fornecedor e o valor total da fatura. Geralmente, estes tipos de encomendas são de produtos de ortopedia e alimentação especial, ou OTCs em elevada quantidade.

Por fim, são também rececionados produtos que vêm de outras farmácias para reservas de utentes e ainda os medicamentos manipulados que chegam do laboratório. Este processo é feito da mesma forma que o descrito para as encomendas diretas.

3.2.1. Devoluções

As devoluções de produtos podem ser realizadas por diversos motivos, como erros de encomenda, prazos de validade muito curtos, produtos danificados, pedidos de recolha por parte do INFARMED ou perda do título de AIM e desistência do utente. O processo de devolução é efetuado pelo Sifarma, no menu gestão de devoluções, onde se podem criar os respetivos pedidos de devolução. Aquando da criação de um pedido é sempre necessário identificar o fornecedor, a fatura de origem do produto, a validade, preço e o motivo da devolução. Os fornecedores podem aceitar e regularizar os pedidos de devolução por nota de crédito ou em envio de novo produto. Em caso de nota de crédito, no menu de regularização de devoluções, com o documento enviado pelos fornecedores é realizada a regularização de valores. Em casos de devoluções não aceites (por prazo de validade ou produtos danificados), o produto é devolvido à farmácia, onde se procede ao registo de quebra do mesmo, para regularização de *stocks*, e é colocado no contentor VALORMED.^[21]

2.1. Armazenamento

O armazenamento é feito em várias zonas da farmácia, sendo que as categorias acima referidas de “TOPs”, “OTCs” e “Suplementos e Dermocosmética” são arrumadas na sala de atendimento e no *farmadrive* antes de efetivamente serem colocadas em armazém. Todos os produtos são armazenados de acordo com o princípio FEFO (*first expire – first out*), pelo que os produtos com prazo de validade mais curto ficam à frente dos que têm uma validade mais longa, para que possam ser escoados em primeiro lugar. No *backoffice*, existem dois armários de gavetas deslizantes que são organizados por ordem alfabética. Um divide-se em gavetas com os “OGEs” (objetivos genéricos), “Externos” (que inclui cremes, pomadas, champôs de tratamento e géis), “Transdérmicos”, “Anéis vaginais e DIUs”, “Medicamentos manipulados”, “Saquetas”, “Acessórios e material médico”, “Sacos de urina”, “Colírios”, “Pomadas oftálmicas”, “Supositórios”, “Buco dentários”, “Gotas orais”, “Gotas auriculares” e “Protocolo” (inclui dispositivos médicos para diabéticos). O outro armário destina-se a armazenar “Comprimidos e Cápsulas”, “Xaropes”, “Ampolas”, “Nasais”, “Injetáveis”, “Câmaras Expansoras” e “Ostomia”, cada uma com o nome correspondente ao tipo de produto que se destina a armazenar. Existe ainda uma parte para os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, reservados a

parte e apenas organizados por ordem alfabética, independentemente da forma farmacêutica e encontram-se num local com fechadura de segurança. Os frigoríficos estão também organizados por ordem alfabética, sendo que num deles apenas se encontram insulinas e o outro destina-se a outro tipo de medicamentos e às reservas de frio. Nos restantes armazéns está tudo organizado por ordem alfabética e, de acordo com a validade, seguindo o princípio FEFO. ^{[21],[22]}

3.2.2. Prazos de Validade

Na FSMM é efetuado o controlo dos prazos de validade com duas listagens diferentes, uma listagem dos produtos a terminar dentro de três meses e outra dos produtos a terminar dentro de seis meses. Estas listagens são emitidas através do Sifarma, e posteriormente corrigidas no mesmo. Este controlo serve para garantir que os produtos estão dentro da validade suficiente para serem consumidos pelos utentes, sendo que alguns são devolvidos quando já não é possível serem escoados.

4. Dispensa de medicamentos

4.1. Medicamentos não sujeitos a receita médica

Os MNSRM são os medicamentos que se destinam a tratar problemas de saúde ligeiros e que podem ter ou não uma prescrição médica, ou ser adquiridos por vontade e/ou aconselhamento aos utentes. Nesta classe também se incluem os medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), os quais estão listados e que, devido ao perfil de segurança e indicação terapêutica apenas podem ser dispensados em farmácia e devem ser dispensados tendo em conta protocolos específicos para os mesmos, por exemplo o ibuprofeno 400 mg e brometo de butilescopolamina 10 mg + paracetamol 500 mg. ^[23] Esta lista sofreu uma atualização durante o período de estágio, sendo que alguns medicamentos sujeitos a receita médica passaram a pertencer a este grupo, como a bilastina 20 mg e a desloratadina 5 mg. ^[24]

4.1.1. Automedicação

Muitos dos MNSRM são adquiridos pelos utentes para automedicação, que se define como o uso destes medicamentos de forma responsável, com o aconselhamento ou não do profissional de saúde. Ao longo do estágio pude notar como grande parte dos utentes se automedica e pede aconselhamento ao farmacêutico para diversos problemas de saúde, por vezes, tendo em vista evitar deslocar-se a um serviço de urgência, mesmo

quando a situação é mais grave. Noutras situações, os utentes já vêm com a medicação que querem adquirir pensada, sendo que é importante o papel do farmacêutico em avaliar e questionar para que fim se destina a mesma, sendo que pode adequar o aconselhamento e informar o utente sobre o medicamento, ou, se achar necessário, aconselhar o utente a trocar por outro tipo de medicação. É, por este motivo, de extrema importância o papel do farmacêutico na farmácia comunitária, pois pode evitar o agravamento de situações menos complicadas por uso errado de medicação e pode permitir ao utente um aconselhamento personalizado sobre o seu problema de saúde, desde que ligeiro. ^{[14],[25]}

4.2. Medicamentos sujeitos a receita médica

Os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) são todos aqueles que podem constituir um risco para a saúde do utente, quando utilizados sem a devida supervisão médica para o fim a que se destinam, ou que podem ser utilizados para outros fins e ainda, todos os que são administrados por via parentérica ou que contém substâncias ainda não totalmente estudadas. Ao nível da prescrição médica, os medicamentos podem ser identificados como de receita médica renovável, restrita ou especial. Os medicamentos inseridos na classe de receita renovável são todos os que se referem a tratamento prolongado ou doenças crónicas como hipertensão, diabetes e colesterolémia, sendo que podem ser dispensados mais do que uma vez, de acordo com a prescrição médica. Os MSRM de receita restrita são os de uso hospitalar e os MSRM de receita especial são os que contém substâncias estupefacientes e psicotrópicas, sujeitos a despoletar dependência, toxicidade ou uso ilegal. ^{[26],[27]}

