

**Senescência Celular: Perspetivas Terapêuticas  
para as Doenças Neurodegenerativas  
Experiência Profissionalizante na Vertente de  
Investigação e Farmácia Comunitária**

**Luísa Mariana Fernandes Abreu**

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

Orientador: Professora Doutora Liliana Inácio Bernardino

**Julho de 2024**

**Folha em branco**

# Declaração de Integridade

Eu, Luísa Mariana Fernandes Abreu, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 42235 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade 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 referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 18 /07 /2024

Luísa Abreu

**Folha em branco**

# **Dedicatória**

“If I have seen further, it is by standing on the shoulders of Giants.” Isaac Newton

Aos meus pais, pela força e apoio incondicional.

**Folha em branco**

# Agradecimentos

A conclusão deste projeto representa a concretização de um sonho e um marco muito importante na minha jornada académica e pessoal. Este momento especial é o resultado de muito esforço, apoio e incentivo, e eu não podia deixar de expressar a minha sincera gratidão a todos os que, de alguma maneira, contribuíram para a concretização deste sonho.

Em primeiro lugar, expresso a minha gratidão à minha orientadora, Professora Doutora Lílina Bernardino, pela disponibilidade, apoio, espírito crítico e profissionalismo demonstrado ao longo deste processo. É motivo de grande orgulho olhar para o trabalho que realizamos. Reconheço que este projeto é fruto do trabalho de equipa e que sem a sua contribuição não teria alcançado o mesmo nível de qualidade.

Aos meus pais, Ângela e Joaquim, agradeço profundamente o amor incondicional, apoio constante e a fé inabalável em mim e no meu potencial. Foram os pilares que sustentaram todos os momentos da minha vida. Sem vocês, esta jornada não teria sido possível. Obrigada por serem a minha base sólida e a maior fonte de inspiração.

Ao meu irmão, Nuno, expresso a minha profunda gratidão e admiração. Nenhum desafio foi grande demais graças aos seus conselhos sábios e às palavras certas. A tua garra e determinação são fontes de inspiração. À minha irmã, Ana, agradeço a paciência e compreensão infinitas. Não foste apenas uma presença constante, mas também, uma explicadora nota 20. O teu apoio foi fundamental para chegar até aqui e eu estou eternamente agradecida por isso.

Ao meu cunhado Franciss, um obrigada pelo apoio. Foste “motor de arranque” durante uns belos meses.

Ao meu namorado, Sérgio Brito, cuja amizade, compreensão e apoio incansável foram fundamentais durante esta jornada, o meu obrigada. Obrigada por me ajudares a ser sempre melhor e a manter minha sanidade mental intacta (ou quase).

À Ana, Dalila, Dina e Joana, cada uma contribuiu de maneira única ao longo de tantos anos. Obrigada por estarem sempre ao meu lado, por me apoiarem nos momentos mais difíceis e celebrarem comigo tantas vitórias. Vocês foram amigas, conselheiras, confidentes e companheiras a uma mensagem de distância.

Aos amigos que conquistei na faculdade, que partilharam esta jornada académica comigo, o meu sincero obrigada. A convivência, a troca de experiências, momentos de estudo, incentivo e as tardes que se prolongavam e passavam a noites nos Leões da Forest foram fundamentais para o nosso crescimento intelectual e pessoal. Que os laços da nossa amizade perdurem além das ruas da Covilhã.

A todos os restantes, que se cruzaram no meu caminho e que de maneira significativa contribuíram para o meu crescimento pessoal, expresso o meu sincero obrigada.

**Folha em branco**

# Resumo

Este relatório para a obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas está estruturado em dois capítulos: o Capítulo 1 apresenta uma revisão bibliográfica sobre as aplicações terapêuticas de fármacos que visam as células senescentes em doenças cerebrais, enquanto o Capítulo 2 detalha experiências profissionais em Farmácia Comunitária.

O Capítulo 1 explora “Senescência Celular: Perspetivas Terapêuticas para Doenças Neurodegenerativas”. Numa população global cada vez mais idosa, a longevidade reflete avanços na tecnologia e na saúde, mas também apresenta desafios significativos. Acrescentar anos à vida não melhora necessariamente a qualidade de vida, especialmente porque o envelhecimento é frequentemente acompanhado por doenças complexas relacionadas com a idade. A senescência celular, um processo biológico fundamental para o desenvolvimento, mas prejudicial no envelhecimento, está intimamente ligada a várias doenças relacionadas à idade, tornando-se um mecanismo-chave no processo de envelhecimento. Portanto, compreender as características distintas das células senescentes é crucial para desenvolver estratégias terapêuticas eficazes. Ao explorar a interseção de "envelhecimento biológico - senescência celular - doenças neurodegenerativas", a comunidade científica tem-se concentrado em investigar os potenciais benefícios da eliminação seletiva de células senescentes para melhorar a saúde e o bem-estar dos idosos. Atualmente, as abordagens terapêuticas direcionadas à senescência celular podem ser categorizadas em duas estratégias farmacológicas distintas: intervenções senolíticas de 1ª geração e senomórficas. Esta pesquisa concentra-se na revisão das aplicações terapêuticas de compostos selecionados - especificamente a combinação senolítica de Dasatinibe e Quercetina, e Navitoclax, juntamente com agentes senomórficos como Metformina e Rapamicina - no contexto de doenças neurodegenerativas e declínio cognitivo. Ensaios pré-clínicos têm demonstrado potencial eficácia dessas terapias, indicando resultados promissores das mesmas no tratamento de doenças relacionadas à idade. No entanto, os ensaios clínicos em andamento estão predominantemente nas fases I/II, exigindo estudos adicionais abrangentes e randomizados para validar as evidências acumuladas. Em conclusão, as intervenções senolíticas e senomórficas representam estratégias farmacológicas versáteis e promissoras para abordar doenças neurodegenerativas associadas à senescência celular.

O Capítulo 2 é dedicado ao relatório de estágio que detalha a experiência profissional no contexto da Farmácia Comunitária na Farmácia Ribeirabravense. Este descreve o fluxo de medicamentos e de diversos produtos de saúde, referindo o papel ativo e multifacetado do farmacêutico comunitário através de experiências documentadas. Esta experiência em primeira mão enfatiza as responsabilidades assumidas pelos farmacêuticos comunitários.

## **Palavras-chave**

Senescência celular;envelhecimento;senolitos;senomórficos;doenças neurodegenerativas

**Folha em branco**

# Abstract

This report for the master's degree in Pharmaceutical Sciences is structured into two chapters: Chapter 1 reports a bibliographic revision about the therapeutic applications of drugs targeting senescent cells for brain diseases, while Chapter 2 details professional experiences in Community Pharmacy.

Chapter 1 explores “Cellular Senescence: Therapeutic Perspectives for Neurodegenerative Diseases”. In an increasingly elderly global population, longevity reflects advancements in technology and healthcare, yet it also presents significant challenges. Adding years to life does not inherently improve quality of life, especially as aging is often accompanied by complex age-related diseases. Cellular senescence, a biological process integral to development yet detrimental in aging, is closely linked to various age-related diseases, making it a key mechanism in the aging process. As a result, understanding the distinct characteristics of senescent cells is crucial for developing effective therapeutic strategies. By exploring the intersection of "biological aging - cellular senescence - neurodegenerative diseases", the scientific community has focused on investigating the potential benefits of selectively eliminating senescent cells to enhance the health and well-being of the elderly. Currently, therapeutic approaches targeting cellular senescence can be categorized into two distinct pharmacological strategies: 1st generation senolytic and senomorphic interventions. This research focuses on the review of the therapeutic applications of selected compounds—specifically, the senolytic combination Dasatinib, Quercetin and Navitoclax alongside the senomorphic agents such as, Metformin and Rapamycin—in the context of neurodegenerative diseases and cognitive decline. Pre-clinical trials have demonstrated the potential efficacy of these age-specific therapies, indicating promising outcomes in age-related disease management. Nevertheless, ongoing clinical trials are predominantly in phase I/II stages, requiring further comprehensive and randomized studies. In conclusion, senolytic and senomorphic interventions represent versatile and promising pharmacological strategies for addressing neurodegenerative diseases associated with cellular senescence.

Chapter 2 is devoted to the internship report detailing the professional experience in the realm of Community Pharmacy at Farmácia Ribeirabravense. It outlines the flow of medications and diverse health products, illustrating the active and multifaceted role of the community pharmacist through lived and documented experiences. This firsthand

experience underscores the dynamic and multifaceted responsibilities undertaken by community pharmacists.

## **Keywords**

Cell senescence;aging;senolytic;senomorphic;neurodegenerative diseases

**Folha em branco**

# Índice

<b>Capítulo 1 - Senescência Celular: Perspetivas Terapêuticas para as Doenças Neurodegenerativas .....</b>	<b>1</b>
1. Introdução: Envelhecimento e Doenças Neurodegenerativas.....	1
2. Senescência Celular .....	2
3. Interrupção do Ciclo Celular e Resistência à Apoptose.....	5
4. Regulação e Composição do SASP .....	6
5. Teoria do Limiar .....	8
6. Efeitos Benéficos e Nefastos da Senescência Celular .....	8
7. Impacto da Senescência Celular no Cérebro.....	9
7.1 Neurónios - Células pós-mitóticas podem tornar-se senescentes? .....	9
7.2 Neurogénese.....	10
7.3 Astrócitos.....	11
7.4 Oligodendrócitos e Células Progenitoras de Oligodendrócitos .....	13
7.5 Células da Microglia.....	14
7.6 Células Endoteliais.....	15
8. Senescência Celular e Neurodegeneração .....	15
8.1 Doença de Alzheimer .....	16
8.2 Doença de Parkinson .....	18
8.3 Esclerose Lateral Amiotrófica .....	20
9. Senescência Celular: Terapias Farmacológicas .....	22
9.1 Senoterapias .....	22
9.2 Prós e Contras das Diferentes Alternativas Terapêuticas.....	28
10. Acesso ao SNC: Estratégias e Abordagens Efetivas .....	29
11. Métodos .....	31
12. Conclusão .....	32

<b>Capítulo 2 - Experiência Profissionalizante em Farmácia Comunitária: Farmácia Ribeirabravense .....</b>	<b>34</b>
1. Introdução .....	34
2. Enquadramento e Organização da Farmácia .....	34
2.1 Horário de Funcionamento .....	35
2.2 Recursos Humanos .....	35
3. Espaço Físico.....	36
3.1 Espaço Físico Exterior .....	36
3.2 Espaço Físico Interior .....	37
4. Recursos Informáticos.....	39
5. Equipamentos Gerais e Específicos da Farmácia.....	39
6. Documentação e (In)formação Científica .....	40
7. Medicamentos e Outros Produtos de Saúde .....	40
8. Aprovisionamento e Armazenamento.....	41
8.1 Critérios de Seleção de Fornecedores e de Aquisição dos Diferentes Medicamentos e Produtos de Saúde .....	41
8.2 Gestão e Receção de Encomendas .....	43
8.3 Devoluções .....	44
8.4 Marcação de Preços.....	45
8.5 Critérios de Armazenamento e Controlo de Parâmetros .....	45
8.6 Controlo de Prazos de Validade .....	47
9. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento .....	47
10. Dispensa de Medicamentos .....	49
10.1 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica .....	49
11. Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos.....	55
12. Dispensa de Medicamentos Genéricos .....	56
13. Automedicação .....	56
14. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde.....	59
14.1 Produtos de Dermocosmética, Cosmética e Higiene .....	59
14.2 Produtos Dietéticos Infantis e Destinados a uma Alimentação Especial.....	60
14.3 Fitoterapia e Suplementos Alimentares.....	61

14.4 Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário .....	61
14.5 Dispositivos Médicos.....	62
15. Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia.....	63
15.1 Medição de Parâmetros Antropométricos .....	63
15.2 Medição da Pressão Arterial e Pulsação .....	63
15.3 Determinação de Parâmetros Bioquímicos .....	64
15.4 Serviço de Nutrição .....	65
15.5 Serviço de Podologia .....	65
16. Medicamentos Manipulados .....	66
17. Preparações Extemporâneas.....	67
18. Preparação Individualizada de Medicação .....	68
19. Cartão Saúde da Rede de Farmácias Portuguesas .....	68
20. Conclusão .....	69
<b>Referências .....</b>	<b>71</b>

**Folha em branco**

# Lista de Figuras

## Capítulo 1 – Senescência Celular: Perspetivas Terapêuticas para as Doenças Neurodegenerativas

Figura 1 - Funções da senescência celular ao longo da vida.....	3
Figura 2 - Esquema da paragem do ciclo celular em células senescentes diploides (fase G1). ....	6
Figura 3 - Diagrama resumido da contribuição da senescência celular na DA. ....	18
Figura 4 - Diagrama resumido da contribuição da senescência celular na DP. ....	20
Figura 5 - Diagrama resumido da contribuição da senescência celular na ELA. ....	21
Figura 6 - Fluxograma de pesquisa em bases de dados. ....	32

**Folha em branco**

# Lista de Tabelas

## **Capítulo 1 – Senescência Celular: Perspetivas Terapêuticas para as Doenças Neurodegenerativas**

Tabela 1 - Terapia farmacológica baseada em fármacos senolíticos de 1ª geração e senomórficos em ensaios pré-clínicos.....	22
Tabela 2 - Indicação terapêutica e respetivo ensaio clínico em curso.....	23
Tabela 3 - Resultados de pesquisa discriminados por bases de dados e palavras-chave. .....	31

## **Capítulo 2 – Experiência profissionalizante em Farmácia Comunitária: Farmácia Ribeirabravense**

Tabela 4 - Quadro de Recursos Humanos da Farmácia Ribeirabravense.....	35
--	----

**Folha em branco**

# Lista de Acrónimos

## Capítulo 1 – Senescência Celular: Perspetivas Terapêuticas para as Doenças Neurodegenerativas

53BP1	<i>p53-binding Protein 1</i>
6-OHDA	6-hidroxidopamina
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AMPK	Proteína Quinase Ativada por Adenosina Monofosfato
APP	Precursor da Proteína Amilóide
ATM	Ataxia-Telangiectasia Mutada
ATR	Ataxia Telangiectasia dependente de Rad3
A $\beta$	Beta-amilóide
BCL-2	Linfoma de Células B2
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BHE	Barreira Hematoencefálica
C/EBP $\beta$	Fator de Transcrição CCAAT/proteína de ligação ao intensificador beta
C9ORF72	Chromosome 9 Open Reading Frame 72
CAR-T	Células T com Recetor de Antígeno Quimérico
CCN1	Fator Comunicação Celular
CDK	Cinases Dependentes de Ciclina
DA	Doença de Alzheimer
DAPI	4',6'-diamino-2-fenil-indol
DDR	Resposta ao Dano no ADN
DLB	Demência com Corpos de Lewy
DP	Doença de Parkinson
DPS	Senescência Programada do Desenvolvimento
ECM	Matriz Extracelular
EFN	Efrina
EGF	Fator de Crescimento Endotelial
EGFR	Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
FUS	<i>Fused in Sarcoma</i>
GD	Giro Dentado
GFAP	Proteína Glial Fibrilar Ácida
GM-CSF	Fator Estimulador de Colónias de Macrófagos Granulocíticos
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de Hidrogénio
IFN- $\gamma$	Interferão gama
IGF	Fatores de Crescimento Semelhantes à Insulina
IL	Interleucina
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MAPK	<i>Mitogen-activated Protein Kinases</i>
MCP	Proteína Quimiotática de Monócitos
MMP	Metaloproteinases da Matriz
mTOR	Complexos do alvo Mecanístico da Rapamicina
NF- $\kappa$ B	Fator Nuclear kappa B
NFTs	Emaranhados Neurofibrilares
NK	<i>Natural Killer</i>
NPCs	Células Precursoras Neurais
NSCs	Células Estaminais Neurais
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OPCs	Células Precursoras de Oligodendrócitos

PDGF-AA	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas AA
PQ	Pesticida Paraquat
PS	Presenilina
Rb	Retinoblastoma
RNA	Ácido Ribonucleico
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
rrGM-CSF	Fator Recombinante de Estimulação de Colônia de Macrófagos e Granulócitos de Rato
RS	Senescência Replicativa
SA-β-GAL	β-galactosidase Associada à Senescência
SAHF	Focos de Heterocromatina Associada à Senescência
SASP	Fenótipo Secretor Associado à Senescência
SCAPs	Vias Anti-apoptóticas Associadas à Senescência
SGZ	Zona Subgranular
SIPS	Senescência Prematura Induzida por Stress
SIRT	Sirtuína
SNC	Sistema Nervoso Central
SNpc	<i>Substantia Nigra pars compacta</i>
SOD1	Superóxido Dismutase 1
SVZ	Zona Subventricular
TARDBP	Proteína de Ligação ao ADN-TAR
TKR	Recetores de Tirosina Cinase
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UBI	Universidade da Beira Interior
X-gal	5-bromo-4-cloro-3-indolil-βD-galactopiranosídeo
γH2AX	Histona H2Ax Fosforilada na Serina 139

## **Capítulo 2 – Experiência profissionalizante em Farmácia Comunitária: Farmácia Ribeirabravense**

BDNP	Base de Dados Nacional de Prescrições
CNP	Código Nacional do Produto
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral Alimentação e Veterinária
DM	Dispositivo Médico
DT	Diretora Técnica
FEFO	<i>First in-First out</i>
FIFO	<i>First expire, First out</i>
FR	Farmácia Ribeirabravense
IMC	Índice Massa Corporal
INE	Instituto Nacional de Estatística
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamento Sujeito a Receita Médica – Exclusivo em Farmácia
MSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PIC	Preço Impresso na Cartonagem
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PT	Prontuário Terapêutico
PUV	Produto de Uso Veterinário
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RCM	Resumo das Características do Medicamento

REM	Receita Eletrônica materializada
RH	Recursos Humanos
RSP	Receita Sem Papel
SA	Suplementos Alimentares

**Folha em branco**



# **Capítulo 1 - Senescência Celular: Perspetivas Terapêuticas para as Doenças Neurodegenerativas**

## **1. Introdução: Envelhecimento e Doenças Neurodegenerativas**

O envelhecimento é uma das transformações sociais mais significativas que estamos a presenciar no século XXI e as suas implicações são transversais a todos os setores da sociedade (1).

As projeções indicam que o número de pessoas idosas, com 60 anos ou mais, irá aumentar consideravelmente nas próximas décadas. Estima-se que esse número seja duplicado até 2050, atingindo 2,1 mil milhões de pessoas, e mais do que triplicado até 2100, chegando a 3,1 mil milhões. Estes dados mostram um crescimento expressivo em comparação com os 962 milhões de idosos registados em 2017 (1).