Todas as prescrições médicas contém obrigatoriamente diversos elementos como a denominação comercial internacional (DCI) do princípio ativo, a forma farmacêutica, dosagem, posologia e apresentação. Além disso, podem ter uma denominação comercial específica por marca, ou nome do titular de AIM, em caso de suspeita de intolerância ou reações adversas de outros laboratórios ou margem terapêutica estreita. As prescrições podem ser de dois tipos, eletrónicas, ou manuais, as últimas a título excepcional. ^{[26],[27]}

As prescrições eletrónicas podem ser ainda divididas em “com papel” e “sem papel”. Estas são confirmadas por meio eletrónico e têm atributos que comprovam a sua autoria e integridade. Os códigos da mesma podem ser enviados ao utente por email, SMS, acedidos via aplicação do Sistema Nacional de Saúde (SNS) ou fornecidos através de guia de tratamento impressa. Esta contém diversos elementos obrigatórios, além dos

mencionados acima, como número da receita, código de acesso e código de opção, número de beneficiário, identificação do médico prescritor, nome e número de utente, entidade financeira responsável e o local da prescrição.^{[26],[27]}

As receitas manuais são apenas prescritas em quatro situações excepcionais, como falência informática, inadaptação do prescritor, prescrição no domicílio ou outras situações que colmatem no máximo quarenta receitas mensais. Estas são feitas num papel pré-impreso no qual o médico prescritor deve adicionar a vinheta identificativa do próprio e do local de prescrição, a identificação da situação excepcional, a data de prescrição e a assinatura do médico. Estas receitas apenas têm a validade de trinta dias e existem algumas regras a cumprir por parte do médico prescritor como, utilizar apenas uma caneta, não utilizar lápis, apenas podem prescrever quatro produtos de saúde distintos, não podendo ultrapassar o limite de duas embalagens por produto nem o total de quatro por receita. Se for apenas um medicamento em embalagem unitária podem ser prescritas quatro embalagens do mesmo. Nestas prescrições, no término de cada atendimento, é impresso no verso um documento de faturação que deve ser rubricado pelo utente e posteriormente, assinado, carimbado e datado pelo farmacêutico.^{[26],[27]}

Na dispensa deste tipo de medicamentos é importante que a primeira questão do farmacêutico se destine a confirmar a quem a prescrição se dirige e se é o próprio a efetuar o levantamento ou o faz por outro indivíduo, qualquer que seja o tipo de prescrição que este apresente. Ao longo do estágio realizei atendimentos com todos os tipos de prescrição, sendo que, após o esclarecimento inicial, procedia sempre à identificação no Sifarma, questionando o utente se dispunha de ficha com a farmácia, na qual, se fosse o caso, podia consultar o histórico do mesmo, para poder dispensar os medicamentos conforme os laboratórios habituais do utente. Se a medicação fosse nova, ou em caso de medicação para um problema pontual, questionava sempre se o utente pretendia o medicamento de marca ou o genérico e se tinha algum laboratório da sua preferência. Na farmácia devem obrigatoriamente estar disponíveis, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, do grupo homogéneo correspondente aos cinco preços mais baixos e, conforme a escolha do utente, pode ou não ser necessário inserir o código de opção da prescrição (no caso de receitas eletrónicas).

Normalmente, o utente pode levantar duas embalagens de cada medicamento por mês, ou quatro de medicamentos similares em dose unitária, sendo que existem três exceções:

ausência prolongada do país, duração do tratamento superior a duas embalagens e extravio, perda ou roubo dos medicamentos.

4.2.1. Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes estão legislados de acordo com o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e são assim classificados aqueles com forte ação sobre o sistema nervoso central e que desencadeiam ações de depressão ou estímulo do mesmo, cujo uso inadequado pode ter efeitos nocivos de habituação e dependência e que, por este motivo, podem ser associados à prática de crimes e ao consumo de drogas, pelo que, o controlo sobre os mesmos é maior.^[28]

Estes medicamentos podem ser dispensados em qualquer tipo de prescrição, sendo que nas receitas manuais apenas pode constar este medicamento e nenhum outro e, nas receitas eletrónicas, podem estar também prescritos outros tipos de medicamentos. Em qualquer um destes tipos de dispensa o programa informático obriga a que o profissional de saúde que realiza o atendimento preencha um questionário com vários dados, quer do utente, quer do adquirente, sendo que do utente apenas é obrigatório o nome completo e, do adquirente, deve preencher-se a idade, nome, tipo de identificação, número de identificação e validade da mesma. Esta pode ser o cartão de cidadão, passaporte ou carta de condução. Opcionalmente, pode ser preenchida a morada, quer do utente, quer do adquirente. No fim do atendimento, é impresso um talão duplicado com estas informações e arquivado. Mensalmente, devem ser enviadas ao INFARMED as cópias das receitas manuais com este tipo de medicamentos, bem como a listagem do registo de saídas dos mesmos. Os documentos em papel são arquivados na farmácia durante três anos.^[28]

4.2.2. Planos de Participação de MSRM

Os MSRM são geralmente participados pelo SNS de acordo com o seu PVP e dependendo do escalão em que se encontram, sendo que o escalão A corresponde a uma participação de 90%, o escalão B de 69%, o escalão C de 37% e o escalão D de 15%. Alguns medicamentos têm uma participação extra do laboratório como o Entresto®, Neparvis® ou Femara®. Para além desta participação existem também organismos sociais que fornecem uma participação extra SNS, como os CTT, SAMS, programa ABEM, Multicare, etc, e ainda, existem diferentes tipos de participações do SNS, como para os doentes diabéticos e para os doentes ostomizados. Existem também alguns medicamentos manipulados sujeitos a participação.^[29]

Geralmente, quando aplicado algum plano de complementaridade, o Sifarma emite um documento no atendimento que deve ser rubricado pelo utente.

4.2.3. Dispensa em proximidade de medicamentos hospitalares

O programa de dispensa em proximidade de medicamentos hospitalares permite aos utentes que cumpram critérios estabelecidos, que os seus medicamentos hospitalares possam ser dispensados nas farmácias comunitárias mais perto do mesmo. Este programa veio facilitar a rotina dos utentes, uma vez que evita deslocações aos serviços farmacêuticos hospitalares para o levantamento deste tipo de medicamentos. [30]

Quando esta medicação chega à farmácia, o farmacêutico deve confirmar que a mesma se encontra de acordo com o descrito na folha que o acompanha, dentro de um saco de plástico, por vezes preto, por questões de privacidade, e deve informar o utente que a medicação já está disponível.

5. Medicamentos manipulados

Os medicamentos manipulados podem ser classificados como “Fórmulas Magistrais” ou “Preparados Oficiais” e são regulamentados pelo Decreto-Lei nº. 95/2004 de 22 de abril. Os medicamentos manipulados não são preparados na FSMM, mas no laboratório de outra farmácia do Grupo Silveira, na Farmácia Silveira de Birre. Durante o estágio tive oportunidade de passar um dia neste laboratório e pude acompanhar o funcionamento do mesmo. O laboratório divide-se em três partes: *frontoffice*, lavagens e operação ou *backoffice*. No *frontoffice*, ao longo do dia são rececionados os emails das várias farmácias e de utentes com pedidos de manipulados, são feitos orçamentos e são feitas as fichas de preparação dos manipulados para a operação poder realizar os mesmos. O *backoffice* organiza-se em três salas distintas, sendo que uma se destina à realização de cápsulas simples e externos que não sejam hormonas, outra é para a manipulação apenas de hormonas (nesta sala existe uma câmara de fluxo laminar) e uma terceira para a preparação de cápsulas complexas (sala com *hotte*). Por dia são efetuados cerca de oitenta manipulados no laboratório, sendo que no dia em que estive presente pude observar a manipulação de um xarope, de cápsulas de minoxidil, ivermectina, gotas orais multivitamínicas, cápsulas orais multivitamínicas e ainda uma suspensão oral de trimetropim. [14], [31] [32], [33]

Na FSMM é efetuada a recolha da prescrição com o utente e enviada uma digitalização da mesma para o laboratório e apontadas todas as informações do utente e do

medicamento manipulado numa tabela para o efeito. Geralmente o mesmo procede ao envio dos medicamentos cerca de quatro dias úteis depois e na FSMM são confirmados dados e os rótulos com a prescrição por parte dos farmacêuticos antes de se proceder à sua dispensa aos utentes.

6. Dispensa de outros produtos farmacêuticos

6.1. Dispositivos médicos

Na FSMM existe uma alargada gama de dispositivos médicos, disponíveis para várias patologias, desde desconforto abdominal, dores de garganta, refluxo esofágico e outras. Os dispositivos médicos estão estabelecidos em decreto-lei (Decreto-lei n.º 145/2009, de 17 de junho) como todos os aparelhos, equipamentos, *software*, instrumento, material ou artigos que sejam usados para diagnóstico ou fins terapêuticos, mas cujo efeito não seja farmacológico, imunológico ou metabólico. Os dispositivos são classificados de acordo com o risco que possam ter associado ao seu uso e de acordo com vários critérios, como o tempo de contacto com o organismo, a invasibilidade do dispositivo, a sua finalidade e que órgãos atinge, bem como a vulnerabilidade do corpo humano. De acordo com estes critérios, dividem-se em quatro classes, I, IIa, IIb e III, sendo o primeiro correspondente ao menor risco e o último o de risco mais elevado. Na FSMM existe uma grande procura de dispositivos, principalmente de primeiros socorros e também outros tipos, procurados ou aconselhados a populações especiais. [34]

6.2. Suplementos Alimentares

Os suplementos alimentares são definidos e regulados, pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), como géneros alimentícios que se destinam a complementar ou suplementar o regime alimentar normal do utente. A procura por estes suplementos tem aumentado de forma substancial em Portugal, principalmente por desportistas e jovens, mas também por grávidas e idosos, por indicação médica. Na FSMM existe uma gama bastante alargada de suplementos, com várias marcas como Solgar®, Pure®, Now®, Absorvit®, entre outras, pois existe uma procura bastante elevada por parte dos utentes para obter estes produtos. São especialmente requisitados produtos para a fadiga, quer cerebral, quer muscular e para dificuldades com o apetite. Também existe uma grande procura de suplementos para queda capilar e fortalecimento capilar. [35]. [36] Neste contexto, é de elevada importância o papel do farmacêutico para aconselhar o utente para a forma correta do uso dos suplementos e também que tipo de

suplementos pode ou não fazer, de acordo com a medicação que toma ou problemas de saúde que possa ter.

6.3. Dermocosmética

Na FSMM, os produtos de dermocosmética são dos produtos com maior procura por parte dos utentes, pelo que existem diversas marcas com as quais a FSMM trabalha. A dermocosmética tornou-se ao longo dos anos num bom complemento a muitas terapêuticas medicamentosas e é também utilizada por vezes em substituição de alguns medicamentos quando os mesmos não podem ser utilizados em situações específicas e menos graves. Os produtos de dermocosmética são destinados principalmente a patologias da pele, mas também do foro capilar e ungueal. Na zona da FSMM existem diversas marcas como Avéne[®], La Roche Posay[®], Uriage[®], Filorga[®], Caudalie[®], A-Derma[®], Klorane[®], entre outras. [37]

Além dos produtos referidos acima, também existe na FSMM uma gôndola na qual se encontram os produtos de higiene íntima e várias gôndolas espalhadas por toda a sala de atendimento nos quais são dispostos este tipo de produtos de acordo com a sua sazonalidade. Durante o estágio pude contactar bastante com este tipo de produtos, bem como com as campanhas que a FSMM realiza com as diferentes marcas. Mais especificamente, em setembro ainda existiam expostos na zona mais visível os protetores solares e depois, na altura do Natal, foram expostos os *coffrets* com produtos dermocosméticos.

6.4. Produtos de alimentação especial

Os produtos de alimentação especial ou nutrição clínica são destinados a grupos especiais de utentes que, por diversas razões como, disfagia, intolerâncias alimentares, disfunção motora, lactentes, necessitam de uma suplementação na sua alimentação ou de realizar a mesma apenas com recurso a este tipo de produtos. Na FSMM existem diversas marcas associadas a este tipo de suplementação como Fortimel[®], Resource[®] e Meritene[®] que dispõem de vários tipos de produtos como espessantes, suplementos proteicos e farinhas lácteas. Além disso existem também fórmulas destinadas a lactentes, que acompanham o crescimento do bebé e também dispõem de especificidades relacionadas com as possíveis intolerâncias e problemas gastrointestinais. [38]

6.5. Puericultura

A zona de puericultura da FSMM é constituída por duas gôndolas diferentes, as quais se dividem entre as fórmulas referidas no ponto 6.4. e outros produtos como chuchas, biberões, toalhitas, papas e outros produtos de higiene destinados a esta faixa etária.

6.6. Ortopedia

A FSMM é a farmácia do Grupo Silveira que tem maior disponibilidade de produtos ortopédicos e dispõe ainda de um serviço de osteopatia que será discutido no ponto 7.5. Nesta secção da farmácia existem diversas cadeiras de rodas, andarilhos, muletas, meias de compressão e descanso, botas *walker*, dispositivos anti escaras e para os diversos tipos de lesões. Neste contexto, a FSMM trabalha com diferentes marcas como a Medi[®], a Orthia[®] e a Orliman[®]. [39]

6.7. Higiene Oral

A higiene oral assume na FSMM um papel importante, a par da dermocosmética, pelo que existe um linear dedicado exclusivamente a este tipo de produtos. Esta é muito importante para a saúde dos utentes e, por este motivo, os produtos devem estar devidamente organizados e acondicionados. Encontram-se ao lado da zona dos balcões, pelo que os utentes têm um acesso fácil a estes produtos. Na FSMM, a par das receitas médicas dentárias, são também muitas vezes entregues, por parte dos doentes, indicações do dentista de vários produtos mais específicos, como géis e colutórios para tratamento.