No sentido de estabelecer uma política internacional abrangente, foi adotada uma Declaração Política e o Plano Internacional de Ação de Madrid sobre o Envelhecimento. Este plano tem como objetivo promover mudanças nas atitudes, políticas e práticas em todos os níveis, a fim de lidar de forma eficaz com o fenómeno do envelhecimento populacional. Uma das principais áreas abordadas pelo Plano de Ação é a qualidade do envelhecimento populacional. Para alcançar esse objetivo é necessário combater a discriminação baseada na idade, incentivar a participação ativa e a inclusão social dos idosos, e fornecer acesso a serviços de alta qualidade, como cuidados de saúde adequados, moradia, educação e oportunidades de lazer (1).

Por outro lado, a Década das Nações Unidas para o Envelhecimento Saudável (2021-2030) é uma iniciativa global que procura promover melhorias na vida das pessoas idosas, bem como das suas famílias e comunidades. Esta Década está alinhada com os últimos 10 anos dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, metas estabelecidas pela Organização das Nações Unidas (ONU) para tornar o mundo mais justo, sustentável e inclusivo (2).

Avanços significativos têm sido alcançados no aumento da expectativa de vida humana. No entanto, à medida que a população continua a crescer e a envelhecer, surgem desafios relacionados com o aumento do risco de doenças neurodegenerativas associadas à idade. Estas doenças neurodegenerativas incluem, entre outras, a Doença de Alzheimer (DA) e a Doença de Parkinson (DP), caracterizadas pela degeneração progressiva e disfunção de diferentes regiões cerebrais, resultando na perda gradual de capacidades cognitivas, controlo motor e outras

funções no geral. A incidências destas doenças tende a crescer e representa um desafio significativo para a saúde pública (2).

## 2. Senescência Celular

Senescência é um termo com origem do latim, da palavra "*senex*", que significa "envelhecimento" (3). Os processos moleculares e celulares que afetam o envelhecimento biológico são grandes impulsionadores das doenças relacionadas à idade, sendo a acumulação de células senescentes um dos mais importantes neste contexto, pelo que a influência da senescência celular no desenvolvimento de distúrbios e patologias relacionados com o envelhecimento é bem estabelecida. Em particular, durante o envelhecimento, o Sistema Nervoso Central (SNC) tende a atrofiar, proteínas indesejadas acumulam-se e há um aumento do número de células senescentes no cérebro (4–7).

A senescência celular foi primeiramente observada em 1961 por Hayflick e Moorhead, após subcultura de fibroblastos humanos (8–10). Estes descobriram que os fibroblastos humanos cultivados *in vitro* paravam de se dividir entre as 40 a 60 divisões celulares consecutivas. Estas células demonstraram uma capacidade limitada para se dividirem antes de entrarem numa paragem de crescimento irreversível, denominada senescência replicativa (10). Este processo ocorreu devido ao encurtamento dos telómeros, que desencadeou uma resposta ao dano no ácido desoxirribonucleico (ADN) (11).

Foram observadas três fases distintas de crescimento de fibroblastos cultivados *in vitro* a partir de tecido fetal humano. A Fase I representava o início do crescimento, marcado pela formação da cultura primária. Na Fase II, ocorria uma rápida e sustentada divisão celular que durava cerca de 10 meses, até o início da Fase III. Nesta última fase, identificavam-se formas nucleares aberrantes, e a atividade mitótica diminuía gradualmente até cessar por completo. Esse último achado inesperado foi denominado "fenómeno da Fase III", representando a primeira descrição da senescência celular (8).

Mais tarde, investigações de Olivier Toussaint e outros, revelaram que o stress desempenha um papel fundamental na indução da senescência precoce em culturas celulares, um fenómeno denominado como senescência prematura induzida pelo stress (8).

Este fenómeno, conhecido há mais de 60 anos como senescência celular, tem sido categorizado em 3 tipos principais: senescência programada do desenvolvimento, senescência prematura induzida por stress e senescência replicativa (5,6).

**Senescência programada do desenvolvimento (DPS, do inglês *Developmentally Programmed Senescence*):** Durante a formação embrionária em mamíferos, observa-se a expressão de marcadores associados à senescência celular. No entanto, ao contrário das células

adultas, as células embrionárias geralmente dependem mais da p21 como mecanismo efetor da senescência, e nem sempre é necessário que ocorra dano ao ADN para desencadear essa resposta. A senescência programada durante o desenvolvimento pode ser vista como uma forma mais primitiva de senescência celular (6).

**Senescência prematura induzida por stress (SIPS, do inglês *Stress-Induced Premature Senescence*):** Após o nascimento, as células enfrentam eventos stressantes, como stress oxidativo, radiação, comprometimento das vias de degradação de proteínas e disfunção mitocondrial, responsáveis por ativar a SIPS. Em resposta a um estímulo stressor, as células param de se dividir e entram em um estado de pausa no ciclo celular. De seguida, as células senescentes podem libertar substâncias como o fator de crescimento derivado de plaquetas AA (PDGF-AA) e o fator comunicação celular 1 (CCN1) associado à matriz extracelular, que potenciam o aceleração do processo de cicatrização no caso de uma ferida (12,13).

**Senescência replicativa (RS, do inglês *Replicative Senescence*):** Este modelo é o que demonstra de forma mais explícita a forma como as células respondem quando alcançam um limite de replicação. À medida que os telômeros diminuem progressivamente e a remoção de células senescentes diminui, ocorre disfunção nos tecidos. Fatores como danos oxidativos também foram associados à senescência replicativa (6,12,13).

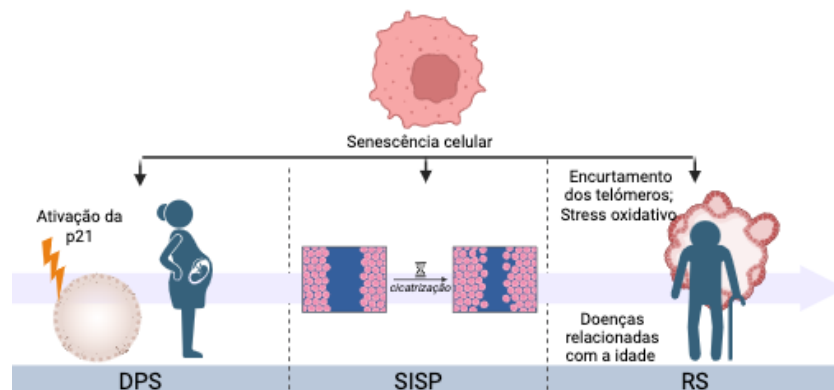


Figura 1 - Funções da senescência celular ao longo da vida.

Abreviaturas: DPS- Senescência programada do desenvolvimento, SISP- Senescência prematura induzida por stress, RS- senescência replicativa.

**Senescência induzida por oncogenes:** Recentemente, foi descrita a senescência induzida por oncogenes, que resulta da expressão aumentada de certos oncogenes, como Ras, Akt e Mos (7). A senescência celular é um mecanismo fundamental na prevenção do crescimento de células que correm o risco de se transformarem em neoplásicas. Para formar um tumor letal, as células cancerígenas precisam de adquirir um potencial de crescimento significativamente aumentado e capacidade de proliferar enquanto expressam oncogenes ativados. Estas características são, no entanto, suprimidas pela senescência. Nestes casos, a resposta de senescência está ligada à regressão do tumor. Recentemente, tornou-se claro que este processo vai além de simplesmente parar o crescimento celular. É importante destacar que o tumor em regressão provoca uma

resposta inflamatória, que ativa o sistema imunológico. Conforme será discutido nas seções seguintes, a inflamação local pode explicar outras atividades biológicas das células senescentes. Desta forma, a senescência celular pode estar envolvida em processos biológicos complexos como supressão ou indução de tumores, com efeitos aparentemente opostos (14).

Independentemente do tipo de senescência, as células senescentes apresentam características comuns. Estas células apresentam numa paragem irreversível do ciclo celular, mas permanecem viáveis. Incapazes de proliferar, mesmo em condições de crescimento ótimas e estímulos mitogénicos, estas células mantêm altas taxas metabólicas e secreção de moléculas para o ambiente externo (9,10,12,13). Esse processo está associado a várias alterações moleculares, incluindo alterações no metabolismo e na capacidade de manter a integridade das proteínas, aumento na produção de espécies reativas de oxigénio (ROS do inglês, *Reactive Oxygen Species*) e libertação de moléculas inflamatórias. Além disso, as células senescentes também sofrem mudanças na sua morfologia, apresentando um tamanho aumentado, uma forma achatada e irregular e múltiplos núcleos (7,13).

Outras características distintivas da senescência celular são: as modificações macromoleculares; a expressão do fenótipo secretor associado à senescência (SASP do inglês, *Senescence-Associated Secretory Phenotype*) que inclui citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e proteases; o metabolismo desregulado; a sensibilidade alterada à apoptose [aumento na regulação de vias antiapoptóticas associadas à senescência (SCAPs do inglês, *Senescent Cell Anti-apoptotic Pathways*)]; a neuroinflamação crónica; o stress oxidativo; as alterações no ADN (resposta persistente ao dano no ADN); diminuição da expressão da laminina-B1; a reorganização da cromatina; aumento da atividade da enzima lisossomal  $\beta$ -galactosidase associada à senescência (SA- $\beta$ -gal) e mudanças mitocondriais (integridade da membrana comprometida, aumento da produção de ROS) (13,15,16). Em particular, as mudanças mitocondriais além de resultarem numa produção aumentada de ROS, causam alterações no metabolismo dos hidratos de carbono e modificações na regulação da transcrição, que aumentam a expressão de genes relacionados com a senescência. Além disso, a mitofagia comprometida leva à acumulação de mitocôndrias disfuncionais, algo que é frequentemente observado em células senescentes. Adicionalmente, as alterações lisossomais conduzem a níveis elevados de SA- $\beta$ -gal, uma enzima encontrada nos lisossomas, associada à senescência nas células (6,7). Por outro lado, as mudanças a nível nuclear revelam respostas persistentes aos danos no ADN com um aumento no marcador histona H2Ax fosforilada na serina 139 ( $\gamma$ H2AX), um aumento na formação de focos de heterocromatina associada à senescência (SAHF do inglês, *Senescence-Associated Heterochromatin Foci*) e uma diminuição na expressão de laminina-B1 ou proteína de caixa de alta mobilidade 1, (HMGB1 do inglês, *High Mobility Group Box 1 protein*) (7).

Em termos celulares, as mitocôndrias, o retículo endoplasmático, o núcleo e os lisossomas são os organelos mais afetados nas células senescentes. As alterações podem ser provocadas pela ação de fatores de crescimento libertados no ambiente celular pelo SASP. Esses fatores podem

aumentar o tamanho dos organelos, como preparação para a divisão celular, mas, devido à inibição do ciclo celular, resultam na acumulação e aumento da massa dessas estruturas. O aumento do conteúdo lisossomal é a base de um dos testes mais importantes para identificar células senescentes: a atividade da SA- $\beta$ -gal, como já referido anteriormente (6).

Uma vez que 30 a 70% das células senescentes possuem SASP pró-apoptótico e são resistentes à apoptose, foi proposto que estas células dependem de vias pró-sobrevivência e anti-apoptóticas para evitar sua própria autodestruição (9,17). Os mecanismos moleculares que determinam se uma célula entra em apoptose ou senescência ainda não estão totalmente compreendidos, pois dependem da intensidade e duração do estímulo inicial, bem como da natureza do dano e do tipo de célula envolvida. Além disso, como ambos os mecanismos - senescência e apoptose - envolvem componentes cruciais, como a ativação da via p53, a resistência das células senescentes à apoptose pode ser influenciada pelos níveis e pela atividade da mesma (10).

Devido à inexistência de um biomarcador específico para a senescência, é utilizada uma combinação de vários biomarcadores para identificar este fenótipo celular (15). Os marcadores mais utilizados para identificar células senescentes são: o aumento da atividade da SA- $\beta$ -gal [através da coloração com x-gal (5-bromo-4-cloro-3-indolil- $\beta$ D-galactopiranosídeo)]; aumento da expressão de inibidores de cinases dependentes de ciclina (CDK do inglês, *Cyclin-dependent Kinase*)/repressores do ciclo celular como p16, p53 e p21; diminuição da fosforilação da proteína retinoblastoma (pRb); o aumento de marcadores citológicos como SAHF; danos no ADN associados à senescência, entre outros (10,13).

### **3. Interrupção do Ciclo Celular e Resistência à Apoptose**

A senescência celular é fundamentalmente definida por uma paragem definitiva da proliferação celular, principalmente na fase G1 ou G0 do ciclo celular, em resposta a diversos estímulos. Estímulos esses, referidos anteriormente, como danos no ADN, redução dos telómeros, desinibição de CDKN2A, stress oxidativo, ativação de oncogenes, inativação de supressores tumorais e inflamação crónica, ativam vias de sinalização que levam à expressão de proteínas como p53 e p16<sup>INK4a</sup> e as respetivas vias moleculares (11,13,15,18). Ambas inibidoras das CDKs, controlando negativamente a progressão do ciclo celular. Posto isto, os principais reguladores da senescência celular são as vias p53/p21 e p16<sup>INK4a</sup>/Rb. Estas desempenham um papel relevante na resposta ao dano no ADN, regulação do ciclo celular e inibem a apoptose (4,5,11,12). O aumento de expressão prolongada de qualquer um destes quatro componentes (p53, pRB, p16<sup>INK4A</sup>, p21<sup>CIP1</sup>) é suficiente para desencadear o processo de senescência (19).

Em situações de stress transitório, a p53 induz um estado de quiescência celular e ativa os processos de reparação do ADN. Por outro lado, em resposta ao stress crónico ou outros sinais adicionais, o p16<sup>INK4A</sup> é ativado, mantendo a paragem prolongada do ciclo celular (5,6,20). Destacar que o processo de senescência é dinâmico, envolve a ativação de vias moleculares

sobrepostas, porém distintas, logo após a saída do ciclo celular até estágios mais avançados da senescência (10).

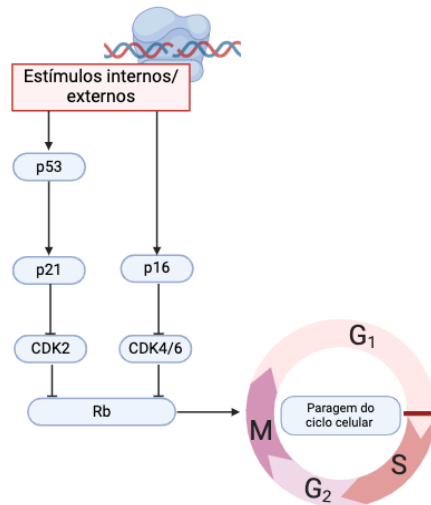


Figura 2 - Esquema da paragem do ciclo celular em células senescentes diploides (fase G1).

Abreviaturas: CDK – cinase dependente de ciclina; Rb- retinoblastoma.

#### 4. Regulação e Composição do SASP

Várias evidências sugerem uma relação entre a senescência celular, o envelhecimento e doenças relacionadas ao mesmo, através da ação do SASP (21). Sabe-se que as células senescentes entram num estado conhecido como SASP, libertando fatores de crescimento, proteases, quimiocinas e citocinas. Algumas dessas moléculas ativam uma resposta inflamatória local para eliminar as células senescentes, um processo chamado de depuração. O conjunto de moléculas envolvidas na sinalização pró-inflamatória inclui interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-8), o fator estimulador de colónias de macrófagos granulocíticos (GM-CSF do inglês, *Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Factor*), proteínas reguladoras do crescimento oncogénico e proteína quimiotática de monócitos 1, 2 e 3 (MCP-1, MCP-2 e MCP-3 do inglês, *Monocyte Chemotactic Protein*). O SASP também inclui enzimas que desempenham um papel na remodelação da matriz extracelular (ECM do inglês, *Extracellular Matrix*), como as metaloproteinases da matriz 1 e 3 (MMP-1 e MMP-3 do inglês, *Matrix Metalloproteinases*). As MMPs também podem clivar mediadores inflamatórios e imunológicos, como as quimiocinas. Isso não só resulta na degradação dessas quimiocinas, mas também na formação de vários antagonistas de recetores de quimiocinas. Este processo pode contribuir para a regulação do sistema imunológico e pode estar envolvido no desenvolvimento de doenças relacionadas à idade (6,10).

O fenótipo SASP também inclui a libertação de fatores de crescimento, entre eles os fatores de crescimento semelhantes à insulina 1 e 2 (IGF-1 e IGF-2 do inglês, *Insulin-like Growth Factor*), bem como vários ligandos do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR do inglês, *Epidermal Growth Factor Receptor*), como epirregulina e anfirregulina, juntamente com o fator de crescimento endotelial (EGF do inglês, *Endothelial Growth Factor*) (6).

A sinalização do IGF é fundamental no metabolismo energético, no desenvolvimento embrionário e até mesmo na formação de tumores. Quando se trata de senescência celular, o IGF-1 exibe uma função dinâmica em fibroblastos cultivados: exposição aguda estimula a proliferação celular, enquanto a exposição prolongada induz senescência. Esse processo promove a integridade celular e previne o aparecimento de células potencialmente prejudiciais (6).

Em situações de stress celular constante, como no envelhecimento, a depuração não ocorre adequadamente, resultando na acumulação de células senescentes, inflamação crônica e, em determinadas situações, fibrose, podendo induzir disfunção tecidual (12).

O fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B do inglês, *Nuclear Factor kappa B*) e o fator de transcrição CCAAT/proteína de ligação ao intensificador beta (C/EBP $\beta$  do inglês, *CCAAT/enhancer-binding Protein  $\beta$* ) são os principais controladores da expressão do SASP. Em células senescentes, são ativados e encontram-se em maior concentração na fração de cromatina. Estes fatores regulam a transcrição de reguladores inflamatórios envolvidos no SASP, como a IL-8 ou IL-6, estas, que por sua vez, formam um ciclo de *feedback* autócrino, aumentando a atividade de C/EBP $\beta$  e NF- $\kappa$ B, intensificando ainda mais o sinal do SASP. A IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  também são secretadas e expressas em células senescentes, promovendo a capacidade de ligação de NF- $\kappa$ B e C/EBP $\beta$  ao ADN o que resulta na secreção aumentada de IL-6 e IL-8. A IL-6, secretada por células senescentes, é crucial para manter a função parácrina e autócrina do SASP, induzindo a interrupção do ciclo celular. As moléculas libertadas pelo SASP são também importantes para recrutar células imunitárias e influenciar as células vizinhas através de comunicação parácrina (22,23).