6.8. Medicamentos de uso veterinário

Os medicamentos de uso veterinário são descritos como a substância ou associação de substâncias que tenham propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais de forma a estabelecer uma ação farmacológica, metabólica ou imunológica no mesmo, pela DGAV. Estes medicamentos são regulados por esta entidade e de acordo com o Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de julho. [40] Na FSMM é feita a dispensa de várias receitas médicas-veterinárias e principalmente de produtos desparasitantes, quer externos quer internos e de pílulas animais. Além disso, a FSMM possui também uma gôndola destinada a produtos alimentares, suplementos e produtos de higiene animal. Ao longo do estágio deparei-me com diversas situações em que foi pedido um aconselhamento ao farmacêutico e, caso não seja possível, a farmácia também dispõe de

uma boa relação com médicos veterinários aos quais é possível telefonar para esclarecer dúvidas nestes momentos.

6.9. Produtos homeopáticos

Os produtos homeopáticos têm alguma procura na FSMM, pelo que existe uma gaveta dedicada aos mesmos. Principalmente são dispensadas fórmulas em grânulos e produtos da marca Boiron®. Ao longo do estágio pude identificar que estes produtos são procurados principalmente por alguns grupos especiais, como grávidas e pais que, quer por aconselhamento dos pediatras, quer por entenderem que é mais saudável e seguro para os seus filhos, procuram estes produtos para diferentes patologias dos mesmos.^[41]

[42]

7. Serviços farmacêuticos

Na FSMM existe um conjunto alargado de serviços farmacêuticos e há colaboração com farmácias do grupo para a realização de outros.

7.1. Administração de vacinas e injetáveis

O serviço de administração de vacinas e injetáveis é realizado na FSMM por três farmacêuticas com formação reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos e, de acordo com o estabelecido na Portaria 1429/2007, de 2 de novembro, alterada pela Portaria 97/2018, de 9 de abril, é possível administrar vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e outros injetáveis em farmácias comunitárias. Previamente à administração é feito um registo no Sifarma no qual é preenchido um formulário com informações do utente e do injetável e são feitas várias questões ao mesmo, para confirmar que pode efetivamente realizar a administração sem riscos associados. Após este preenchimento, o registo vai diretamente para o boletim de vacinas do utente e é realizada a administração nos gabinetes de atendimento, onde se encontra todo o material necessário.^[15] ^[43] Durante o meu estágio pude constatar que a FSMM teve um papel fundamental na campanha de vacinação da gripe e COVID-19, onde se registaram cerca de três mil vacinas administradas entre o fim de setembro e janeiro pelas farmacêuticas também com a colaboração de uma enfermeira.

7.2. Check saúde

O serviço de *check* saúde possibilita aos utentes manterem um registo de vários parâmetros bioquímicos como pressão arterial, colesterol e glicémia, através de um cartão identificativo dos mesmos fornecido pela farmácia aquando das medições. Este registo permite aos utentes acompanharem a evolução das suas patologias e ainda ao farmacêutico avaliar a cada medição, se existe a necessidade de encaminhar o utente ao médico, ou em situações mais pontuais à urgência mais próxima. Além disso, muitos utentes apenas registam estas medições por rotina e para conseguirem fornecer estes dados ao médico quando se dirigem às consultas. ^[15] Ao longo do estágio realizei várias medições destes parâmetros e, num exemplo específico, procurei a ajuda de um farmacêutico para poder encaminhar a utente a uma urgência, tendo em conta a medição de pressão arterial e os sintomas referidos pela mesma.

7.3. Podologia

A FSMM dispõe de um serviço de podologia todas as semanas, com horário não fixo, realizado por uma podóloga que se dirige à farmácia para este serviço, efetuado nos gabinetes de atendimento ao utente. Este serviço é realizado através de marcação prévia e os utentes dispõem de vários produtos na farmácia que podem ser essenciais ao seu tratamento. ^[44]

7.4. Nutrição

A FSMM dispõe de consultas de nutrição todas as segundas-feiras à tarde e terças-feiras de manhã, efetuadas por duas nutricionistas. Além das consultas de nutrição são também realizadas consultas da dieta *EasySlim*[®] e as mesmas têm lugar nos gabinetes de atendimento para maior privacidade dos doentes. ^[45]

7.5. Osteopatia

Na FSMM são também realizadas consultas de osteopatia todas as segundas-feiras de manhã e tal como as consultas referidas nos pontos 7.3 e 7.4 são efetuadas nos gabinetes de atendimento e com marcação prévia.

7.6. Testagem Covid-19

Durante o estágio curricular e apesar de a pandemia COVID-19 estar numa fase muito menos incidente, ainda pude observar a realização de alguns testes à COVID-19, bem como a compra por parte dos utentes de um número elevado de autotestes, quer para a

COVID-19, quer para a gripe. O serviço tem um custo monetário e é realizado geralmente pelos farmacêuticos adjuntos. [46]

7.7. Preparação individualizada de medicação

O serviço de preparação individualizada de medicação no Grupo Silveira é realizado pela farmácia de São Domingos de Rana (FSDR), segundo a Norma Geral de preparação individualizada de medicação, pelo que a intervenção que a FSMM tem neste serviço é na dispensa das receitas com os utentes e no seu envio à farmácia (FSDR), no contacto com os utentes para efetuar a dispensa das preparações. [47] [48]

7.8. “Click and go”

A FSMM possui ainda o serviço de *click and go*, um serviço no qual o utente pode enviar uma mensagem ou ligar por *WhatsApp* e aviar as suas receitas médicas, bem como pedir outro tipo de produtos, realizando o pagamento através de *MBWAY* ou referência multibanco e depois apenas se dirigir à farmácia para levantar a sua encomenda. Este serviço é geralmente utilizado por utentes que utilizam também o *farmadrive* e facilita bastante a rotina dos mesmos. Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos são os únicos que não podem ser dispensados através deste serviço. [49]

8. Faturação e receituário

Na FSMM, a conferência de receituário é efetuada mensalmente, no fim de cada mês. Para este efeito, todas as receitas manuais e receitas eletrónicas em papel são verificadas em relação ao medicamento prescrito e dispensado, data da receita, carimbo da farmácia e assinatura do utente e farmacêutico. Posteriormente, as receitas são separadas de acordo com a entidade a que pertencem e organizadas em lotes de trinta receitas. Depois do fecho dos lotes é feita a faturação dos mesmos onde é impresso o verbete de identificação do lote que deve ser carimbado e anexado ao lote correspondente, bem como os talões dos mesmos e neste constam o número de receitas, o número de embalagens sujeitas a comparticipação, o PVP total, o preço a pagar pelos utentes e o valor da comparticipação. [50] Também, é impresso, para cada entidade, a relação de resumo de lotes (RRL) a qual é agrafada às respetivas faturas. Posteriormente, estes documentos são enviados, com as suas guias e listagens, quer para a ANF e ARS local, quer eletronicamente para as outras entidades que comparticipam medicamentos. [51] Durante este processo a farmácia também envia a documentação para a contabilidade.

Caso tudo esteja conforme a farmácia recebe o valor da participação na sua totalidade.

Durante o estágio pode acompanhar as farmacêuticas adjuntas no desempenho desta tarefa, bem como verificar as receitas e, em caso de inconformidade, poder solucionar o problema. Quando as receitas não estão em conformidade para a entidade, a mesma pode reenviá-las à farmácia, a qual tem um prazo para corrigi-las, se possível e, caso não seja, assumir o erro, não recebendo a respetiva participação.

9. VALORMED

A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos que efetua a gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos sem uso ou com validade esgotada, através do SIGREM (Sistema integrado de gestão de resíduos de embalagens e medicamentos).^[52]

Na FSMM existe um contentor atrás da zona de balcões nos quais são colocados as embalagens vazias e os medicamentos fora de uso. É efetuado um registo, através da leitura do código de barras que se encontra nos contentores, o Sifarma 2000 emite um talão que deve ser anexado ao contentor e deve ser assinado pelo farmacêutico e pelo armazenista que efetua a recolha. Estes contentores são depois enviados pela Alliance.

Nestes contentores não devem ser colocadas agulhas ou outros materiais cortantes, seringas, termómetros, detergentes, aparelhos eletrónicos, produtos químicos e radiografias (que dispõem de um sítio próprio para a sua recolha por campanha em data específica), pelo que faz parte das funções do farmacêutico avaliar com o utente se o mesmo não colocou no saco que entrega com estas embalagens, nenhum destes produtos.^[53]

10. Farmacovigilância

A farmacovigilância é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o conjunto de atividades que deteta, regista e avalia as reações adversas medicamentosas, com o objetivo de determinar a incidência, gravidade e nexos de causalidade das mesmas permitindo avaliar continuamente a segurança dos medicamentos, tendo sempre em conta que o benefício do uso destes deve ser superior ao seu risco.

Em Portugal, existem 9 unidades de Farmacovigilância coordenadas pelo INFARMED que reporta à Agência Europeia do Medicamento e posteriormente à OMS.

Uma reação adversa medicamentosa (RAM) define-se como uma resposta prejudicial e não intencional ao uso de um medicamento seja por sobredosagem, abuso, mau uso, erros de medicação ou exposição ocupacional sendo uma das obrigações do farmacêutico notificar através do Portal RAM, disponível no *website* do INFARMED, estas reações. No entanto, a mesma pode também ser feita por qualquer profissional de saúde ou por qualquer utente. [53]

No caso da FSMM, quaisquer RAM detetadas devem ser reportadas à unidade de Farmacovigilância de Setúbal e Santarém. Durante o estágio realizado foi-me indicada, por parte de uma utente, a RAM “Secura da boca e lábios” ao medicamento “Cloreto de Tróspio”. A mesma referiu que tinha começado a sentir a boca seca uns dias após o início da toma do medicamento. Com a autorização de um farmacêutico procedi à referenciação através do portal RAM do INFARMED com todas as informações e, posteriormente, foi-me endereçado um email por parte da unidade de Farmacovigilância local para responder a algumas questões e ainda, num outro email, cerca de duas semanas depois, para confirmar se a reação se mantinha sem evolução. O meu aconselhamento à utente, passou por informá-la de que era uma reação possível, já descrita no RCM do medicamento, e que mantivesse o tratamento e na próxima consulta com a sua médica mencionasse esta RAM. [54]

11. Formações

Na FSMM são promovidas diversas formações quer pelo próprio grupo, através do projeto “Academia Silveira”, quer com as marcas dos produtos, cujos delegados se deslocam às farmácias para providenciar informações sobre ou apresentar novos, prestes a serem comercializados. Durante o estágio tive diversas formações, quer com algumas marcas como a Cantabria Labs® e a Nutergia®, quer promovidas pela Academia Silveira, por exemplo no âmbito de patologias respiratórias, oculares e digestivas, focadas para o aconselhamento de MNSRM.

12. Casos práticos

Neste capítulo serão apresentados dois casos práticos de situações com utentes da farmácia sobre as quais foi requerida maior atenção.

12.1. Caso prático 1

A Sra. M de 43 anos, deslocou-se à FSMM para aviar uma receita da sua mãe após um episódio de urgência. Foram prescritos três medicamentos, amoxicilina 875 mg + ácido clavulânico 125 mg, ibuprofeno 600 mg e paracetamol 1000 mg. A utente referiu que pretendia levantar todos os medicamentos e pediu para escrever a posologia nas caixas. Quando lhe foi questionado se a mãe era alérgica à penicilina a utente respondeu que sim, e que informou o médico do mesmo. Foi dito à utente que o antibiótico pertencia a essa classe e aconselhado que se dirigisse novamente à urgência e pedisse uma nova prescrição ao médico. Não foi dispensado este medicamento e apenas se procedeu à dispensa dos outros dois presentes na receita. Neste caso, verificou-se importante que o farmacêutico, ou outros profissionais de saúde questionem sempre os utentes em relação, especificamente, a quando são prescritos medicamentos desta classe, para não ocorrer uma possível reação anafilática posterior à toma do mesmo.

12.2. Caso Prático 2

O Sr. J, de 63 anos, dirigiu-se à farmácia para comprar uma pomada oftálmica Terricil®, pois tinha sido a pomada que utilizou da última vez que “teve o olho assim”. Foi efetuada uma verificação visual do estado do mesmo e questionado se o utente tinha uma prescrição da pomada. O mesmo disse que não, e foi por isso aconselhado a efetuar um colírio com ação anti-inflamatória, Desodrop® e a fazer a limpeza com soro fisiológico e a higienização externa com toalhetas BlephaClean®, e consultar um médico, caso a situação piorasse. O utente não reagiu bem ao aconselhamento dado e insistiu para que lhe fosse vendida a pomada oftálmica Terricil®. O mesmo não foi concedido, pelo que o doente foi embora sem levar nenhum tipo de tratamento e bastante chateado. Este caso mostra como é desafiante a posição do farmacêutico no atendimento ao público, que por vezes não aceita como válido o seu aconselhamento e é ainda sujeito a lidar com situações complicadas.

13. Conclusão

O estágio em farmácia comunitária permitiu-me entender como o farmacêutico tem uma rotina desafiante neste contexto. Na FSMM, pude perceber várias funções diferentes que o mesmo tem, e, por ser uma farmácia bastante grande, também consegui perceber que a equipa de farmacêuticos tem de se coordenar bastante bem para poder fornecer ao

utente o melhor serviço possível, também pude observar especialmente que o espírito de equipa, a empatia e a coordenação numa farmácia deste calibre são extremamente importantes. O farmacêutico desempenha diariamente funções na promoção da utilização correta dos medicamentos e suplementos.