As moléculas específicas que são produzidas e libertadas pela ativação do SASP dependem do tipo de célula senescente e do estímulo inicial que desencadeou a senescência. Este fenómeno reflete a complexidade e a adaptabilidade das células senescentes em responder a diferentes estímulos. A principal influência destas moléculas é manter e propagar o fenótipo senescente por meio de mecanismos de comunicação parácrina e autócrina entre as células. O impacto da sinalização autócrina e parácrina de vários fatores do SASP é, em determinadas situações, pleiotrópico. Por exemplo, elementos do SASP, como a IL-6 e a IL-8, foram identificados como tendo efeitos tanto benéficos quanto prejudiciais em vários processos biológicos, como cicatrização de feridas, reparação de tecidos e desenvolvimento tumoral (5,6,10).

Recentemente, foram identificados efetores do SASP que são libertados dentro de exossomas, pequenas vesículas libertadas pelas células. Estes efetores, presentes no plasma humano, incluem uma variedade de componentes que foram previamente associados ao envelhecimento e a doenças relacionadas à idade. Os exossomas desempenham um papel importante como mediadores dos efeitos parácrinos da senescência induzida pelo SASP (10).

## **5. Teoria do Limiar**

As células senescentes são removidas do organismo por células do sistema imunológico que são atraídas por mediadores inflamatórios libertados pelo SASP. No entanto, de acordo com a “teoria do limiar”, quando as células senescentes se acumulam e excedem um limiar, o sistema imunológico perde a capacidade de as eliminar, tornando a carga de células senescentes mais elevada. De forma simples, quando há um excesso dessas células, elas podem agir de maneira a bloquear o sistema imunológico e os mecanismos de eliminação, emitindo sinais que as tornam resistentes à apoptose (7,9).

A título de exemplo, as MMPs, libertadas pelas células senescentes através do SASP, clivam os ligantes de FAS e outras proteínas presentes na superfície celular das células imunes, evitando a sua morte. Além disso, as células senescentes desencadeiam o processo de fibrose, que impede que as células imunes se infiltrem. Posto isto, a carga de células senescentes aumenta, contribuindo para o desenvolvimento da disfunção local e sistémica que pode originar diversas doenças (7,9).

## **6. Efeitos Benéficos e Nefastos da Senescência Celular**

As células senescentes têm efeitos benéficos ao longo da vida, especialmente durante as fases iniciais do desenvolvimento (5,10,15). Durante o desenvolvimento embrionário, as células senescentes são importantes para controlar o crescimento e a organização dos tecidos. Para além disso, facilitam o parto devido aos fatores libertados pelo SASP através das células senescentes presentes na placenta (9).

Na vida adulta, a senescência desempenha papéis importantes como a reparação de tecidos danificados, cicatrização adequada de feridas (ao limitar o desenvolvimento de tecido fibrótico), na prevenção do crescimento descontrolado de células cancerígenas e formação de tumores (5,10,15). Se o aparecimento das células senescentes for temporário, as funções benéficas tanto dos tipos de SASP apoptóticos quanto dos tipos pró-crescimento podem coordenar a remodelação dos tecidos e promover respostas imunológicas adequadas durante infeções ou lesões teciduais (9).

Paradoxalmente, em situações de stress celular constante, a depuração não ocorre adequadamente e as células senescentes acumulam-se de forma anormal nos tecidos, gerando inflamação crónica (6,8,12). Desta forma, contribuem para várias complicações relacionadas à idade, como aterosclerose, diabetes, cancro e doenças neurodegenerativas, apoiando significativamente o papel das células senescentes no processo de envelhecimento (10).

O estado de equilíbrio das células senescentes depende da sua remoção pelo sistema imunológico após as suas funções benéficas terem sido cumpridas. O SASP, atrai diferentes

tipos de células que pertencem ao sistema imunológico, como as células *natural killer* (NK), neutrófilos, células dendríticas, monócitos/macrófagos, células B e células T (10).

## **7. Impacto da Senescência Celular no Cérebro**

A maioria dos estudos *in vivo* sobre senescência celular é direcionada para tecidos periféricos, em células que ainda têm capacidade de se dividir. No entanto, evidências emergentes apoiam a existência de células senescentes no cérebro, especialmente em contexto de distúrbios neurológicos e envelhecimento (10,15). Do ponto de vista biológico, a acumulação de células senescentes no cérebro resulta em três principais consequências: neuroinflamação, dificuldade na formação de novos neurónios (neurogênese prejudicada) e problemas nas conexões entre os neurónios (disfunção sináptica) (11).

O cérebro é formado por uma variedade de tipos celulares, tais como os neurónios, as células gliais (astrócitos, oligodendrócitos e microglia), células endoteliais e células estaminais/progenitoras neurais. Durante o envelhecimento, estes vários tipos de células partilham algumas características comuns de senescência celular, mas também apresentam características específicas que variam de acordo com o tipo de célula. A identificação da senescência celular em diversas populações de células cerebrais, revela a sua relevância no contexto do envelhecimento cerebral (5,7).

### **7.1 Neurónios - Células pós-mitóticas podem tornar-se senescentes?**

O cérebro de um humano adulto contém aproximadamente 86 biliões de neurónios, classificados com base na sua morfologia, localização anatómica e função (24,25). Para além disso, os neurónios são células pós-mitóticas particularmente suscetíveis a danos no ADN. No entanto, têm vias eficazes de resposta a danos, como a via de resposta ao dano no ADN (DDR do inglês, *DNA Damage Response*). Quando essas vias são comprometidas pelo envelhecimento, os danos no ADN acumulam-se e resultam em instabilidade genómica, desregulação da transcrição e, conseqüentemente, entrada em processo de senescência (22,23,26).

Os neurónios, apesar de não apresentarem características da RS, como a diminuição dos telómeros, possuem características comuns de senescência com as restantes células mitóticas, como danos no ADN, disfunção mitocondrial, SASP, alterações na morfologia nuclear, acumulação de agregados de macromoléculas, aumento nos níveis de SA- $\beta$ -gal e inibidores do ciclo celular (23). Assim como acontece com células mitóticas, presume-se que a senescência neuronal também seja desencadeada pela ativação da via de sinalização associada à proteína p21, juntamente com a formação de ROS (5).

As falhas na dupla hélice de ADN são um forte indutor da DDR, que se caracteriza pela ativação da ataxia-telangiectasia mutada (ATM do inglês, *Ataxia Telangiectasia Mutated*), da Ataxia

Telangiectasia dependente de Rad3 (ATR do inglês, *Ataxia Telangiectasia and Rad3 Related*) e da formação de focos de dano no ADN que incorporam a  $\gamma$ H2AX. Uma rede complexa de vias de sinalização, conecta a DDR às mudanças fenotípicas que ocorrem durante a senescência. O inibidor da p21 é uma das principais vias sinalizadoras. Para além disso, a DDR induz a ativação de outras vias, como a p38MAPK (do inglês, *Mitogen-activated Protein Kinases*) (27).

Por exemplo, num estudo em que se utilizaram neurónios de Purkinje, neurónios corticais, e hipocampais de murganhos C57Bl/6 jovens (4-5 meses) e envelhecidos (32-36 meses), demonstrou-se que o dano no ADN está relacionado com múltiplos marcadores do fenótipo senescente, incluindo a produção de ROS, a atividade da SA- $\beta$ -gal, secreção de IL-6 e heterocromatização. Tal como na “senescência clássica”, a p21 é um mediador importante destes efeitos subsequentes. Em particular, os neurónios corticais em murganhos idosos, identificados pelo seu tamanho e forma, apresentavam frequentemente focos de  $\gamma$ H2AX, mostravam p38MAPK ativado, eram positivos para IL-6, exibiam forte coloração focal para o marcador de heterocromatina mH2A associado a foci heterocromáticos de DAPI (4',6'-diamino-2-fenil-indol) e eram positivos para SA- $\beta$ -gal. O mesmo tipo de fenótipo foi encontrado em neurónios de Purkinje e hipocampais de murganhos idosos, enquanto em neurónios provenientes de murganhos jovens esses marcadores encontravam-se muito reduzidos (27).

Outra característica dos neurónios envelhecidos é a acumulação de depósitos citoplasmáticos, como a lipofuscina, um agregado de pigmentos amarelo-avermelhados composto por uma mistura complexa de proteínas, lipídios e açúcares que se ligam fortemente entre si. À medida que a idade avança e há um aumento da exposição ao stress oxidativo, estes aglomerados formam-se como resultado do aumento da oxidação, acumulando-se principalmente nos lisossomas de células pós-mitóticas, como os miócitos cardíacos e os neurónios. É também encontrada em neurónios afetados por doenças neurodegenerativas, como a DA e a DP. No entanto, a lipofuscina não é considerada um marcador específico de senescência, pois está presente em células pós-mitóticas não senescentes (22,23).

## 7.2 Neurogénese

A neurogénese é o processo de formação de novos neurónios em áreas específicas do cérebro e diminui com o envelhecimento. É um processo endógeno que envolve a proliferação e diferenciação de células estaminais neurais (NSCs do inglês, *Neural Stem Cell*) (28,29). As NSCs, conhecidas como células do tipo B, são quiescentes e, após estímulo, proliferam e diferenciam-se em células precursoras neurais (NPCs do inglês, *Neural Progenitor Cells*) que, posteriormente, se diferenciam em neuroblastos (neurónios imaturos), células precursoras de oligodendrócitos (OPCs do inglês, *Oligodendrocyte Progenitor Cells*) e astrócitos (30,31). A perda de NSCs ou a diminuição da atividade das mesmas, pode causar o declínio na função cerebral (29).

A neurogênese em mamíferos adultos é limitada à zona subgranular (SGZ do inglês, *Subgranular Zone*) no giro denteado (GD) do hipocampo e à zona subventricular (SVZ do inglês, *Subventricular Zone*) dos ventrículos laterais. A neurogênese na SVZ está associada ao olfato e à memória olfativa e os novos neurónios formados na SGZ contribuem para a aprendizagem e memória, além de regular a ansiedade e influenciar comportamentos sociais (26,32,33).

Estudos demonstraram que o envelhecimento induz a expressão de marcadores relacionados com a senescência, como níveis elevados do SASP, aumento da SA- $\beta$ -gal e de proteínas como a p16, a p21 e a p53, assim como uma redução na expressão de marcadores de proliferação, como o BrdU, e um prolongamento da fase Go/G1 do ciclo celular, sugerindo uma paragem do mesmo em NSCs envelhecidas. Adicionalmente, a sequenciação do ácido ribonucleico (RNA do inglês, *Ribonucleic Acid*) dos neuroblastos envelhecidos demonstrou uma expressão alterada de genes relacionados com a DDR, uma causa potencial do processo de senescência celular (4). Uma vez que a paragem no ciclo celular e a expressão do SASP, desencadeiam a vigilância imunológica, este conjunto de resultados sugere uma vigilância aumentada por células NK nos neuroblastos do GD envelhecidos (34). Durante o processo de envelhecimento, o SASP nos neurónios e nas células da glia parece piorar a neuroinflamação, reduzir a capacidade dos neurónios formarem novas conexões, causando alterações cognitivas, bem como contribuir para a diminuição da neurogênese (11,12). Adicionalmente, os sinais de envelhecimento nos neuroblastos foram associados à via de sinalização mTOR (complexos do alvo mecanístico da Rapamicina). A via de sinalização mTOR tem sido amplamente reconhecida como um regulador molecular central da senescência celular. Um ensaio de co-cultura *in vitro*, utilizando Rapamicina, permitiu fazer uma medição quantitativa das interações NK-neuroblastos e do efeito na citotoxicidade das mesmas. Houve uma redução da senescência celular associada ao SASP, foi detetada uma diminuição da expressão SA- $\beta$ -gal e da expansão das células NK induzida por neuroblastos envelhecidos, sugerindo que o tratamento com Rapamicina foi o responsável pela diminuição da senescência celular e da resposta imunológica associada aos neuroblastos envelhecidos, modulando a atividade das células NK e os efeitos prejudiciais do SASP (34).

À medida que envelhecemos há uma redução da laminina-B1 na SGZ. Esta regulação negativa da laminina-B1 pode estar associada ao declínio na função cognitiva, especialmente na consolidação da memória. Estas zonas neurogênicas estão comprometidas durante o envelhecimento e este é visto como um fator decisivo na relação entre o declínio da memória na DA (26,32).

### **7.3 Astrócitos**

Os astrócitos são as células gliais mais abundantes, constituindo 20-40% do total da população de células da glia. Os astrócitos desempenham funções fundamentais na resposta inflamatória e na manutenção da funcionalidade neuronal, através da produção de moléculas inflamatórias e

fatores de crescimento, regulação da passagem de substâncias através da barreira hematoencefálica (BHE) e formação e eliminação de sinapses. Em resposta a diversos estímulos stressantes, os astrócitos podem tornar-se senescentes ou reativos, sendo que ambos parecem estar envolvidos no comprometimento cognitivo durante o envelhecimento (35).

Os astrócitos podem apresentar diversos fenótipos, como os astrócitos radiais, fibrosos e protoplasmáticos, identificados com base na sua estrutura, distribuição e função. Para além disso, podem ser diferenciados com base na expressão de isoformas e variantes de *splicing* da proteína de filamento intermediário, proteína glial fibrilar ácida (GFAP do inglês, *Glial Fibrillary Acidic Protein*) (25).

No cérebro humano, observa-se um aumento significativo da expressão de GFAP especialmente após os 65 anos de idade. Este aumento de GFAP está associado a uma morfologia celular senescente, caracterizada pelo aumento de filamentos intermediários. Murganhos com deficiência de GFAP exibem um aumento na proliferação celular e neurogênese na camada granular do GD. Estas evidências sugerem que a senescência dos astrócitos, associada ao aumento na expressão de GFAP, pode reprimir a neurogênese e a funcionalidade neuronal (36).

Em um estudo, foram utilizados astrócitos corticais de ratos *in vitro* cultivados durante 10 e 90 dias, com o objetivo de avaliar a capacidade neuroprotetora dos mesmos ao longo do tempo. Nas culturas de astrócitos com 90 dias, a expressão de GFAP e S100 $\beta$  estava aumentada e as células apresentaram positividade para o marcador de senescência, SA- $\beta$ -gal. Foi igualmente observado um aumento da produção de ROS, contribuindo para a diminuição da atividade mitocondrial. A capacidade neuroprotetora dos astrócitos foi testada medindo a sobrevivência neuronal cortical em co-culturas com astrócitos jovens e envelhecidos. A co-cultura com astrócitos envelhecidos apresentou menor sobrevivência neuronal, em contraste com as co-culturas dos astrócitos mais jovens. No entanto, na presença de antioxidantes, a sobrevivência neuronal aumentou. Estes resultados sugerem que mudanças nas funções dos astrócitos mais velhos reduzem a sobrevivência dos neurónios e podem contribuir para a morte ou disfunção neuronal presente em doenças neurodegenerativas, como a DA e a DP (4,7,37,38).

Em outro estudo, uma linhagem de ratinhos transgênicos tau MAPT P301S PS19 foi utilizada para investigar o papel das células senescentes na neurodegeneração. Esta linhagem expressa altos níveis de proteína tau humana e acumula astrócitos senescentes positivos para p16<sup>Ink4a</sup>, caracterizando-se por: gliose, deposição de emaranhados neurofibrilares (NFTs do inglês, *Neurofibrillary Tangles*), neurodegeneração e perda cognitiva. A expressão de p16<sup>Ink4a</sup> aumentou significativamente no hipocampo e córtex dos ratinhos PS19 antes da deposição dos NFTs, correlacionando-se com marcadores de senescência. A eliminação das células senescentes através do transgene INK-ATTAC e administração de AP20187 reduziu a expressão de p16<sup>Ink4a</sup>, p21<sup>Cip1/Waf1</sup>, SA- $\beta$ -Gal e citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e a IL-1 $\beta$ . Testes comportamentais revelaram que a eliminação das células senescentes diminui a perda de memória de curto prazo, testado através do interesse pelos novos odores, demonstrando eficácia

na remoção seletiva de células senescentes. Além disso, a administração de Navitoclax também preveniu a expressão aumentada de genes associados à senescência e à fosforilação de tau, sugerindo o seu potencial terapêutico (39). Este estudo demonstra que a remoção das células senescentes antes do início da doença tem efeitos significativos na progressão da tauopatia, prevenindo gliose, hiperfosforilação de tau, deposição de NFTs, neurodegeneração e défices cognitivos, indicando que as células senescentes desempenham um papel crucial na patogênese e evolução das tauopatias (39).

#### **7.4 Oligodendrócitos e Células Progenitoras de Oligodendrócitos**

Os oligodendrócitos são responsáveis pela mielinização dos axónios. No entanto, com o envelhecimento, o potencial regenerativo dos axónios danificados diminui e as OPCs tendem a falhar na produção de oligodendrócitos, causando neurodegeneração. As OPCs dão origem aos oligodendrócitos e assumem um papel importante na regeneração dos mesmos. Estas células promovem a remielinização dos axónios durante o processo de reparação (7,40).

Devido à alta atividade metabólica dos oligodendrócitos, especialmente na produção de energia através da glicólise e da atividade mitocondrial, estes são muito sensíveis ao stress oxidativo. A glicólise aumenta a produção de acetil-CoA, necessária para sintetizar ácidos gordos essenciais para a formação da mielina. Modelos animais sugerem que, em indivíduos mais velhos, os oligodendrócitos mostram sinais de danos oxidativos no ADN e uma maior atividade da enzima SA- $\beta$ -gal, sugerindo um processo de SIPS (4,7).

As OPCs aparecem durante o desenvolvimento embrionário do SNC de mamíferos, e continuam presentes no cérebro até a idade adulta tardia. A falta de proliferação das OPCs, com a idade, pode também desencadear disfunção cognitiva (4). Num modelo animal da DA (APP/PS1) e em amostras cerebrais *post mortem* de pacientes com DA, foi observado que as OPCs exibiam um fenótipo semelhante à senescência quando associadas às placas de  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ), mostrando níveis elevados de p21 e SA- $\beta$ -gal. Para determinar se as OPCs estão associadas às placas de A $\beta$ , efetuou-se imunohistoquímica para A $\beta$ , Olig2 (um marcador de OPCs) e CDKN1A (p21; um marcador de senescência e alvo transcricional do p53) no córtex parietal inferior de 8 pacientes com DA e oito pacientes com comprometimento cognitivo leve (MCI, do inglês *Mild Cognitive Impairment*). Verificou-se que em pacientes com DA, mais de 80% das placas de maior dimensão de A $\beta$  continham células que eram imunorreativas tanto com os anticorpos Olig2 quanto p21. No mesmo estudo, utilizando murganhos transgênicos (APP/PS1) com 7,5 meses de idade, verificaram-se placas de A $\beta$  abundantes no hipocampo e córtex cerebral associadas a células SA- $\beta$ -Gal<sup>+</sup>. Estes resultados sugerem que as células senescentes são encontradas no mesmo ambiente onde se formam as placas A $\beta$  no cérebro de pacientes com DA, assim como em modelos animais. Nas placas A $\beta$ , as OPCs adquirem um perfil senescente e pró-inflamatório, tornando-as incapazes de se diferenciar. A administração oral de Dasatinibe+Quercetina no mesmo modelo animal da DA não reduziu significativamente a carga de A $\beta$ , mas diminuiu a

atividade da enzima SA- $\beta$ -Gal associada às placas de A $\beta$  em relação ao grupo de controle. Além disso, os níveis das proteínas Olig2 e p21, associadas à senescência, também diminuíram nos mesmos animais. Os resultados obtidos indicam que o tratamento com Dasatinibe+Quercetina teve um efeito específico na eliminação de OPCs senescentes associadas às placas de A $\beta$ , sugerindo um potencial efeito benéfico na redução da senescência celular na DA (41).

## 7.5 Células da Microglia

As células da microglia são as principais células do sistema imunológico inato do SNC. Em condições fisiológicas são altamente ramificadas e consideradas as sentinelas imunológicas do cérebro, monitorizando constantemente o microambiente em busca de patógenos ou de lesões. Têm diversas funções, como fornecer suporte aos neurónios, moldar a arquitetura sináptica durante o desenvolvimento embrionário e remover células mortas e detritos celulares. As células da glia, particularmente as microglias, devido à sua capacidade proliferativa, são suscetíveis ao encurtamento dos telómeros (40,42,43).

De modo a comprovar que as células microgliais sofrem RS, foi estudado o encurtamento dos telómeros e a atividade da telomerase *in vitro*. Num estudo, as células da microglia cultivadas *in vitro*, foram expostas a diferentes concentrações do fator recombinante de estimulação de colônia de macrófagos e granulócitos de rato (rrGM-CSF do inglês, *Recombinant Rat Granulocyte Macrophage-colony Stimulating Factor*), com o objetivo de aumentar a taxa de replicação das células. Verificou-se que as células da microglia tratadas com rrGM-CSF apresentaram telómeros significativamente maiores e aumento da atividade da telomerase. Em relação aos telómeros do grupo de controle, após os 16 dias em cultura, entram em senescência. Enquanto as células que não foram estimuladas parecem entrar em senescência apenas quando os telómeros atingem os comprimentos críticos, as células da microglia tratadas com rrGM-CSF não alcançam um comprimento crítico aparente. Ainda assim, é evidenciado que entram em senescência pela redução da atividade mitótica e encurtamento dos telómeros (quando expostas a ROS e stress celular), mesmo na ausência de inibição da telomerase (43).

Em suma, com o envelhecimento, as células da microglia apresentam RS caracterizada pelo encurtamento dos telómeros, interrupção do crescimento, aumento na atividade da enzima SA- $\beta$ -gal e SAHF. As células da microglia mostraram um fenótipo senescente, incluindo a expressão de p16, p21, p53,  $\gamma$ H2AX, IL-8, e produção de ROS. Para além disso, apresentam características morfológicas distintas das microglias não senescentes, como formato amebóide e fragmentação citoplasmática. Posto isto, a capacidade de migração para áreas danificadas fica também comprometida (44).

## 7.6 Células Endoteliais

As células endoteliais encontram-se na interface entre o sangue circulante e os tecidos. Desempenham diversas funções na homeostase vascular, incluindo a regulação do fluxo sanguíneo, recrutamento de células imunológicas, manutenção do tônus dos vasos sanguíneos e transporte de hormonas (25,45,46).

Estudos recentes têm demonstrado células endoteliais cerebrovasculares senescentes induzidas por estímulos externos, como a radiação- $\gamma$ , e pelo envelhecimento (25). Em um estudo, foram testadas as hipóteses, 1) de que as células endoteliais cerebromicrovasculares, (CMVECs do inglês, *Cerebromicrovascular Endothelial Cells*) são sensíveis aos danos de ADN e às lesões causadas pela radiação ionizante e 2) que mesmo utilizando doses baixas de radiação pode comprometer a capacidade angiogénica das mesmas, ao induzir senescência. Para tal, co-culturas de CMVECs com astrócitos e neurónios foram expostas a radiação- $\gamma$ , que aumentou a morte celular de forma significativa nas CMVECs, e esse aumento foi proporcional à dose aplicada, reconhecendo uma sensibilidade maior à radiação- $\gamma$ . Em contraste, os astrócitos e os neurónios apresentaram uma sensibilidade diminuída à radiação- $\gamma$ , comprovada pela menor taxa de morte celular, indicando que a radiação- $\gamma$  induz principalmente a apoptose em células endoteliais. Além disso, a eficiência na reparação dos danos no ADN, foi menos eficiente nas CMVECs em comparação com as restantes células, sugerindo que a radiação- $\gamma$  induz senescência precoce nas CMVECs, associada ao aumento de expressão de p53 e p16 assim como outros marcadores de senescência, como o aumento de expressão de IL-6, IL-1 $\alpha$ , MCP-1, e IL-1 $\beta$ . Com este estudo, observou-se que a radiação ionizante afeta as CMVECs de duas formas: 1) ao causar danos significativos no ADN, que são reparados de forma menos eficiente do que em outros tipos de celulares e 2) induz a secreção de SASP. A radiação ionizante não só causa morte celular, como também é capaz de induzir senescência precoce nas CMVECs. A senescência é evidenciada pela presença de marcadores específicos e pela secreção de SASP, comprometendo a capacidade angiogénica e a função vascular no cérebro (47).

## 8. Senescência Celular e Neurodegeneração

As doenças neurodegenerativas são condições caracterizadas por alterações patológicas progressivas, que envolvem a morte de neurónios, acumulação de proteínas anormais, disfunção mitocondrial, aumento do stress oxidativo, capacidade limitada de regeneração e inflamação crónica em áreas cerebrais específicas. Alterações bioquímicas ligadas à senescência celular são frequentemente consideradas sinais precoces de mudanças patológicas em doenças neurodegenerativas como a DA, DP, Síndrome de Down e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) (5,7). O aumento da presença de ROS, os danos oxidativos e as citocinas libertadas por células senescentes podem ativar excessivamente as células da glia, resultando num estado inflamatório leve, mas persistente, que leva a danos nos tecidos, que por sua vez, ativam novas cascatas inflamatórias, mantendo o estado inflamatório. Em amostras do GD de humanos idosos, observou-se que a atividade das células senescentes aumenta o dano citotóxico das células do

sistema imunológico, como as células NK, o que causa alterações na formação de novos neurónios e na cognição (12).

Os mecanismos relacionados com o envelhecimento do cérebro têm recebido muita atenção, principalmente devido à crescente incidência de demência e doenças cerebrais relacionadas com o envelhecimento. É importante notar que o declínio cognitivo pode ser observado em indivíduos que não apresentam DA ou mudanças neurodegenerativas óbvias. Embora haja algumas evidências de uma relação entre senescência celular e neurodegeneração, é conhecido que a neuroinflamação está presente em doenças como DA, DP e ELA. Em particular, o processo inflamatório associado ao envelhecimento, conhecido como *inflammaging*, pode causar neuroinflamação. Os mediadores do *neuro-inflammaging* têm origem em células gliais, como astrócitos e microglia, e está relacionado com a disrupção da BHE, resultando na disfunção da microvasculatura cerebral, o que amplifica a neuroinflamação. Desta forma, o cérebro fica mais suscetível à infiltração de células imunitárias periféricas, bem como aos mediadores inflamatórios circulantes do *inflammaging* (6,11,48).

## 8.1 Doença de Alzheimer

O declínio cognitivo associado ao envelhecimento tem sido relacionado a diversos processos moleculares, tais como a inflamação crónica, comprometimento da autofagia, danos macromoleculares e disfunção mitocondrial. À medida que as células cerebrais envelhecem, há uma perturbação significativa no equilíbrio redox e no metabolismo energético, principalmente devido a problemas no funcionamento mitocondrial (7,49,50).

Um risco muito elevado de demência está associado à fragilidade cognitiva. O comprometimento cognitivo pode constituir um estágio de transição entre o envelhecimento e a progressão para a DA (51). A DA é a uma das causas mais comuns de demência. É uma condição complexa, que poderá resultar de interações entre múltiplos fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. Manifesta-se através de sintomas como perda de memória e declínio cognitivo. A acumulação de depósitos proteicos da proteína A $\beta$ , da tau hiperfosforilada e do alelo da apolipoproteína (apo) E4 são os principais elementos que contribuem para a DA. Os depósitos de amilóide são encontrados principalmente no córtex cerebral, variam em forma e tamanho e a sua acumulação inicial difere entre indivíduos. O apoE4 está associado à forma tardia da DA, que ocorre geralmente após os 60 anos. Este alelo aumenta o risco de desenvolver a DA e tende a reduzir a idade com que os sintomas se começam a manifestar. Em alguns casos de início precoce (antes dos 60 anos), as mutações em genes como o precursor da proteína amilóide (APP do inglês, *Amyloid Protein Precursor*) e as presenilina 1 e 2 (PS-1 e PS-2 do inglês, *Presenilin*) apresentam-se como as responsáveis. A título de curiosidade, as pessoas com síndrome de Down, possuem uma cópia extra do cromossoma 21 que contém o gene APP, associado ao desenvolvimento de sintomas de demência precoce que se assemelham à DA (52–54).

A falta de compreensão dos mecanismos da doença tem dificultado o desenvolvimento de terapias eficazes para modificá-la. A idade avançada é o maior risco para o desenvolvimento da DA. Intervenções que atuem sobre o envelhecimento biológico podem alterar a progressão da doença e oferecer uma abordagem complementar às atuais. Neste contexto, a senescência celular tem se destacado como um alvo promissor. Eliminar as células senescentes melhora a função neuronal em modelos de roedores em risco de desenvolver a DA, assim como naqueles que já apresentam patologias associadas à proteína tau e à proteína A $\beta$  (55).

Foi colocada a hipótese de que a acumulação de tau pode ativar a resposta ao stress e, assim, iniciar um processo degenerativo crónico, culminando na perda de neurónios e disfunção cerebral. Estudos utilizaram murganhos transgênicos referidos como “tauNFT”, para investigar uma possível relação entre a formação de NFTs e a senescência celular na progressão da neurodegeneração. Estes murganhos desenvolvem patologia de tau agressiva, acompanhada com défices cognitivos e neurodegeneração. Os padrões de expressão genética no hipocampo dos murganhos tauNFT foram analisados, para investigar se os neurónios que continham NFTs apresentavam expressão genética semelhante à senescência. Foi observado que, assim como ocorre com os NFTs da DA, os NFTs dos murganhos ativaram significativamente genes relacionados com a inflamação, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$  do inglês, *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$* ) e IL-1 $\beta$ , genes como, CDKN2A e linfoma de células B2 (BCL-2 do inglês, *B-cell Lymphoma 2*), revelando que os murganhos tauNFT são uma boa ferramenta para estudar a relação entre a formação de NFTs e a senescência celular na neurodegeneração. Os fatores de stress que desencadeiam a senescência estão frequentemente associados a danos no ADN que desencadeiam a libertação de SASP. Nos cérebros dos murganhos tauNFT, um aumento significativo de  $\gamma$ H2AX também foi observado. A expressão aumentada do CDKN2A, um dos indicadores mais confiáveis de senescência celular, também é encontrada com NFTs na DA humana. Consistente com o perfil transcriptómico dos neurónios NFTs de humanos e no tecido cerebral dos murganhos tauNFT, o SASP (IL-1 $\beta$  e TNF $\alpha$ ) foi detetado em níveis mais elevados nos cérebros portadores de tauNFT em comparação com os grupos de controlo. Senolíticos conhecidos, como o Dasatinibe e a Quercetina, foram utilizados para avaliar a eficácia no tratamento da neurodegeneração relacionada com a tau, em idade mais avançada. O tratamento intermitente com Dasatinibe+Quercetina reduziu o número de neurónios corticais contendo NFTs e a expressão genética dos genes associados à senescência em NFTs. Posto isto, a remoção seletiva de células senescentes contendo NFTs com Dasatinibe+Quercetina, sugere ser eficaz. No entanto, para obter uma compreensão mais completa da relação entre senescência e tau, são necessários estudos adicionais baseados em outros parâmetros, como por exemplo a HMGB1 “aberrante”, a perda de laminina-B1 e a morfologia celular alterada, todos associados à patologia de tau e consistentes com a senescência celular (56).

Foram identificadas diversas características nos cérebros de pacientes com DA que se assemelham aos processos observados na senescência, como por exemplo, a  $\gamma$ H2AX e SA- $\beta$ -gal em várias regiões cerebrais, incluindo o hipocampo. De facto, em pacientes com DA, foram

detetados níveis mais altos de SA- $\beta$ -gal no plasma e em várias células cerebrais, como em neurónios, microglia e astrócitos. Foram observadas mudanças na expressão de genes associados à senescência, como p53, p21 e p16<sup>INK4a</sup>. Além disso, verificou-se um aumento da atividade do p38MAPK, um regulador conhecido do SASP, de citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-1 e TNF $\alpha$  juntamente com proteinases extracelulares como MMP-3, no cérebro de pacientes com DA. Cérebros *post mortem* de pacientes com DA, mostraram um grupo específico de neurónios excitatórios com características associadas à senescência. Estes neurónios senescentes têm semelhanças com os neurónios que possuem a patologia dos NFTs, sugerindo uma ligação entre os mecanismos da DA e a senescência. Além disso, os neurónios que contêm NFTs em pacientes com DA, mostram uma expressão aumentada de fatores pró-inflamatórios, incluindo Interferão gama (IFN- $\gamma$  do inglês, *Interferon- $\gamma$* ). Tais descobertas sugerem que estas características senescentes podem contribuir para a patologia da DA (5,12,49,57).

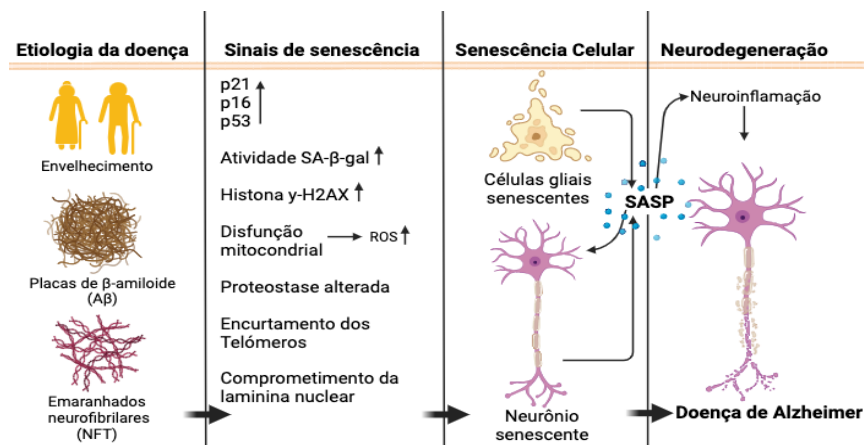


Figura 3 - Diagrama resumido da contribuição da senescência celular na DA.

## 8.2 Doença de Parkinson

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente. Esta doença é caracterizada pela perda seletiva de neurónios dopaminérgicos na via nigrostriatal. Ao afetar principalmente o sistema dopaminérgico, causa uma deterioração das funções motoras, apresentando sintomas como bradicinesia, rigidez muscular e tremor em repouso. Para além disso, sintomas não motores, como distúrbios do sono, problemas psiquiátricos e cognitivos, e disfunção autonómica também são característicos nas fases precoces da doença (7,57,58).

Além da degeneração seletiva de neurónios, especialmente dos neurónios dopaminérgicos na *substantia nigra pars compacta* (SNpc) do mesencéfalo, os corpos de inclusão intraneuronais, conhecidos como corpos de Lewy, também são características patológicas da DP (59). Apesar dos estudos realizados até à data, a base molecular desta doença neurodegenerativa não é completamente compreendida (60). No entanto, estudos *post mortem* indicam que o dano oxidativo tem um papel significativo na DP, onde a produção de ROS é proveniente do metabolismo da dopamina e da disfunção mitocondrial. Além disso, pesticidas e produtos

químicos também são considerados candidatos a originar a DP. Em outros casos, fatores hereditários aumentam a predisposição para o desenvolvimento da doença. Apesar da DP apresentar diversas causas e fatores de risco, estudos sugerem que os mecanismos subjacentes convergem (58). Desde que a proteína sináptica  $\alpha$ -sinucleína foi identificada como o componente principal dos corpos de Lewy, há mais de 20 anos, extensas pesquisas têm demonstrado que a  $\alpha$ -sinucleína não apenas caracteriza a DP, mas também pode causar disfunção e morte neuronal. Detalhes minuciosos acerca da  $\alpha$ -sinucleína nos cérebros de pacientes, revelaram um padrão de progressão que está relacionado aos sintomas da DP. No início da DP, os pacientes apresentam principalmente disfunção motora, com a  $\alpha$ -sinucleína concentrada em áreas do cérebro que controlam os movimentos. Conforme a doença avança, e à medida que ocorre o declínio na função cognitiva dos pacientes, a  $\alpha$ -sinucleína também é observada em áreas corticais responsáveis pelo processamento cognitivo (61,62).

Os agregados de  $\alpha$ -sinucleína são marcadores de doenças, frequentemente conhecidas como sinucleinopatias, que incluem a DP e a demência com corpos de Lewy (DLB do inglês, *Dementia with Lewy bodies*). Na DP, a acumulação de  $\alpha$ -sinucleína desencadeia várias respostas celulares, como o aumento da atividade da enzima SA- $\beta$ -gal, ativação do SASP, disfunção mitocondrial, stress oxidativo, proteostase disfuncional, desregulação do ciclo celular e encurtamento dos telômeros, características da senescência celular (5,63).