Esta experiência enriqueceu a minha aprendizagem e consolidou conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas permitindo ainda criar amizades, pelo que agradeço a toda a equipa da FSMM pela oportunidade, por todos os ensinamentos e pelo acolhimento que me deram.

14. Referências Bibliográficas

1. A Farmácia Comunitária [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. Regulamento n.o 1019/2024 [Internet]. Diário da República. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/0023000247_162461512766d59be4c2a01.pdf
3. Portaria n.o 277/2012, de 12 de setembro [Internet]. Diário da República. 2023. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/277-2012-175991>
4. Portaria n.o 14/2013, de 11 de janeiro [Internet]. Diário da República. 2025. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/14-2013-588815>
5. Decreto-Lei n.o 172/2012, de 1 de agosto [Internet]. Diário da República. 2025. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/172-2012-179071>
6. Decreto-Lei n.o 7/2011, de 10 de janeiro [Internet]. Diário da República. 2025. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/7-2011-485633>
7. Decreto-Lei n.o 307/2007, de 31 de agosto [Internet]. Diário da República. 2023. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/307-2007-641148>
8. Decreto-Lei n.o 171/2012, de 1 de agosto [Internet]. Diário da República. 2023. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/171-2012-179072>
9. FarmaDrive | Farmacia Silveira [Internet]. Farmácias Silveira. 2025. Available from: <https://www.farmaciasilveira.com/institucional/servicos/farmadrive.html>
10. Deliberação n.o 1502/2014, de 3 de julho [Internet]. Diário da República. 2025. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/analise-juridica/deliberacao/1502-2014-55031018>
11. Decreto-Lei n.o 75/2016, de 8 de novembro [Internet]. Diário da República. 2024. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/75-2016-75688299>

12. A importância da aplicação do metodologia Kaizen nas empresas [Internet]. 2024. Available from: <https://sevenpublicacoes.com.br/index.php/anais7/article/view/4320>
13. Deliberação n.o 1500/2004, de 29 de dezembro [Internet]. Diário da República. 2025. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/deliberacao/1500-2004-3185393>
14. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos; Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf
15. Portaria n.o 1429/2007, de 2 de novembro [Internet]. Diário da República. 2023. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/1429-2007-629418>
16. Sifarma [Internet]. Glintt. Available from: <https://www.glinttlife.com/sifarma/>
17. Norma geral sobre o medicamento e produtos de saúde [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos; Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_geral_sobre_o_medimento_e_produtos_de_saude_165355005ab148048a252.pdf
18. Projeto Via Verde do Medicamento [Internet]. INFARMED; Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1147844/Projeto+Via+Verde+do+Medicamento/78e5f43c-c724-41a2-aa08-62486796150a?version=1.2>
19. Gestão da disponibilidade do medicamento [Internet]. INFARMED. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/gestao-da-disponibilidade-do-medicamento>
20. Linha 1400 [Internet]. www.1400safe.pt. Available from: <https://www.1400safe.pt/>
21. Samsul SW, L H, Sugiarti. Design and Implementation of Health Supplies Inventory Monitoring System Using First Expired First Out Method. Indonesian Journal of Data and Science. 2023 Jul 31;4(2):109–19. Available from: <https://www.jurnal.yoctobrain.org/index.php/ijodas/article/view/72/152>

22. Sukasih E, Apriyanto G, Firdiansjah A. Drug Inventory Management in Financial Perspectives on Pharmacy Installations. 2020;22:54–61. Available from: <https://www.iosrjournals.org/iosr-jbm/papers/Vol22-issue8/Series-3/G2208035461.pdf>
23. Deliberação n.o 25/CD/2015 [Internet]. INFARMED; Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1219386/025_CD_2015.pdf/13f98d9f-8683-4585-9790-98413515908d
24. Lista de DCI - MNSRM-EF [Internet]. INFARMED. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci
25. Automedicação [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/automedicacao/>
26. Normas relativas à prescrição de medicamentos [Internet]. INFARMED; Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%C3%A7%C3%A3o/bcdob378-3b00-4ee0-9104-28doddbob7872
27. Normas relativas à dispensa de medicamentos [Internet]. ACSS; Available from: https://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2016/11/Normas_Dispensa_V5-o_20180503.pdf
28. Decreto-Lei n.o 15/93, de 22 de janeiro [Internet]. Diário da República. 2023. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/15-1993-585178>
29. Decreto-Lei n.o 97/2015 [Internet]. Diário da República. 2025. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/decreto-lei/2015-108117229-108117309>
30. Norma Geral Dispensa em Proximidade [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos; Available from: https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2023/_www/consulta_publica/marco_2023/00_nge_00_001_01_norma_dispensa_proximidade_consulta_publica_vf.pdf
31. Decreto-Lei n.o 95/2004, de 22 de abril [Internet]. Diário da República. 2023. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/95-2004-223251>

32. Portaria n.o 594/2004, de 2 de junho [Internet]. Diário da República. 2023. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/594-2004-261875>
33. Medicamentos Manipulados | Farmácia Silveira [Internet]. Farmácias Silveira. 2021. Available from: <https://www.farmaciasilveira.com/institucional/servicos/medicamentos-manipulados.html>
34. Decreto-Lei n.o 145/2009, de 17 de junho [Internet]. Diário da República. 2024. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/145-2009-494558>
35. Suplementos Alimentares – DGAV [Internet]. DGAV. Available from: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/>
36. Suplementos | Farmacia Silveira [Internet]. Farmácias Silveira. 2021. Available from: <https://www.farmaciasilveira.com/institucional/servicos/suplementos.html>
37. Decreto-Lei n.o 296/98, de 25 de Setembro [Internet]. INFARMED; Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1076326/decreto_lei_20296-98.pdf
38. Regulamento - 609/2013 [Internet]. Europa.eu. 2024. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32013R0609>
39. Ortopedia | Farmacia Silveira [Internet]. Farmácias Silveira. 2021. Available from: <https://www.farmaciasilveira.com/institucional/servicos/ortopedia.html>
40. Decreto-Lei n.o 148/2008, de 29 de julho [Internet]. Diário da República. 2023. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/148-2008-454810>
41. Decreto-Lei n.o 94/95, de 9 de maio [Internet]. Diário da República. 2025. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/analise-juridica/associacoesdetails/94-513873>
42. Homeopatia | Farmacia Silveira [Internet]. Farmácias Silveira. 2021. Available from: <https://www.farmaciasilveira.com/institucional/servicos/homeopatia.html>
43. Competências Farmacêuticas [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2018. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/assuntos-profissionais/competencias-farmaceticas/administracao-de-vacinas-e-medicamentos-injetaveis/a-competencia/>