Em tecidos *post mortem* de pacientes com DA, demonstrou-se uma expressão aumentada de marcadores de senescência, especialmente em astrócitos. Os astrócitos apresentam marcadores de senescência à medida que envelhecemos naturalmente, e mais ainda nas regiões cerebrais afetadas com DA e ELA. Estes dados motivaram a investigação do papel dos astrócitos senescentes na DP. De facto, os tecidos da SNpc afetados pela DP, apresentavam uma expressão notável de marcadores de senescência como p16<sup>INK4a</sup> e produção aumentada de SASP, destacando-se a protease MMP-3 e as citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-1 $\alpha$  e IL-8. Um marcador bem estabelecido associado à senescência é a redução do nível de laminina-B1, detetável por imunomarcação. Foi observado que os astrócitos (células GFAP<sup>+</sup>), nos tecidos da SNpc afetados pela DP, mostraram uma deficiência significativa de laminina-B1, enquanto nenhuma diferença notável foi encontrada nas células vizinhas não-astrocíticas (GFAP<sup>-</sup>) de pacientes com DP. Esses resultados indicam uma alta prevalência de senescência nos tecidos afetados pela DP, sugerindo que os astrócitos podem estar particularmente propensos ao processo de senescência (57,64).

Posteriormente, foi examinada a capacidade dos astrócitos humanos entrarem em senescência quando expostos ao pesticida paraquat (PQ), utilizado para induzir modelos da DP. A exposição ao PQ, em baixa dose, mimetiza várias características da doença, como por exemplo, a perda seletiva de neurónios dopaminérgicos na SNpc e a redução da função motora. Após exposição, os astrócitos cessaram a proliferação, exibiram marcadores de senescência, incluindo um aumento da atividade da SA- $\beta$ -gal, da proteína p16<sup>INK4a</sup> e focos de 53BP1 (do inglês, *p53-binding*

*Protein 1*), indicando dano no ADN, que por sua vez é um forte estimulador do SASP. Além disso, o efeito do PQ repercutiu-se em níveis elevados de IL-6. Estes resultados demonstram que o PQ, conhecido por produzir radicais livres, possui a capacidade de induzir senescência em astrócitos. Um dos mecanismos potenciais pelos quais o PQ pode contribuir para o desenvolvimento da DP é através da indução de senescência celular (64).

Embora os dados deste estudo indiquem uma predisposição para a senescência em astrócitos, não pode ser excluída a possibilidade de que outros tipos de células cerebrais também possam sofrer indução de senescência. A incapacidade de proliferar dos astrócitos senescentes pode exacerbar a neuropatologia em situações onde a proliferação seria uma resposta apropriada a lesões ou doenças. Os astrócitos desempenham um papel crucial ao fornecer suporte estrutural e metabólico aos neurónios, no entanto, quando adotam um fenótipo pró-inflamatório, comprometem a função neuronal e contribuem para a neurodegeneração associada ao envelhecimento, além de declínios na função cerebral observados *in vivo* (64).

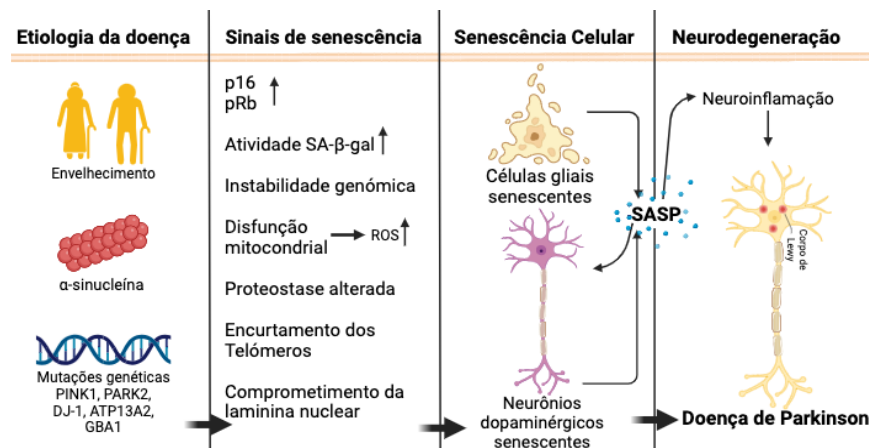


Figura 4 - Diagrama resumido da contribuição da senescência celular na DP.

### 8.3 Esclerose Lateral Amiotrófica

A ELA é uma doença neurodegenerativa progressiva que envolve a degeneração dos neurónios motores corticais, conhecidos como "superiores", e dos neurónios motores espinhais, ou "inferiores". Os sinais e sintomas da ELA incluem fraqueza muscular e atrofia, bem como manifestações de disfunção dos neurónios motores superiores, como aumento do tónus muscular. Clinicamente, é caracterizada por uma paralisia progressiva que pode culminar em morte devido a insuficiência respiratória. É uma doença neurodegenerativa fatal, com um tempo médio de sobrevivência de 2 a 5 anos após o diagnóstico (65–67).

Historicamente, cerca de 90% dos casos de ELA são classificados como esporádicos, onde não há histórico familiar conhecido ou causa genética identificável. Os 10% restantes são classificados como ELA familiar, nos quais há um histórico familiar positivo ou uma causa genética conhecida. Existem evidências significativas que indicam que a ELA é uma doença hereditária, com vários genes identificados como causadores da forma familiar da doença. As

mutações mais comuns incluem os genes: C9ORF72 (do inglês, *Chromosome 9 Open Reading Frame 72*), SOD1 (superóxido dismutase 1), TARDBP (proteína de ligação ao ADN-TAR) e FUS (do inglês, *Fused in Sarcoma*). Por outro lado, nenhum gene em específico foi relacionado com a forma esporádica da doença e esta é muito mal compreendida (65,66).

Embora a ELA possa afetar indivíduos mais jovens, o risco da doença aumenta substancialmente com a idade. É importante destacar que tanto as formas esporádicas quanto as genéticas da ELA exibem características fisiopatológicas que se assemelham aos marcadores do envelhecimento, como a instabilidade genômica e danos no ADN, disfunção mitocondrial, inflamação e proteostase (65).

Em um estudo, foi examinado a expressão de marcadores de senescência, como a p16, a p21 e danos no ADN, no córtex motor e no córtex de associação frontal em tecido *post mortem* de pacientes com ELA. Este estudo mostrou que as células gliais, especialmente astrócitos, no córtex frontal anterior de indivíduos com ELA, apresentam uma expressão aumentada dos marcadores de senescência p16 e p21, em comparação com os de controlo. Por outro lado, o córtex motor não mostrou essa diferença entre os grupos estudados (68). Estas evidências sugerem uma possível contribuição da senescência celular para o desenvolvimento ou progressão da ELA, nos estágios iniciais da doença, destacando o papel dos astrócitos e o dano no ADN neste processo (57).

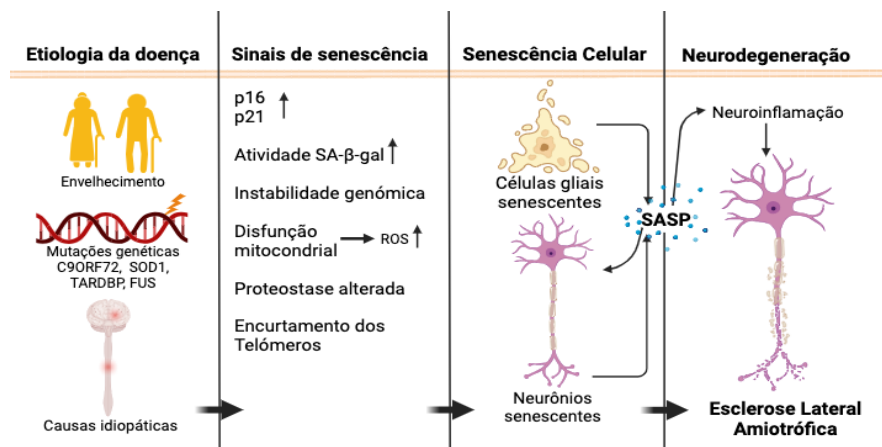


Figura 5 - Diagrama resumido da contribuição da senescência celular na ELA.

## 9. Senescência Celular: Terapias Farmacológicas

### 9.1 Senoterapias

Tabela 1 - Terapia farmacológica baseada em fármacos senolíticos de 1ª geração e senomórficos em ensaios pré-clínicos.

Classe Farmacológica	Vias de Atuação	Mecanismo de Ação	Efeito em Ensaios Pré-clínicos	Fármaco
Senolíticos, 1ª geração	Apoptóticas	Inibidores da família BCL-2 (BCL-2; BCL-W e BCL-XL)	Altera a formação de agregados de tau na DA em murganhos transgênicos (5);  Redução de marcadores de senescência e melhoria da memória em murganhos com DA (57).	Navitoclax (ABT263)
	Apoptóticas, Sobrevivência e Proliferação celular	Inibidor da família BCL-2; Modulador do NF-κB; potente antioxidante.  Inibe os receptores da tirosina cinase e receptores de Efrina	Melhoria do comprometimento cognitivo e reduz a acumulação de Aβ e tau na DA em murganhos transgênicos (5,6,57).	Quercetina + Dasatinibe
Senomórficos	Sobrevivência e Proliferação celular	Inibe NF-κB e potencia AMPK	Reduz a secreção de SASP; melhoria cognitiva e memória de reconhecimento (5,57).	Metformina
		Inibidor mTor	Aumenta a longevidade em modelos de envelhecimento; Melhoria da discinesia relacionada à DP em murganhos (5,8).	Rapamicina18/07/24 10:12:00

Tabela 2 - Indicação terapêutica e respetivo ensaio clínico em curso.

<b>Fármaco</b>	<b>Indicação</b>	<b>Ensaio Clínico</b>
Quercetina+Dasatinibe (D+Q)	Estágio Inicial da DA (5,57,69)	Ensaio Clínico – Fase I/II (NCT 04785300)
	Comprometimento Cognitivo Leve Amnésico ou Estágio Inicial da DA (57,70–72)	Ensaio Clínico - Fase II (NCT04685590)

Como mencionado anteriormente, a senescência celular tem sido identificada como um dos principais processos que contribui para a neurodegeneração. O direcionamento da senescência celular como uma abordagem terapêutica, para várias doenças, incluindo distúrbios neurodegenerativos, tem demonstrado resultados encorajadores. Embora a relação entre senescência celular e doenças neurodegenerativas seja complexa e controversa, o que enfatiza a natureza multifacetada desta relação, foram propostas várias abordagens potenciais contra as células senescentes (5,57).

As terapias destinadas ao uso em humanos podem ser divididas em três categorias, 1) intervenções não farmacológicas que visam evitar que as células senescentes se acumulem no organismo, 2) terapias focadas em reduzir a quantidade de SASP produzido pelas células senescentes e 3) terapias farmacológicas cujo objetivo é diminuir o número de células senescentes (6).

Entre as intervenções não farmacológicas, estudos clínicos em modelos animais indicaram que intervenções dietéticas, como restrição calórica e jejum intermitente podem atrasar o aparecimento de doenças relacionadas à idade. Além disso, a prática de exercício físico pode atrasar a formação de células senescentes, reduzir a inflamação e a debilidade, e evitar o aparecimento de doenças crónicas (9).

Duas abordagens farmacológicas muito utilizadas são os senolíticos de 1ª geração e os senomórficos. Os senolíticos de 1ª geração são substâncias cujo objetivo é induzir a morte seletiva das células senescentes. A eliminação destas células através do uso de compostos senolíticos, tem como objetivo reduzir os impactos negativos da senescência celular. Por outro lado, os senomórficos, não causam a morte das células senescentes, mas alteram o seu comportamento de forma a mitigar os efeitos nocivos, geralmente através da supressão do SASP (7,9,73).

Os senolíticos de 1ª geração têm como alvo várias SCAPs, como as que envolvem os recetores de tirosina cinase (TKRs do inglês, *Receptor Tyrosine Kinase*), moléculas como BCL-2, a modulação da p53 e o recetor de efrinaB1 (EFN). Os senolíticos atingem várias vias biológicas que, além de estarem envolvidas na senescência celular, desempenham outras funções importantes no organismo. Desta forma, a especificidade e a seletividade dos mesmos, são áreas

de foco crucial de investigação, de modo a minimizar os efeitos adversos e melhorar a segurança dos tratamentos (9,57).

Em alguns tipos de células senescentes, as SCAPs podem ser redundantes, de modo que, direcionar para uma única SCAP pode não as eliminar na totalidade. A heterogeneidade das SCAPs, faz com que os preadipócitos ou células estromais mesenquimais senescentes sejam sensíveis ao Dasatinibe, mas não à Quercetina, enquanto as células endoteliais senescentes da veia umbilical humana são sensíveis à Quercetina, mas não ao Dasatinibe. Isto sugere que uma única combinação terapêutica pode não eliminar todas as células senescentes, limitando a sua eficácia. Ao inibir as SCAPs, as células senescentes com um SASP pró-apoptótico sofrem apoptose enquanto as células senescentes com uma SASP pró-crescimento permanecem viáveis (9,57).

A eliminação das células senescentes através da indução da apoptose é a abordagem mais comum. Os membros da família BCL-2 compreendem um grupo de proteínas reguladoras do ciclo celular com efeitos anti-apoptóticos e pró-apoptóticos (6,74). As células senescentes tornam-se resistentes à apoptose, aumentando a expressão dos membros da família de proteínas anti-apoptóticas BCL-2 (BCL-2, BCL-W e BCL-XL), também conhecidas como proteínas pró-sobrevivência (75). Esta família de proteínas são alvos importantes de muitos medicamentos senolíticos. O inibidor da via BCL-2, mencionado na Tabela 1, o Navitoclax, é um composto senolítico que visa uma SCAP, ou seja, tende a induzir a apoptose em uma variedade restrita de células senescentes (4,9,10). Por exemplo, exibe um forte efeito sobre células endoteliais e fibroblastos, por outro lado, não consegue eliminar as células senescentes encontradas nos progenitores de adipócitos humanos, que são particularmente prevalentes em indivíduos idosos, assim como em pessoas com diabetes e obesidade (76,77). O Navitoclax inibe múltiplos membros da família BCL-2. No entanto, o uso do Navitoclax pode ser prejudicial, pois está relacionado a potencial toxicidade, trombocitopenia e neutropenia, sendo necessário limitar a dose (11,18,57).

Ao contrário do Navitoclax, que se dirige a uma SCAP específica, o Dasatinibe e a Quercetina, têm vários alvos (11). O Dasatinibe é um inibidor de pan-tirosina cinase, com a capacidade de bloquear a sinalização de recetores dependentes de efrina. Por outro lado, a Quercetina é um inibidor da família BCL-2, modulador do NF- $\kappa$ B, com propriedades antioxidantes. É um flavonóide encontrado em plantas e alimentos e possui diversos efeitos biológicos (78). O Dasatinibe, a Quercetina e o Navitoclax podem ser usados individualmente ou em combinação. Todavia a combinação Dasatinibe+Quercetina mostrou ser mais eficaz na remoção de células senescentes em comparação com cada composto usado isoladamente (77). Não obstante, todos eles têm mostrado potencial para eliminar células senescentes presentes no cérebro (57).

Estudos demonstram que tanto o Navitoclax, quanto a combinação Dasatinibe+Quercetina, demonstraram melhorar a memória, manter a integridade da BHE e evitar o declínio na função

do recetor N-metil-D-aspartato (NMDAR) no hipocampo, que está associado à deterioração cognitiva. O tratamento com Navitoclax sugere manter a integridade da BHE, ao reduzir a atividade de genes sinalizadores da sua desregulação e ao prevenir o aumento da entrada de albumina no cérebro. Ambos os tratamentos reduziram a secreção de moléculas pró-inflamatórias do SASP, como IL-1 $\beta$  e a expressão de outros genes relacionados à resposta imune e stress oxidativo. A diminuição da expressão de genes foi observada em ambos, mas a combinação Dasatinibe+Quercetina afetou o dobro dos genes em comparação com o Navitoclax. Adicionalmente, Dasatinibe+Quercetina demonstrou uma maior eficácia em modificar as categorias de transcrição cerebral associadas à senescência celular, resultando numa diminuição do stress oxidativo envolvido em vias metabólicas de superóxido no cérebro, aspetos estes que não foram observados como significantes no tratamento com o Navitoclax. Em relação à responsividade de marcadores, a combinação Dasatinibe+Quercetina, demonstrou mais afinidade para o TNF- $\alpha$ , e o Navitoclax para o IFN- $\gamma$ . No geral, foi possível observar uma diminuição da neuroinflamação e consequente melhoria na memória espacial de referência, na memória de reconhecimento e no comportamento (8,18,57). O tratamento Dasatinibe+Quercetina, foi mais eficaz na redução de marcadores morfológicos associados à ativação microglial, eliminou seletivamente oligodendrócitos senescentes, reduziu o número de depósitos de A $\beta$ , bem como uma melhoria na aquisição e retenção de memória, melhoria da função física e no aumento da sobrevivência após o tratamento (13).

Existem vários ensaios clínicos em curso para avaliar a eficácia de senolíticos na prevenção e modulação da DA, como por exemplo o ALSENLITE (NCT04785300) e o STOMP-AD (NCT04685590). O relatório preliminar de um ensaio clínico de fase I (NCT04063124), testou o efeito do tratamento intermitente da combinação Dasatinibe+Quercetina em adultos (> 65 anos), com DA em estágio inicial (79). Embora não tenham acontecido mudanças significativas em indicadores cognitivos e nos exames de neuroimagem após o tratamento, os níveis de certas citocinas e quimiocinas, típicas do SASP, diminuíram significativamente no líquido cefalorraquidiano (LCR) dos pacientes tratados (11,79).

Em relação aos senolíticos de 2<sup>a</sup> geração, estes incluem: pró-fármacos e nanopartículas ativadas pela enzima SA- $\beta$ -gal; depuração imunomediada por células T com recetor de antígeno quimérico (CAR-T do inglês, *Chimeric Antigen Receptor T-cell*); conjugados de anticorpos-fármaco; vacinas e inibidores do SASP (senomórficos). Estas abordagens oferecem estratégias alternativas para eliminar células senescentes. No entanto, a sua eficácia e segurança devem ser cuidadosamente avaliadas em modelos pré-clínicos e ensaios clínicos (9,57).

Em relação às moléculas com características senomórficas, também conhecidos como fármacos senostáticos, estas modulam marcadores de senescência interferindo com características-chave, como a produção e secreção do SASP. Suprimir o SASP sem eliminar as células senescentes é uma abordagem terapêutica alternativa, uma vez que reduz a inflamação causada pelas células senescentes, retarda o envelhecimento e o desenvolvimento de doenças relacionadas ao mesmo.

O objetivo é alcançar efeitos semelhantes aos dos senolíticos, mas sem causar morte celular apoptótica (10,11). Os senomórficos podem atuar direta ou indiretamente no SASP, inibindo o NF- $\kappa$ B, a proteína quinase mTOR, os alvos relacionados ao complexo-1 ou complexo-4 mitocondrial e outras vias envolvidas na indução e manutenção do SASP (9,11). Os inibidores do NF- $\kappa$ B desempenham um papel central na regulação da resposta inflamatória e na ativação de genes envolvidos na produção de citocinas e moléculas pró-inflamatórias, tanto *in vitro* como *in vivo*. A Metformina e a Quercetina são substâncias que afetam a sinalização do NF- $\kappa$ B, capazes de reduzir a produção do SASP (10). A Metformina é um medicamento utilizado no tratamento da diabetes tipo 2 e além disso, promete retardar o comprometimento cognitivo relacionado com a idade. No entanto, a utilização deste medicamento como um medicamento “anti-envelhecimento” ainda não é possível devido à falta de estudos concordantes entre animais e humanos. Para investigar os efeitos do tratamento prolongado com Metformina na função cognitiva, murganhos idosos foram expostos ao tratamento com Metformina, por via oral, durante 10 semanas. O tratamento com Metformina não alterou a função motora, mas melhorou a memória de reconhecimento de objetos em murganhos idosos, evidente pela preferência em explorar novos objetos e separação de padrões. Posto isto, o tratamento com Metformina evidenciou uma melhoria na função cognitiva relacionada ao hipocampo em murganhos envelhecidos (80).

A Metformina, além de inibir o NF- $\kappa$ B, potencia a proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK do inglês, *5' Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase*), descrita como um fator que retarda o envelhecimento, aumentando a longevidade, ao modular a rede mitocondrial e ao aumentar o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês *Brain-derived Neurotrophic Factor*), essencial para a transmissão sináptica e consolidação da memória. Após 10 semanas de tratamento, os animais tratados apresentavam uma expressão de AMPK aumentada (26,80,81). Moléculas como a Metformina têm efeitos antioxidantes e estimulantes sobre os fatores neurotróficos e demonstraram reduzir a presença de células senescentes no SNC, diminuindo o risco de déficit cognitivo e demência (82).

Uma estratégia adicional para mitigar o impacto das células senescentes consiste na modulação do complexo mTOR, uma serina-treonina cinase altamente expressa em neurónios e glia. Este integra sinais que podem influenciar a longevidade e o envelhecimento. O seu papel no metabolismo energético, autofagia e regulação da proteostase é essencial para a homeostase cerebral durante o envelhecimento. A atividade sistêmica do mTOR aumenta durante o envelhecimento, prejudicando a autofagia (26,83,84). De modo a aprofundar a compreensão sobre os mecanismos pelos quais a Metformina exerce os seus efeitos no hipocampo envelhecido, os níveis de AMPK $\alpha$  fosforilada (pAMPK $\alpha$ ) e do complexo mTOR foram avaliados nos ratinhos com 18 meses tratados com Metformina. Verificou-se um aumento significativo na atividade de pAMPK $\alpha$  e uma redução do complexo mTOR no hipocampo, em comparação com os murganhos de 18 meses não tratados. Estes resultados sugerem que a Metformina é capaz de suprimir a sinalização do mTOR no hipocampo através da ativação de AMPK. Descobertas essas

que não só destacam o potencial terapêutico da Metformina no contexto do envelhecimento cerebral, mas também fornecem informações importantes sobre os processos moleculares subjacentes à sua ação protetora no hipocampo durante o envelhecimento (80,85).

Concluindo, estes dados demonstram que o tratamento com Metformina por 10 semanas, iniciado na meia-idade avançada, é eficaz na melhoria da função cognitiva e da memória na velhice. Além disso, análises adicionais sugeriram que a melhoria na função cognitiva decorrente do tratamento com Metformina está associada a efeitos anti-inflamatórios, ativação de AMPK, supressão da sinalização de mTOR e aumento da autofagia no hipocampo envelhecido (80).

A Rapamicina é um antibiótico da classe dos macrolídeos, utilizado na prática clínica como imunossupressor. Este antibiótico promove a autofagia ao inativar o mTOR, e tem sido amplamente apoiado por evidências experimentais como uma possível terapia anti-envelhecimento. Diversos estudos têm demonstrado que a Rapamicina pode ter um papel importante na neuroproteção, em doenças neurodegenerativas (86–89). Num estudo, verificou-se que o tratamento com Rapamicina induziu neuroproteção em neurónios dopaminérgicos no modelo *in vivo* de DP induzida pela 6-hidroxidopamina (6-OHDA). O tratamento com Rapamicina induziu também uma melhoria significativa nos parâmetros de stress oxidativo e aumento da expressão de BCL-2. Em conclusão, este estudo revelou o potencial da Rapamicina na proteção contra a DP, focado no stress oxidativo e na apoptose, processos cruciais na degeneração dos neurónios dopaminérgicos na DP e intimamente relacionados com a senescência celular. A Rapamicina demonstrou eficácia na capacidade de diminuir o stress oxidativo e mitigar danos mitocondriais, confirmando o seu papel como agente neuroprotetor (87).

A Rapamicina regula o SASP principalmente através da inibição direta da via mTOR e da diminuição do stress oxidativo. Em contrapartida, o efeito de aumentar a expressão de BCL-2 e, conseqüentemente, a sobrevivência das células senescentes, pode levar a um aumento da prevalência de células senescentes. A Rapamicina apresenta uma dualidade de efeitos: pode prevenir a senescência celular, mas ao mesmo tempo pode permitir que as células senescentes sobrevivam mais tempo. Isso destaca a complexidade do uso e a necessidade de uma compreensão dos seus efeitos para balancear os benefícios e possíveis riscos (87).

Adicionalmente, a Metformina, os Rapalogos (agentes relacionados à Rapamicina) e o resveratrol são inibidores do SASP e aparentam ter impacto positivo nas medidas não farmacológicas mencionadas anteriormente, como as intervenções dietéticas e a prática de exercício físico (9). Combinar a Rapamicina com a Metformina e outras classes de medicamentos, com uma rotina de exercícios físicos e uma dieta, pode maximizar os seus efeitos terapêuticos e reduzir os efeitos adversos. Essa abordagem integrada pode fornecer benefícios sinérgicos na promoção da saúde (82).

Em relação ao resveratrol, este é um composto polifenólico que ativa a sirtuína 1 (SIRT1) e a AMPK, reguladores importantes do metabolismo energético. Estudos em ratos, mostraram que a administração de resveratrol reverteu défices cognitivos relacionados com a idade (26,90). Além disso, o resveratrol possui propriedades antioxidantes, que podem reduzir a presença de marcadores associados à senescência celular, como a atividade da enzima SA- $\beta$ -gal, e a expressão de proteínas como a p53 e a p21. Embora estes resultados sejam promissores, são necessários estudos adicionais para determinar a eficácia e segurança em modelos humanos (12).

Outras abordagens farmacológicas são fundamentadas com o aumento da massa lisossômica e da atividade da SA- $\beta$ -gal associada à senescência. A estratégia consiste em nanopartículas contendo fluoróforos ou agentes citotóxicos revestidos com galacto-oligosacarídeos e pró-fármacos ativados por SA- $\beta$ -gal capazes de eliminar algumas células senescentes. A alternativa relacionada com a alta atividade lisossômica de algumas células senescentes faz com que estas se tornem sensíveis a inibidores do ATPase lisossomal. Devido à ruptura das membranas lisossomais, as células senescentes dependem do metabolismo de glutamina como sistema de amortecimento de pH, cuja inibição as torna vulneráveis à apoptose (4,9,10). Outra possibilidade, é conjugar as nanopartículas com galactose e Navitoclax (NAV-GAL). A entrada do NAV-GAL nas células senescentes é posteriormente clivada pela enzima SA- $\beta$ -gal, libertando assim o Navitoclax, que induz a apoptose das células senescentes (4).

Proteínas de superfície celular tendem a ser expressas por células senescentes, o que motivou o desenvolvimento de CAR-T modificadas, vacinas e conjugados de anticorpo-fármaco direcionados a esses marcadores de superfície celular. Abordagens celulares direcionadas, como o uso de CAR-T, juntamente com o bloqueio de interações imunoinibitórias, podem ser estratégias eficazes para aumentar a vigilância imunológica contra as células senescentes. Essas abordagens dependem da identificação de marcadores específicos na superfície das células senescentes. Estudos recentes mostram que a terapia com células CAR-T pode reduzir doenças associadas à senescência (9,10).

## **9.2 Prós e Contras das Diferentes Alternativas Terapêuticas**

As vantagens do uso de senolíticos de 1<sup>o</sup> geração, em comparação aos senomórficos, incluem a possibilidade de serem administrados de forma intermitente, através de uma abordagem “*hit-and-run*”, permitindo que exerçam os seus efeitos sem necessidade de exposição contínua (91). No entanto, é provável que tratamentos repetidos sejam necessários. A administração intermitente de senolíticos reduz os efeitos adversos, como é o caso da administração do Dasatinibe, cujos efeitos adversos geralmente aparecem após semanas ou meses de administração contínua. Outra vantagem do Dasatinibe e da Quercetina em relação a outros senolíticos são os tempos de semi-vida curta (4 e 11 horas, respetivamente) e eliminação rápida.

As estratégias para administração sistêmica de senolíticos incluem a administração oral ou intravenosa. Os senolíticos administrados por via oral são mais facilmente tolerados pelos pacientes e menos dispendiosos (9,10,92).

É relevante destacar que o uso de senolíticos para eliminar as células senescentes através da apoptose, elimina a possibilidade de que estas células possam desenvolver mutações, diminuindo assim o risco da formação de tumores a partir de células que já sofreram dano (10). Embora existam evidências que apoiem a eliminação de células senescentes pelos fármacos senolíticos, estes são conhecidos por terem outros alvos, e nenhum deles é evidentemente direcionado para as células senescentes. A família dos inibidores de BCL-2, também afetará as plaquetas, por exemplo. Da mesma forma, o Dasatinibe inibe os TKR, uma enzima fundamental em outras vias e com diferentes funções (4).

A administração contínua de inibidores do SASP pode causar mais efeitos adversos do que os observados com senolíticos administrados intermitentemente. Além de que, pode causar efeitos fora do alvo devido à supressão da secreção de citocinas, mesmo quando essas citocinas são necessárias (9).

A vantagem dos senolíticos de moléculas pequenas em relação às vacinas ou às células CAR-T transplantadas é que, se houver necessidade de células senescentes (durante a cicatrização de feridas, remodelação tecidual ou gravidez), o tratamento pode ser facilmente interrompido. Em contraste, a eliminação contínua de células senescentes induzida por vacinas ou estratégias de CAR-T não deve ser interrompida. Adicionalmente, a terapia com células CAR-T é mais dispendiosa, uma vez que o tratamento é individualizado e formulado especificamente para cada indivíduo. Além disso, pode causar a doença do enxerto (acontece normalmente em doentes transplantados) contra o hospedeiro, exigindo terapia imunossupressora prolongada (9).

## **10. Acesso ao SNC: Estratégias e Abordagens Efetivas**

A BHE desempenha o papel de fronteira que regula a comunicação entre o cérebro e o sangue (93). É formada principalmente por células endoteliais microvasculares cerebrais, astrócitos e pericitos. Os sistemas de transporte na BHE permitem que íons pequenos e moléculas de água a atravessem através de canais de íons, sendo transportados passivamente, assim como moléculas lipofílicas solúveis. Outras moléculas precisam de ser transportadas através de proteínas transportadoras (4). A senescência celular é reconhecida como um indicador significativo de neuroinflamação, uma característica partilhada por múltiplas doenças neurodegenerativas, como a DA, a DP e a ELA (4,7,11,22). Alterações relacionadas à idade na vasculatura do cérebro, incluindo a perturbação da BHE, são cada vez mais reconhecidas como potenciais fatores de risco para várias condições neurológicas. A acumulação de células senescentes nos tecidos assume-se como um aspeto crítico no desenvolvimento da disfunção orgânica relacionada à idade. Em um estudo, foi colocada a hipótese de que essas células senescentes estão ligadas à

disfunção e deterioração da integridade da BHE. O estudo baseou-se nos efeitos da senescência celular na função da BHE utilizando células endoteliais e pericitos de murganhos jovens e de meia-idade. O tratamento pulsado com peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) foi a técnica utilizada para induzir a senescência celular nos murganhos de meia-idade. A resistência elétrica transendotelial foi significativamente menor nos modelos senescentes, indicando uma integridade reduzida da BHE (94,95).

Todavia, diversas estratégias senolíticas foram desenvolvidas com o intuito de remover as células senescentes do cérebro, porém, ao contrário de outros órgãos do nosso corpo, além da BHE, este é protegido pela barreira sangue-líquido cefalorraquidiana e a barreira aracnoide, constituindo desafios que dificultam a passagem de algumas moléculas (4). No caso da combinação Dasatinibe+Quercetina, a sua capacidade de alcançar o cérebro melhorou défices cognitivos em ratos idosos durante 8 semanas de tratamento. As melhorias cognitivas, pós-tratamento, foram acompanhadas com a redução do stress oxidativo, ao eliminar as células senescentes presentes no cérebro e a diminuição citocinas e fatores de crescimento (4,18,96).

Outras moléculas senolíticas, cuja capacidade de penetrar a BHE ainda não foi testada em detalhe, principalmente devido ao facto de serem muito grandes para penetrar eficientemente o cérebro (peso molecular > 500 Da). No entanto, foi relatado que o Navitoclax eliminou com sucesso as células senescentes no cérebro e melhorou a cognição após irradiação cerebral total em murganhos com e sem patologia tau (PS19) (4). A maioria dos estudos apresentam resultados em que o Navitoclax não tem capacidade de ultrapassar a BHE e tem a atividade senolítica limitada aos tecidos periféricos. Porém, o efeito observado pelo Navitoclax pode ser atribuído a uma BHE comprometida ou a um consequência indireta da sua ação, uma vez que existem evidências de que a senescência celular periférica desempenha um papel crucial no envelhecimento cerebral e na deterioração cognitiva associada à idade (18). Ou seja, não podemos presumir que uma molécula tem a capacidade de atravessar a BHE e alcançar o cérebro, já que essa capacidade pode ser influenciada por diversas condições e doenças que podem comprometer a integridade da BHE (4).

Embora a BHE represente um grande obstáculo, estratégias inovadoras como as nanopartículas poliméricas, têm o potencial de melhorar a entrega destes medicamentos (57). Compreender os mecanismos que influenciam o envelhecimento no SNC pode ter um impacto notável na formulação de futuros medicamentos para tratar doenças neurodegenerativas (4,97).

## 11. Métodos

Para a realização desta pesquisa, foram utilizadas diversas fontes e bases de dados, reconhecidas pela sua relevância e credibilidade na área científica. Para a obtenção de artigos científicos, recorri a bases de dados como a Pubmed, a B-on e o repositório da Universidade da Beira Interior (UBI). Os termos de pesquisa utilizados foram "*Cellular Senescence*" AND "*Neurodegenerative diseases*" e "*Cellular Senescence*" AND "*Senotherapeutics*". Na B-on aplicou-se um filtro temporal para a pesquisa com "*Cellular Senescence*" AND "*Senotherapeutics*", limitando-se aos artigos publicados no último ano. Em relação à pesquisa com "*Cellular Senescence*" AND "*Neurodegenerative diseases*", selecionaram-se os artigos das primeiras 21 páginas de resultados, ordenados do mais recente para o mais antigo.

Os critérios de seleção dos artigos incluíram uma abordagem clara sobre a senescência celular em relação às doenças neurodegenerativas ou às terapias senoterapêuticas. Para isso, foram lidos os títulos, resumos e, quando necessário, o texto completo dos artigos selecionados.

Reconhece-se que a pesquisa apresenta algumas limitações, como o corte temporal aplicado na base de dados B-on e a restrição no número de páginas. No entanto, estas limitações foram necessárias para tornar a revisão viável dentro do prazo e dos recursos disponíveis. Além disso, a inclusão de diversas fontes, embora enriqueça a pesquisa, pode introduzir variabilidade nos tipos de dados e abordagens metodológicas encontradas.

Além das bases de dados científicas, também foram utilizados sites institucionais e de referência. A ONU e a Organização Mundial de Saúde (OMS), foram consultadas para obter dados estatísticos e informações globais sobre doenças neurodegenerativas e iniciativas de saúde pública relacionadas ao envelhecimento. O *PubChem* foi utilizado para obter informações sobre os compostos senoterapêuticos mencionados no decorrer do trabalho, enquanto o *ClinicalTrials* foi consultado para identificar ensaios clínicos a decorrer, relacionados à senescência celular, com implicações no cérebro.

Em conclusão, a metodologia adotada nesta pesquisa combinou rigor científico com a necessidade de gerir eficientemente os recursos disponíveis. O uso de múltiplas fontes e bases de dados permitiu uma visão abrangente e atualizada sobre a relação entre senescência celular e doenças neurodegenerativas, além das terapias promissoras.

Tabela 3 - Resultados de pesquisa discriminados por bases de dados e palavras-chave.