44. Consultas de Podologia | Farmacia Silveira [Internet]. Farmácias Silveira. 2022. Available from: <https://www.farmaciasilveira.com/institucional/servicos/consultas-de-podologia-.html>
45. Medicamentos Manipulados | Farmacia Silveira [Internet]. Farmácias Silveira. 2021. Available from: <https://www.farmaciasilveira.com/institucional/servicos/consultas-de-nutricao-.html>
46. Testagem COVID-19 | Farmacia Silveira [Internet]. Farmácias Silveira. 2025. Available from: <https://www.farmaciasilveira.com/institucional/servicos/teste-rapido-antigenio-covid-19.html>
47. Norma Geral Preparação Individual de Medicamentos [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos; Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_para_a_preparacao_individualizada_de_medicacao_6429792975b4764a80b16d.pdf
48. Preparação Individualizada de Medicação | Farmacia Silveira [Internet]. Farmácias Silveira. 2025. Available from: <https://www.farmaciasilveira.com/institucional/servicos/preparacao-individualizada-de-medicacao-.html>
49. CLICK&GO | Farmacia Silveira [Internet]. Farmácias Silveira. 2021. Available from: <https://www.farmaciasilveira.com/institucional/servicos/click-e-go.html>
50. Decreto-Lei n.º 38/2018, de 11 de junho [Internet]. Diário da República. 2025. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/38-2018-115487877>
51. Novo portal CCF [Internet]. Ministério da Saúde; Available from: <https://www.ccf.min-saude.pt/portal/page/portal/publico/Informacoes/NoticiaseEventos/NovoPortal>
52. Valormed [Internet]. VALORMED. Available from: <https://valormed.pt/>
53. O que é a Farmacovigilância? [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/o-que-e-a-farmacovigilancia/>

54. Farmacovigilância [Internet]. INFARMED. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia>

**ANEXO 1 – Movement Disorders Society Red Flags Criteria, adaptado de
“Versão em português das diretriz europeia de fisioterapia para a Doença
de Parkinson**

© ParkinsonNet | KNGF 2014

Anexo 8

Red flags/Alertas vermelhos para doença de Parkinson e seus diagnósticos mais prováveis

Sinais e sintomas	Diagnóstico mais provável
<p>Padrão de distribuição</p> <ul style="list-style-type: none"> • Simétrico • Assimétrico* • Fenótipo: parte inferior do corpo 	<p>PSP, AMS DCB (muito assimétrico) PV</p>
<p>Curso da doença</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rápida progressão (HY 3 < 5 anos) • Progressão em degraus • Remissão 	<p>PSP, AMS PV PV, parkinsonismo induzido por droga</p>
<p>Medicamentos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma/insuficiente resposta a levodopa (> 1 g por dia de levodopa em 1 mês) • Intolerância precoce/acentuada a levodopa • Discinesia induzida por levodopa* • Dor não responsiva a levodopa 	<p>Sem resposta: PSP, DCB; resposta parcial: AMS DCL, PV AMS, DCL, PV Todas as formas de parkinsonismo atípico</p>
<p>Tremor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tremor assimétrico, "rolar pílula" * • Tremor espasmódico, irregular 	<p>Raro: AMS AMS, DCB</p>
<p>Miclonia</p>	<p>AMS (dedos estendidos), DCB, PSP, DCL, SCA 2, PARK 9</p>
<p>Disfagia e disartria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disartria precoce, grave • Disfagia precoce, grave • Disfonia (espasmódica) 	<p>Parkinsonismo atípico PSP, AMS AMS</p>

Sinais e sintomas	Diagnóstico mais provável
Distonia <ul style="list-style-type: none"> • Orofacial • Cervical • Axial <ul style="list-style-type: none"> – Síndrome de Pisa* 	AMS, PSP (blefaroespasma), induzido por droga AMS (anterocolo), PSP (retrocolo)
<ul style="list-style-type: none"> – Camptocormia* 	AMS, doença de Alzheimer, miopatia, miastenia, PDIC, induzido por droga, deformidades da coluna, artrite, paraneoplásico
<ul style="list-style-type: none"> • Membros* • Generalizada 	AMS, induzido por droga AMS, DCB, parkinsonismo hereditário (PARK 1,2,6,7,9,14), síndromes distônicas hereditárias (DYT 3,5,12,16, SCA 3), intoxicações (neurolépticos, monóxido de carbono, manganês), doenças de depósito (doença de Wilson, NBIA1), diversos (hemiparkinsonismo-hemidistonia, neuroacantocitose, doença de Huntington)
<ul style="list-style-type: none"> • Fixa 	DCB (precoce), AMS (tardia no curso da doença)
Envolvimento piramidal	PV, AMS, PARK 2,9
Ataxia (cerebelar)	AMS, SCA 2,3,17, doença de inclusão intranuclear neuronal
Distúrbios de marcha e equilíbrio <ul style="list-style-type: none"> • Instabilidade postural precoce • Uso de dispositivos auxiliares de marcha/ dependência de cadeira de rodas* 	PSP; em menor grau: AMS, DCB e PV < 3 anos: AMS, PSP; 3-10 anos: outras formas de parkinsonismo atípico
Distúrbios sensoriais <ul style="list-style-type: none"> • Cortical • Polineuropatia 	DCB Induzido por droga (amantadina), intoxicação (dissulfeto de carbono, manganês, solventes, monóxido de carbono), infeccioso (sífilis, HIV), paraneoplásico (parkinsonismo e polineuropatia — progressão rápida!), endócrino (hipoparatiroidismo), metabólico (gangliosidose), mitocondrial (MERRF, mutação POLG), neurodegenerativa (doença de inclusão intranuclear neuronal, AMS)

Sinais e sintomas	Diagnóstico mais provável
Distúrbios do movimento dos olhos	
• Paralisia supranuclear	PSP
• Fenômeno <i>round-the-house</i>	PSP
• Movimentos oculares sacádicos	
– Dificuldade em iniciar	DCB
– Execução lentificada	PSP
• Impersistência do olhar	AMS, SCA, PSP
• <i>Square wave jerks</i>	AMS, SCA, PSP
• Dismetria/ <i>overshoot</i>	AMS, SCA
• Nistagmo	AMS, SCA
• Apraxia ocular	DCB
• Crise oculogírica	Parkinsonismo induzido por droga (antipsicóticos, antieméticos), parkinsonismo juvenil, lesões talâmicas bilaterais
Disfunção autonômica	
• Início precoce e grave	AMS, DCL (em menor grau)
• Extremidades frias, descoloridas (“sinal das mãos frias”)	AMS
Disfunção cognitiva	
• Precoce e acentuada	PSP, DCL, DFT, doença de Huntington, HPN
• Relativamente tardia*	DCB, PV
• Disfunção cognitiva relativamente leve	AMS
• Apraxia	DCB, PSP (em menor grau)
• Afasia	DCB, PSP (em menor grau)
Sintomas psiquiátricos	
• Apatia (precoce)*	PSP
• Desinibição	
– Emocionalmente	Precoce: PSP, em menor grau: AMS
– Desinibição pseudobulbar	PSP, DCB
• Alucinações, ilusões	DCL (precoce)
Distúrbios do sono	
• Distúrbio comportamental do sono REM	DP, AMS, DCL
• Síndrome de apneia do sono	AMS
• Estridor inspiratório noturno	• AMS

* Também pode estar presente na doença de Parkinson.