<b>Base de Dados</b>	<b>Palavras Pesquisadas</b>	<b>Nº de Resultados</b>
Pubmed	" <i>Cellular Senescence</i> " AND " <i>Neurodegenerative diseases</i> "	1670
Pubmed	" <i>Cellular Senescence</i> " AND " <i>Senotherapeutics</i> "	406
B-on	" <i>Cellular Senescence</i> " AND " <i>Neurodegenerative diseases</i> "	1050
B-on	" <i>Cellular Senescence</i> " AND " <i>Senotherapeutics</i> "	418

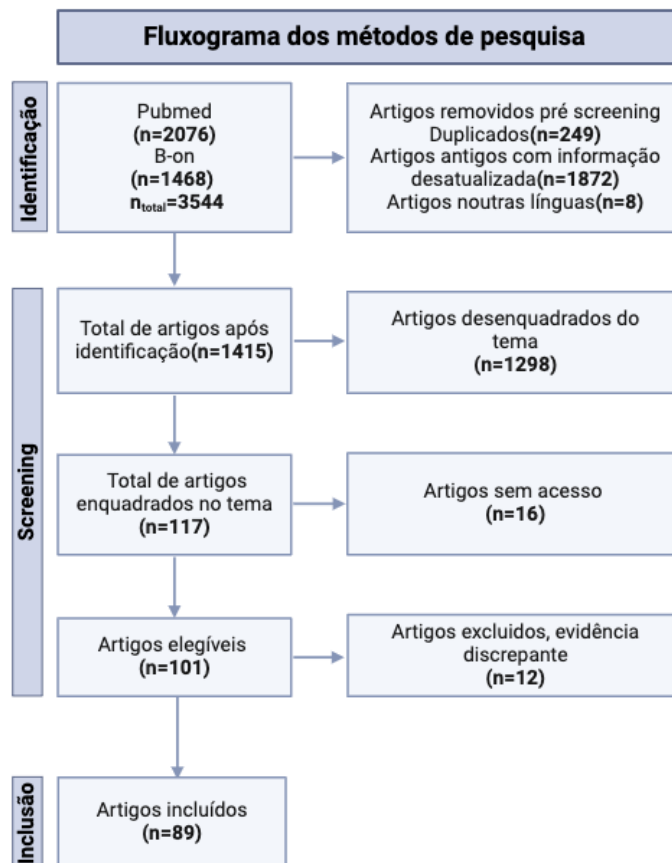


Figura 6 - Fluxograma de pesquisa em bases de dados.

## 12. Conclusão

O processo de envelhecimento é marcado pela deterioração gradual das propriedades fisiológicas dos tecidos e órgãos, afetando a saúde geral do organismo. Com o avanço da idade, há um aumento de células senescentes, que têm demonstrado desempenhar um papel significativo tanto no processo de envelhecimento quanto no desenvolvimento de patologias neurodegenerativas e déficit cognitivo.

O envelhecimento cerebral é um processo complexo que envolve uma variedade de mecanismos que ainda não são totalmente compreendidos. A nível local, as células cerebrais, incluindo neurónios e células da glia, são afetadas por danos crescentes no ADN, disfunção na membrana nuclear e mitocondrial, comprometimento da proteostase, acumulação de ROS e encurtamento dos telómeros. A senescência celular é impulsionada por diversos mecanismos envolvidos no envelhecimento cerebral. Adicionalmente, reconhece-se cada vez mais que fatores externos ao SNC podem ter um impacto significativo na saúde do cérebro.

A heterogeneidade presente no estado de senescência, tanto a nível de célula única quanto entre diferentes tipos celulares, variando de acordo com os estímulos que desencadeiam esse processo, é complexo. A perceção emergente de que a senescência celular é um processo

dinâmico, sujeito a mudanças ao longo do tempo, adiciona ainda mais complexidade ao tema. Encontrar um marcador universal para a senescência seria extremamente vantajoso, pois permitiria isolar e caracterizar as células senescentes de forma mais precisa, especialmente no cérebro, durante o envelhecimento e em condições patológicas.

Novas descobertas têm revelado importantes evidências sobre como a senescência celular está envolvida na etiologia de doenças neurodegenerativas e danos cerebrais. É fundamental realizar um mapeamento preciso que identifique quais são os tipos celulares que entram em senescência durante o envelhecimento cerebral ou em condições de neuropatologia, considerando o contexto específico e as condições que desencadeiam esse processo em cada tipo celular. Em segundo lugar, é crucial realizar uma análise detalhada do estado senescente e das características associadas à senescência em diferentes tipos de células cerebrais. Por exemplo, é importante entender que a perda de capacidade de proliferação não é um marcador adequado de senescência nos neurónios, e a identificação do SASP pode ser desafiadora para determinar o estado senescente de células como as células da microglia, já que estas secretam ativamente quimiocinas e citocinas como parte de sua função normal no sistema imunológico do cérebro. Esta caracterização detalhada é essencial para entender melhor o papel da senescência celular em diferentes contextos cerebrais e em condições patológicas.

A eliminação e modulação das células senescentes emerge como uma estratégia promissora para prevenir, retardar ou aliviar várias doenças. Resultados encorajadores de estudos pré-clínicos utilizando fármacos senolíticos destacam potenciais terapêuticas para prolongar a saúde e reduzir a incidência de doenças neurodegenerativas. Contudo, a investigação cuidadosa dos potenciais efeitos adversos em tratamentos clínicos a longo prazo é fundamental para assegurar uma intervenção bem-sucedida. Para alcançar este objetivo, são necessários mais estudos para estabelecer um entendimento abrangente dos mecanismos moleculares da senescência. Para além disso, é necessária uma abordagem multifatorial das patologias, além da otimização das intervenções inovadoras no tratamento das doenças neurodegenerativas.

# **Capítulo 2 - Experiência Profissionalizante em Farmácia Comunitária: Farmácia Ribeirabravense**

## **1. Introdução**

Em Portugal, a história da profissão farmacêutica remonta há séculos atrás. Desde 1449 que existem farmacêuticos em Portugal, na altura conhecidos como Boticários. Desempenhavam um papel crucial na comunidade, sendo responsáveis pela preparação oficial de medicamentos e substâncias medicamentosas nas suas boticas (98).

Com o avanço da ciência farmacêutica e o desenvolvimento de medicamentos industrializados, as farmácias evoluíram significativamente ao longo do tempo. Apesar das mudanças ao longo dos séculos, a profissão farmacêutica continua a ser uma peça fundamental no sistema de saúde em Portugal, desempenhando um papel vital na promoção da saúde pública. Hoje, a farmácia comunitária é uma das áreas das Ciências Farmacêuticas com mais relevância na prestação de serviços de saúde. Representam o primeiro local de acesso para os portugueses em questões relacionadas à saúde, localizadas em áreas facilmente acessíveis, são a articulação entre a rede de cuidados de saúde primários em Portugal (99).

O farmacêutico comunitário contemporâneo é possuidor de conhecimentos técnicos e científicos sobre o medicamento, com o propósito de servir a comunidade. A missão do mesmo passa por promover a literacia em saúde. Os utentes reconhecem os farmacêuticos como profissionais com uma dedicação incansável, com uma proximidade acolhedora, nos quais depositam confiança, atuando como um ponto de referência e um aliado crucial na promoção da saúde.

Este relatório tem como objetivo explorar os principais elementos relacionados com a farmácia comunitária, destacando o papel do farmacêutico e as suas responsabilidades neste contexto.

## **2. Enquadramento e Organização da Farmácia**

A farmácia comunitária onde tive a oportunidade de realizar o estágio curricular localiza-se na Ribeira Brava, uma pequena vila na Ilha da Madeira. A Farmácia Ribeirabravense (FR) é um espaço focado no utente, que passou por uma evolução significativa para garantir que as ações tomadas atendem às necessidades dos utentes, com o objetivo de promover, manter e aprimorar as suas condições de saúde.

## 2.1 Horário de Funcionamento

De acordo com o decreto-lei nº 53/2007 de 8 de março, é permitido que as farmácias em Portugal possam estar abertas entre as 6h e as 24h, durante todos os dias da semana (100). Deste modo, o horário de funcionamento de cada farmácia deve facilitar o acesso ao medicamento, devendo ser amplo e acessível.

A FR tem a possibilidade de ter um horário de funcionamento muito extenso, estando aberta das 8h:30 às 20h durante os dias úteis, das 9h às 14h durante o fim de semana e das 9h às 22h nos feriados. Este horário de funcionamento é uma mais-valia, pois oferece à população uma maior flexibilidade para se deslocarem à farmácia.

Enquanto estagiei tive oportunidade de experienciar vários tipos de horários. Deparei-me com a oportunidade de fazer horários, quer seja durante os dias úteis, fins de semana, feriados e horário noturno. Considero que tenha sido uma experiência vantajosa, pois tive oportunidade de trabalhar com diferentes equipas em diferentes contextos de trabalho.

## 2.2 Recursos Humanos

Investir no recrutamento, no treino e desenvolvimento dos Recursos Humanos (RH) é essencial para garantir que os mesmos estejam bem preparados para oferecer um atendimento de excelência. Além do mais, promover a importância da proximidade, empatia e disponibilidade para com o utente irá contribuir para o sucesso da empresa, principalmente quando se trata de estabelecimentos de tanta proximidade com a população como é o caso da FR.

### 2.2.1 Responsabilidade e Funções

De acordo com o que está estipulado nos artigos 23º e 24º do decreto-lei nº307/2007 de 31 de agosto, alterado pelo decreto-lei nº 171/2012 de 1 de agosto e pela lei nº 16/2013 de 8 de fevereiro respetivamente, sobre o quadro farmacêutico e o quadro não farmacêutico de uma farmácia, a equipa da FR é composta por uma equipa multidisciplinar composta por um total de 10 elementos (101).

Tabela 4 - Quadro de Recursos Humanos da Farmácia Ribeirabravense.

<b>Quadro de funções da Farmácia Ribeirabravense</b>	
<b>Categoria profissional</b>	<b>Colaborador</b>
Diretora Técnica (DT)	Dra. Fátima Mariela Gonçalves
Farmacêuticas Adjuntas	Dra. Andreína Santana Dra. Cristina Silva
Técnicos Auxiliares de Farmácia	Isabel Rodrigues

	Ivone Abreu Maria Assunção Velosa Marina Jardim Nancy Figueira
Auxiliares de Limpeza	Elsa Silva Florinda Macedo

Durante o estágio, foi possível compreender como as diferentes funções e responsabilidades são organizadas numa farmácia comunitária e como podem ser executadas.

A pedra angular para o bom funcionamento de uma farmácia comunitária é ter uma equipa de bons profissionais, capaz de exercer as suas funções com plenitude. De acordo com o artigo 21º do decreto-lei 307/2007 de 31 de agosto, alterado pelo decreto-lei nº 171/2012 de 1 de agosto, as principais funções do DT, são, entre outras: responsável pelos atos farmacêuticos realizados na farmácia garantindo a qualidade e segurança dos mesmos; certificar-se de que todos os pacientes recebem informações claras sobre como usar os medicamentos que são dispensados na farmácia; promover o uso adequado e responsável dos medicamentos; garantir que os utentes que não possuem uma receita válida recebam medicamentos sujeitos a receita médica somente em situações excecionais, com justificação válida; garantir que os medicamentos e os restantes produtos dispensados na farmácia estão em bom estado de conservação; manter o *stock* de medicamentos adequado, de modo a atender às necessidades dos pacientes; assegurar que a equipa de profissionais da farmácia possua padrões de higiene e limpeza; fiscalizar o cumprimento de regras éticas e deontológicas da prática farmacêutica; e garantir que todos os princípios e regulamentos legais que regem a atividade farmacêutica sejam respeitados(101).

Em caso de ausência da DT, a farmacêutica adjunta é responsável por assegurar que as normas de dispensa de medicamentos e de outros produtos estão em conformidade. Qualquer farmacêutico da equipa tem a responsabilidade de atender e aconselhar de maneira apropriada, verificar o receituário, controlar a dispensa de psicotrópicos e estupefacientes e realizar qualquer tarefa de *backoffice*. De um modo geral, a equipa da FR, tem a responsabilidade de cuidar da saúde, do bem-estar dos utentes e de promover um atendimento de alta qualidade.

### **3. Espaço Físico**

#### **3.1 Espaço Físico Exterior**

O espaço exterior, tal como o espaço interior de uma farmácia está devidamente legislado. Segundo o artigo 28º presente no decreto-lei nº 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo decreto-lei nº 171/2012, de 1 de agosto, no exterior é obrigatório encontrar a indicação “farmácia” ou o tradicional símbolo da “cruz verde” (101).

Estes símbolos são utilizados para identificar e sinalizar a presença de uma farmácia no local, facilitando o reconhecimento da mesma pelos utentes. A iluminação destes símbolos durante a noite quando a farmácia está de serviço contribui para uma identificação clara do estabelecimento, garantindo assistência, acessibilidade e segurança dos serviços de saúde para a comunidade.

Exteriormente podemos classificar a FR como uma farmácia minimalista, caracterizada pela simplicidade, com uma parede envidraçada coberta com publicidade de alguns artigos disponíveis para dispensa e informação sobre o horário de funcionamento.

No 1º piso, existem ainda duas portas de acesso à farmácia, uma porta de vidro, totalmente aberta quando a mesma se encontra de serviço e outra em madeira utilizada pelos fornecedores aquando da entrega de encomendas.

### **3.2 Espaço Físico Interior**

De acordo com o artigo 29º do decreto-lei 307/2007 de 1 de agosto, posteriormente alterado pelo decreto-lei nº 171/2012, todas as farmácias devem dispor de instalações adequadas para garantir a segurança, conservação e a preparação de medicamentos, bem como oferecer acesso fácil aos mesmos. Conforto e privacidade, tanto para os utentes como para a equipa de profissionais, constituem requisitos que devem ser considerados (101).

Para cumprir estes requisitos, as farmácias devem possuir divisões específicas, tal como uma sala de atendimento ao público, um armazém, um laboratório e instalações sanitárias. No caso da FR, esta detém três gabinetes, um destinado a atendimento personalizado, outro destinado à direção técnica e outro à direção da farmácia, um armazém, um laboratório, um refeitório, utilizado apenas pelos trabalhadores e duas instalações sanitárias. As divisões mencionadas distribuem-se por quatro pisos.

Aquando da entrada na farmácia, o utente depara-se com a zona de atendimento ao público, onde estão dispostos quatro balcões de atendimento. Na maioria das vezes, está presente um profissional de saúde habilitado para atender. Na área de atendimento, inclui-se um espaço onde o cliente deverá aguardar a sua vez.

A área de atendimento ao público dispõe de lineares atrás e à frente do balcão. Atrás do balcão estão expostos alguns medicamentos e produtos de venda livre, outros estão armazenados em gavetas, que estão devidamente identificadas para facilitar a localização dos mesmos na hora do atendimento. Os produtos que são armazenados no *robot*, são dispensados no andar do atendimento através de duas saídas existentes atrás dos balcões. À frente do balcão, de minimalismo estético, estão os lineares com produtos de fácil acesso ao utente, como é o caso de produtos de alimentação infantil, acessórios para bebés, produtos dermatológicos, produtos de beleza, de proteção solar, de higiene e tratamentos capilares, orais, de saúde animal, itens ortopédicos, de lesões desportivas entre outros. Ainda na área de atendimento, está ao serviço do utente uma máquina automática capaz de determinar o peso e a altura do utente, bem como monitorizar a pressão arterial e a frequência cardíaca. Nesta dinâmica de medições, existe uma

sala localizada na parte lateral dos balcões de atendimento onde se realizam testes bioquímicos, entre os quais glicémia, colesterol e triglicérides.

O rés do chão da farmácia dispõe ainda de uma área de *backoffice*, onde se encontra o contentor da VALORMED, o frigorífico para o armazenamento dos produtos e/ou medicamentos que necessitem de estar armazenados entre -2°C a 8°C e várias prateleiras. Algumas destas prateleiras armazenam produtos de dietética e nutrição tais como, barritas de chocolate e baunilha, chás, pão de curcuma e espelta que são maioritariamente dispensados aos utentes que frequentam as consultas de nutrição realizadas na farmácia. Outra prateleira indispensável ao bom funcionamento da farmácia é a prateleira onde são dispostos os produtos e medicamentos já pagos pelos utentes, que não se encontravam disponíveis na farmácia na hora do atendimento. Esta prateleira está organizada por ordem alfabética e o produto é colocado na estante de acordo com a inicial do respetivo utente aquando da respetiva receção do produto. Esta área serve de apoio ao atendimento, uma vez que a mesma possui um computador apto para tal e tem capacidade para armazenar vários produtos essenciais na farmácia.

O gabinete da direção técnica também se encontra no rés do chão da farmácia para que a ponte entre o atendimento e a gestão do bom funcionamento da farmácia seja mais simples.

O 1º andar da farmácia é maioritariamente ocupado pelo armazém. É também onde se realizam e rececionam as encomendas. As encomendas são entregues pelos fornecedores armazenadas em caixas. Após receção das mesmas, os produtos são separados em cestos. Os medicamentos e produtos que são armazenados no *robot* são mantidos neste piso, uma vez que a entrada do *robot* se localiza no 1º andar da farmácia. Outros são arrumados nos lineares e gavetas no andar de baixo. Os restantes são armazenados nas prateleiras existentes no armazém e repostos consoante a necessidade. O gabinete do proprietário da farmácia e uma das instalações sanitárias também estão localizadas neste andar.

No 2º andar, encontra-se uma sala para refeições, o laboratório e um gabinete de atendimento personalizado. A sala de refeições é apenas para uso interno dos funcionários da farmácia. Possui um frigorífico, um micro-ondas, uma mesa e uma cadeira à disposição dos funcionários. O gabinete de atendimento personalizado, possui uma maca, uma mesa e cadeiras e o seu propósito é maioritariamente de auxílio a consultas de podologia e nutrição que se realizam mensal e semanalmente, respetivamente.

O último andar da farmácia é constituído por uma sala de arrumos. Serve de auxílio ao armazém, para outro tipo de material volumoso, que não pode ser armazenado nos andares inferiores, devido à limitação de espaço.

No geral, as instalações da FR estão em excelentes condições, criando um ambiente sereno e favorável à entrega de cuidados de saúde.

## 4. Recursos Informáticos

A FR está equipada com diversos recursos informáticos e equipamentos para garantir a eficiência e excelência das suas operações.

A FR utiliza dois sistemas informáticos disponibilizados pela Glintt® - *Global Intelligence Technologies*: o Sifarma 2000®, mais antigo e um mais recente, o Sifarma Atendimento®.

O Sifarma 2000®, apesar de ser um programa mais antigo, abrange todo o processo do medicamento, desde o atendimento até à gestão e receção de encomendas, além de fornecer informação detalhada sobre os produtos e sobre o utente. Ainda assim, é utilizado maioritariamente para tarefas de *backoffice*.

O Sifarma Atendimento® é um programa desenvolvido mais recentemente e trata-se do programa preferencial no atendimento ao público. É um programa mais moderno e intuitivo com informações essenciais, como indicações terapêuticas, posologias, contraindicações e interações com outros fármacos que asseguram um atendimento eficiente. Apesar de ter algumas limitações, apresenta também vantagens significativas, como por exemplo, a integração de utentes diferentes num único atendimento, a possibilidade de correção de erros ou mudanças de pedido e a separação automática de faturas por utente, melhorando a gestão do processo de atendimento.

Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de trabalhar com os dois programas, o que me permitiu explorar e aproveitar as vantagens de cada um ao longo do estágio.

## 5. Equipamentos Gerais e Específicos da Farmácia

Além dos recursos informáticos presentes na FR, a farmácia conta com outros equipamentos, como terminais de pagamento automático, telemóveis e diversas impressoras que contribuem para o bom funcionamento da mesma.