AMS, atrofia de múltiplos sistemas; DCB, degeneração corticobasal; DCL, demência com corpos de Lewy; DFT, demência frontotemporal; DP, doença de Parkinson; HPN, hidrocefalia de pressão normal; MERRF, *myoclonic epilepsy with ragged red fibers* [epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas]; NBIA1, *neurodegeneration with brain iron accumulation* [neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro tipo 1]; PDIC, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica; POLG, subunidade gama da DNA polimerase; PSP, paralisia supranuclear progressiva; PV, parkinsonismo vascular; REM, *rapid eye movement*; SCA, *spinocerebellar ataxia* [ataxia espinocerebelar].

Mais informações podem ser encontradas na publicação de 2012 de MB Aerts et al.⁴.

Anexo II – Identificação de metabolitos

Metabolitos	Desvio Químico (ppm)	Multiplicidade
Isoleucina	1,00	Dupleto
Valina	1,05	Quarteto
Ácido isobutirico	1,07	Dupleto
Ácido Metilsuccinico	1,11	Multipleteo
Etanol	1,19	Tripleto
Ácido-3-hidroxivalerico	1,27	Singuleto
Treonina	1,34	Dupleto
Acido-alfa-hidroxisobutirico	1,36	Singuleto
Alanina	1,49	Quarteto
Lisina	1,90	Multipleteo
Ácido acético	1,92	Singuleto
Ácido-2-hidroxioglutarico	1,99	Multipleteo
Ácido-n-acetilaspártico	2,04	Singuleto
Ácido-n-acetilneuraminico	2,07	Singuleto
Acetona	2,17	Singuleto
Ácido acetoacético	2,18	Singuleto
Ácido glutâmico	2,28	Multipleteo
Ácido piruvico	2,35	Singuleto
Ácido succinico	2,41	Tripleto
Glutamine	2,44	Multipleteo
Citrato	2,6;	Duplo Dupleto
Dimetilamina	2,72	Singuleto
Creatina	3,04	Singuleto
Creatinina	3,04; 4,06	Singuleto; Singuleto
Ácido metilurico	3,16	Singuleto
Trimetilamina	3,26	Singuleto
Taurina	3,27; 3,42	Tripleto; Tripleto
Metanol	3,36	Singuleto
Açucars	3,53; 3,75	Multipleteo; Multipleteo
Glicina	3,57	Singuleto
ácido glicolico	3,94	Singuleto
Serina	3,95	Multipleteo
Lactato	4,11	Quarteto
Ureia	5,81	Singuleto
Histidina	7,10	Singuleto
4-hidroxifenilacetato	3,44; 7,15	Singuleto; Dupleto
Indoxyl sulfato	7,21; 7,30	Duplo Dupleto; Duplo Dupleto
Fenilacetilglutamina	7,36	Multipleteo
Fenilalanina	7,44	Multipleteo
Ácido Hipurico	3,97; 7,56; 7,64; 7,84	Dupleto; Multipleteo; Tripleto; Dupleto
Nudifloramida	8,34	Dupleto
Formato	8,47	Singuleto
Trigonelina	4,44; 8,09; 8,84	Singuleto; Tripleto; Multipleteo

Anexo III: Concentração dos Metabolitos – Tabela Completa

	Grupo Controlo	Grupo PKSN	P-value
Isoleucina	0.318±0.228	0.222±0.185	0.125
Valina	0.215±0.149	0.195±0.141	0.360
Ácido Isobutírico	0.244±0.138	0.198±0.135	0.195
Ácido Metilsuccínico	0.529±0.337	0.332±0.166	0.152*
Etanol	1.638±0.759	1.780±0.860	0.312
Ácido-3-hidroxivalerico	0.436±0.242	0.315±0.243	0.099
Treonina	1.88±1.78	1.30±0.799	0.152
Acido-alfa-hidroxi-butírico	0.543±0.255	0.746±0.378	0.011*
Alanina	2.162±1.382	1.40±0.751	0.047*
Lisina	2.29±1.758	1.849±1.122	0.233
Ácido acético	2.73±3.594	4.945±6.00	0.113
Ácido-2-hidroxi-glutarico	3.98±1.972	3.01±1.707	0.100
Ácido-n-acetil-aspartico	2.298±1.631	1.684±1.125	0.133
Ácido-n-acetil-neuraminico	3.229±2.927	1.590±1.215	0.039*
Acetona	0.264±0.293	0.122±0.088	0.256
Ácido acetoacético	0.156±0.154	0.081±0.050	0.236*
Ácido glutâmico	22.89±13.10	19.38±13.84	0.255
Ácido piruvico	5.534±5.198	7.77±7.988	0.180
Ácido succínico	0.988±0.715	0.735±0.315	0.140
Glutamine	2.822±1.825	3.341±2.919	0.280
Citrato	30.472±23.06	17.44±14.65	0.047*
Dimetilamina	2.29±1.55	1.698±0.952	0.123
Creatina	0.006±0.005	0.004±0.004	0.196
Creatinina	10.82±0.014	10.81±0.01	0.111
Ácido metilúrico	0.537±0.487	0.364±0.189	0.136
Trimetilamina N-óxido	0.050±0.038	0.029±0.027	0.058
Taurina	10.82±0.014	10.81±0.008	0.111
Metanol	0.332±0.298	0.257±0.141	0.213
Açucars	8.656±0.011	8.651±0.007	0.115
Glicina	3.988±3.548	3.794±4.489	0.448
Ácido glicólico	1.843±2.031	0.936±0.751	0.077
Serina	3.771±2.991	2.681±1.626	0.130

Lactato	7.169±5.424	4.401±2.175	0.305
Ureia	10.452±6.637	9.854±6.034	0.402
Histidina	0.177±0.167	0.173±0.089	0.469
4-hidroxifenilacetato	14.42±0.019	14.41±0.011	0.111
Indoxil sulfato	21.64±0.030	21.628±0.017	0.117
Fenilacetilglutamina	41.721±33.51	24.064±15.75	0.057
Fenilalanina	4.60±3.637	3.11±2.178	0.118
Ácido Hipúrico	6.182±0.008	6.179±0.005	0.110
Nudifloramida	0.318±0.213	0.495±0.255	0.026
Formato	1.279±1.226	1.299±1.044	0.483
Trigonelina	6.189±0.013	6.183±0.007	0.119