Entre dispositivos e *hardware*, destaca-se o *Robot Rowa*®, utilizado particularmente para o armazenamento da maioria dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e que não requerem condições especiais de conservação. Por conveniência, devido ao grande volume de dispensas de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), alguns destes produtos são também armazenados no *robot*.

Além disso, a farmácia conta com outros equipamentos específicos, como é o caso da medição da temperatura do frigorífico e da temperatura ambiente e da humidade. Possui também aparelhos para a determinação de parâmetros bioquímicos, como o OneTouch Select Plus® para a medição da glicémia e o Accutrend® para a determinação do colesterol e dos triglicérides.

Para a medição da tensão arterial, frequência cardíaca e peso a farmácia dispõe de um aparelho automático DAVI & CIA weighing equipment®.

## **6. Documentação e (In)formação Científica**

Para garantir um apoio eficaz nas atividades da farmácia comunitária, é importante que os trabalhadores estejam informados, com fontes de informação científica atualizada e correta.

No quotidiano da farmácia, tanto no ato da dispensa como noutra atividade praticada na farmácia surgem por vezes dúvidas. Cada atendimento é uma oportunidade para ajudar a melhorar a informação sobre saúde. É essencial que o profissional esteja sempre atento e disposto a usar todas as ferramentas ao seu dispor para manter os seus conhecimentos atualizados.

Conforme legislado pelo artigo 37º do decreto-lei nº307/2007, de 31 de agosto, as farmácias têm de ter obrigatoriamente à sua disposição a Farmacopeia Portuguesa (101). A FR apresenta à sua disposição o formulário galénico português, ainda que não obrigatório.

De acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas, na farmácia é essencial manter uma biblioteca constantemente atualizada e organizada, a qual pode incluir recursos digitais. Durante o processo de dispensa de medicação, o farmacêutico deve ter acesso, seja físico ou eletrónico, a informações sobre indicações, contraindicações, interações, posologia e precauções relacionadas com o uso do mesmo. No momento da dispensa, o Prontuário Terapêutico (PT) e o resumo das Características dos Medicamento (RCM) são fundamentais (102). Estas ferramentas são imprescindíveis para que o farmacêutico tenha acesso a informações atualizadas sobre os medicamentos que está a dispensar.

Este processo de aprendizagem contínua envolve a participação em cursos de formação científica e técnica, como congressos e encontros científicos. A leitura de publicações relevantes, muitas vezes disponível no site da Ordem dos Farmacêuticos, também é basilar para a atualização de conhecimentos no âmbito profissional.

Durante o estágio na FR, tive a oportunidade de compreender e contactar com as várias fontes de informação. A informação científica fornecida pelo Sifarma atendimento®, revelou-se uma ferramenta essencial para esclarecer dúvidas que surgiam durante o atendimento, principalmente em relação à posologia, efeitos adversos, contraindicações, entre outros aspetos.

## **7. Medicamentos e Outros Produtos de Saúde**

Em farmácia comunitária é importante ir ao encontro de informações relacionadas com o medicamento e o tratamento em si, mas não só. É igualmente indispensável procurar respostas

com uma abordagem preventiva, isto é, explorar estratégias e conselhos que visam prevenir o aparecimento de problemas de saúde. Manter uma perspetiva preventiva contribui para o bem-estar geral.

O objetivo da farmácia onde realizei o estágio passa também por adaptar os serviços disponíveis na farmácia tendo em conta as necessidades dos clientes, mantendo disponível medicamentos e produtos de saúde que atendam às diferentes necessidades dos mesmos.

Na FR existe uma grande variedade de medicamentos e de produtos de saúde acessíveis ao seu público-alvo. Ao abrigo do artigo 33º do decreto-lei nº 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo decreto-lei nº 171/2012 de 1 de agosto, no primeiro ponto, podemos verificar os produtos que a farmácia pode vender ao público, sendo estes: medicamentos, substâncias medicamentosas; medicamentos e produtos veterinários; medicamentos e produtos homeopáticos; produtos naturais; dispositivos médicos; suplementos alimentares e produtos de alimentação especial; produtos fitofarmacêuticos; produtos cosméticos e de higiene corporal; artigos de puericultura e produtos de conforto (101).

## **8. Aprovisionamento e Armazenamento**

A área de aprovisionamento e armazenamento dos medicamentos e dos produtos disponíveis em farmácia comunitária, revela-se de extrema importância. É essencial garantir um correto aprovisionamento e armazenamento, pois não apenas viabiliza o acesso dos utentes a medicamentos e a produtos de saúde, como também assegura o sucesso e a sustentabilidade de uma farmácia.

O início do estágio foi valioso neste aspeto. Iniciar o estágio no *backoffice* da FR e estar desde logo em contacto com esta área da farmácia comunitária, fez-me perceber desde cedo a importância da mesma. Tive em contacto com marcas de medicamentos e uma grande variedade de produtos que não tive oportunidade de conhecer ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

### **8.1 Critérios de Seleção de Fornecedores e de Aquisição dos Diferentes Medicamentos e Produtos de Saúde**

De acordo com o artigo 34º do decreto-lei 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo decreto-lei nº 171/2012, de 31 de agosto, apenas os fabricantes e distribuidores grossistas autorizados pelo INFARMED, I.P. podem fornecer medicamentos às farmácias (101).

Embora muitas vezes o papel dos fornecedores não seja devidamente reconhecido, estes representam um papel crucial para a farmácia comunitária. São os responsáveis por assegurar a disponibilidade de medicamentos e produtos de saúde indispensáveis ao funcionamento normal

da farmácia, mas não só. Também se certificam da estabilidade e segurança dos mesmos durante todo o processo de entrega.

A colaboração com os fornecedores e a farmácia comunitária contribui para a eficiência operacional e para a qualidade dos serviços prestados pela farmácia à comunidade.

A FR trabalha com os seguintes fornecedores grossistas: CFarma, EntregaFarma, Alliance e Farmadeira. Os horários de distribuição ocorrem duas vezes por dia nos dias úteis. De segunda a sexta-feira, os horários previstos para a entrega de encomendas por parte da Alliance é às 10h e no horário da tarde por volta das 15h. Em relação à Farmadeira, a distribuição ocorre às 10h00 e na parte da tarde às 15h. Já o período de entrega da Entregafarma aproxima-se das 13h e ao final da tarde, às 18h00. No caso da Cfarma, existe um valor mínimo de encomenda e a entrega ocorre normalmente por volta das 17h. Ao sábado, a Alliance mantém os horários de distribuição. A Farmadeira assegura apenas o horário da manhã, tal como a Entregafarm e a Cfarma. Aos domingos e feriados apenas a Alliance garante a distribuição no período da manhã.

Como se pode verificar, os horários de distribuição são muito vastos, o que nos permite estar constantemente a receber encomendas na farmácia e responder de forma célere às necessidades dos utentes.

Para além dos fornecedores grossistas, há ocasiões em que é necessário recorrer a fornecedores específicos para encomendar produtos muito particulares que não estão disponíveis no stock padrão da farmácia, como por exemplo encomendas de meias de compressão com o tamanho específico de cada utente, produtos ortopédicos e dispositivos médicos. Os produtos mencionados são maioritariamente encomendados à Madeira Sauda, Ortopedia Madeira, InsularFarma, entre outras. Embora as encomendas realizadas a estes fornecedores sejam menos frequentes, não deixam de ser fundamentais para a prestação de um serviço completo e personalizado aos utentes, reforçando a capacidade da farmácia em atender a uma ampla variedade de necessidades de saúde.

A seleção dos fornecedores é influenciada por diversos fatores, como a disponibilidade de *stock* dos mesmos, os horários de entrega, a frequência de entregas que o fornecedor tem disponibilidade de realizar, o preço e os descontos aplicados nos itens adquiridos, a sazonalidade, entre outros.

Através das estatísticas de vendas e das fichas dos produtos, disponíveis para consulta no Sifarma 2000®, é possível antecipar estas variações e ajustar o *stock* de acordo com as necessidades. Existe um *stock* máximo e um *stock* mínimo para cada produto e consoante a falta e a rotatividade dos mesmos é possível que ocorram alterações. A sazonalidade também tem influência, por exemplo, no verão existe mais procura de protetores solares, no inverno de

antigripais e na primavera de antialérgicos. Consoante estas variações, há alterações no *stock* da farmácia.

Estes fatores desempenham um papel crucial na tomada de decisão, pois afetam diretamente a capacidade da farmácia em atender às demandas dos clientes de maneira eficiente.

## **8.2 Gestão e Receção de Encomendas**

A gestão e a receção de encomendas, no contexto de operações comerciais estão interligadas. A gestão das encomendas começa antes do processo de receção, envolvendo o processo do pedido e a aceitação do mesmo. Os horários para efetuar as encomendas, aos respetivos distribuidores grossistas, varia de distribuidor para distribuidor. O mais habitual é realizar uma encomenda até às 13h:30 que será entregue no período da tarde e outra por volta das 16h:30, que será entregue no dia seguinte no horário da manhã. Ao longo do dia podem ser realizadas encomendas instantâneas no momento do atendimento.

A integração eficaz entre a gestão e a receção de encomendas é importante para garantir que há *stock* suficiente, minimização de erros, redução do atraso e um atendimento satisfatório ao cliente. Sistemas de informação como o Sifarma 2000® desempenham um papel fundamental na otimização destes processos.

A aquisição dos medicamentos e dos produtos de saúde é realizada maioritariamente através de quatro tipos de encomendas:

**Encomendas diárias:** estas são realizadas duas vezes por dia, uma no horário da manhã e outra no horário da tarde. O Sifarma 2000® gera o pedido conforme as quantidades a encomendar, de acordo com as saídas dos produtos que deixaram de estar com o *stock* máximo definido no mesmo. A sugestão do Sifarma 2000® deve ser sempre verificada para validar a necessidade da reposição de *stock* do produto e qual o distribuidor mais rentável.

**Encomendas instantâneas:** durante o atendimento é muito comum existirem pedidos de produtos específicos, que não se encontram disponíveis na farmácia. Após verificação da disponibilidade dos mesmos nos distribuidores, é feita uma encomenda instantânea. Na FR, geralmente a encomenda fica paga e o cliente tem apenas de se deslocar à farmácia para a levantar.

**Encomendas manuais:** quando a necessidade de algum produto é momentaneamente alta, é realizada uma encomenda manual. O Sifarma 2000® não gera automaticamente a necessidade do produto, daí ter de se fazer uma encomenda manual quando há necessidade de uma quantidade de produto que não está padronizada.

**Encomendas por telefone:** estas encomendas dão-nos a possibilidade de confirmar a existência do produto com o distribuidor. São efetuadas por chamada telefónica de produtos que não estão registados no sistema ou com especificações mais rigorosas.

Todo este processo faz parte de uma vasta abordagem para garantir um *stock* adequado de produtos e medicamentos na farmácia.

Aquando da entrega das encomendas, as caixas onde são transportados os medicamentos e os produtos encomendados incluem a identificação da farmácia e do distribuidor. Dentro das mesmas, está a fatura ou guia de remessa, onde está detalhada informação como o número da encomenda, Código Nacional do Produto (CNP), a quantidade enviada, o Preço de Venda à Farmácia (PVF), o Preço de Venda ao público (PVP), Imposto de Valor acrescentado (IVA), valor total da encomenda e o número total de embalagens, entre outras informações.

Posteriormente, no Sifarma 2000® as encomendas que estão faturadas em conjunto são agrupadas e procede-se à inserção do código da encomenda e preenchimento do preço total da mesma. De seguida, com o auxílio do leitor, são inseridos os códigos de barras dos produtos, e procede-se à verificação dos prazos de validade, dos preços marcados nas caixas ou preço impresso na cartonagem (PIC), da quantidade de produto recebida *versus* faturada, do estado de conservação das embalagens de medicamentos e dos outros produtos. Antes de finalizar a receção da encomenda, ordenam-se os produtos por ordem alfabética e procede-se à verificação do PVP, quando aplicável, do PVF, do IVA e das margens praticadas pela farmácia.

Ao finalizar o processo de receção, é crucial que o preço registado no sistema coincida que com o preço indicado na fatura. Caso tal não aconteça, qualquer discrepância deve ser minuciosamente revista e identificada para minimizar os erros que possam ocorrer neste processo.

Concluída a receção da encomenda, são impressas as etiquetas para os produtos sem PIC, que contêm a denominação do produto, o CNP, o PVP e o IVA e são colocadas num sítio estratégico da embalagem de forma a não ocultar nenhuma informação importante sobre o produto. Finalmente, a fatura é assinada e arquivada na pasta correspondente ao fornecedor.

O processo de receção e conferência de encomendas faz parte do quotidiano da farmácia comunitária e requer grande sentido de responsabilidade, exigindo uma postura atenta e crítica. Esta abordagem, permite, quando necessário, atualizar o *stock*, corrigir preços e retificar prazos de validade.

### **8.3 Devoluções**

De forma pontual, ao longo do período de estágio foi necessário recorrer à devolução de alguns produtos. O processo de devolução de medicamentos e de produtos de saúde pode ocorrer por

vários motivos, nos quais se incluem: validade expirada, embora seja muito raro; validade muito curta para serem dispensados; produtos enviados que não correspondem aos produtos pedidos; falhas nos preços acordados entre os fornecedores e a farmácia; pedidos de recolha de lotes por parte do INFARMED, I.P., ou de outra entidade.

Para proceder à devolução do produto é necessário criar uma nota de devolução no Sifarma 2000®, na qual é identificado o fornecedor e todos os dados do produto em causa, assim como as quantidades a devolver e o motivo da devolução.

Todos os fornecedores aceitam devoluções, embora alguns exijam regras específicas para realizar a devolução. No caso da Farmadeira, esta exige um período máximo de uma semana após a receção do produto. Normalmente a devolução é realizada na entrega seguinte. Só em casos muito específicos é que tal não acontece, como em situações em que a farmácia está a aguardar a resposta de um cliente, por exemplo, no caso de encomendas de meias de descanso.

Consoante o motivo da devolução do produto, os fornecedores têm a opção de aprovar ou não. A aprovação da mesma pode ser feita mediante a emissão de uma nota de crédito à farmácia, na qual o valor do produto em questão será reembolsado ou através da substituição do mesmo.

#### **8.4 Marcação de Preços**

De acordo com a portaria nº 195-C/2015, de 30 de junho publicada no Diário da República estão definidos procedimentos e normas para a determinação, modificação e revisão dos preços dos MSRM, bem como as respetivas margens de lucro (103).

Os medicamentos de uso humano têm um PVP estabelecido pelo INFARMED, I.P. O PVP estabelecido pela entidade responsável já tem em consideração o Preço de Venda ao Armazenista (PVA), as margens de comercialização dos distribuidores grossistas e retalhistas e o IVA. Posto isto, o PVP dos MSRM quer sejam eles sujeitos a comparticipação ou não, tem o seu preço impresso na cartonagem, que é sujeito a confirmação no momento da receção de encomendas, como já referido anteriormente. A revisão dos preços máximos é realizada anualmente e requer uma atualização de preços por parte da farmácia.

Os MNSRM e outros produtos de venda livre na farmácia, não apresentam PIC e a farmácia pode praticar os preços que achar necessário consoante as suas margens internas. Na receção de encomendas é tido em conta o desconto e a taxa de IVA aplicada em cada produto.

#### **8.5 Critérios de Armazenamento e Controlo de Parâmetros**

No manual de Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária, na secção destinada ao armazenamento, é possível verificar que as áreas destinadas ao armazenamento de

medicamentos, produtos de saúde, substâncias químicas, matérias-primas e materiais de embalagem devem atender a uma série de necessidades de iluminação, temperatura, humidade e ventilação (102).

Na FR estas condições são revistas, verificadas e registadas mensalmente. Para além da verificação das condições, é necessário que haja equipamentos que cumpram com o desempenho referido. É o caso do *Robot Rowa*<sup>®</sup>, utilizado para armazenar a maioria dos MSRM, do frigorífico para armazenar os produtos de frio, das gavetas e prateleiras no armazém para armazenar o *stock* excedente, dos termohigrómetros para a medição da temperatura e da humidade, entre outros. O equipamento que auxilia a verificação destas condições é alvo de validação e manutenção periodicamente.

Os controlos dos parâmetros na farmácia comunitária são fundamentais para garantir a integridade dos medicamentos e dos restantes produtos disponíveis na farmácia. A temperatura adequada nas zonas onde estão a maioria dos MSRM e MNSRM deve oscilar consoante o local. Entre 2°C e 8°C no frigorífico e entre os 9°C e 25°C fora. Em relação à humidade fora do frigorífico, esta deve ser inferior ou igual a 60%. Estas medições são realizadas por termohigrómetros que estão espalhados pela área da farmácia onde estão armazenados os medicamentos e os restantes produtos. As medições são transferidas para o computador e utilizando um software Hygrosoft<sup>®</sup>, a leitura da temperatura e da humidade são processadas automaticamente, gerando um documento posteriormente impresso, rubricado e armazenado numa capa com todos os registos de temperatura dos meses anteriores. Normalmente as temperaturas registadas cumprem os máximos e mínimos adequados, no entanto quando existe alguma anomalia é preciso identificar a causa e corrigir.

O local de armazenamento do produto na farmácia está diretamente relacionado com a natureza do mesmo. Como já referido anteriormente, os MSRM estão armazenados no *Robot*. Este é capaz de arrumar as caixas consoante o seu tamanho, quantidades de embalagens, escoamento e prazos de validade. Desde que o armazenamento no *Robot* seja realizado de forma correta, a dispensa é realizada segundo a regra *First in-First out (FIFO)* e/ou *First expire, First out (FEFO)*.

Os MNSRM encontram-se maioritariamente em gavetas e prateleiras atrás do balcão, no espaço restrito aos trabalhadores da farmácia. Estes são armazenados respeitando os seus prazos de validade, seguindo a mesma regra referida anteriormente. Os restantes produtos de saúde armazenados pela farmácia, seguem os mesmos critérios de armazenamento, tendo em conta a satisfação de necessidades e sazonalidade. Durante o meu período de estágio, os produtos em destaque na farmácia eram produtos que tinham mais saída durante o período de inverno, como cremes de mãos, hidratantes labiais e suplementos para fortalecer o sistema imunitário. A disposição dos mesmos na farmácia era estratégica para que fossem dispensados mais rapidamente.

## **8.6 Controlo de Prazos de Validade**

O controlo de prazos de validade é uma prática essencial em farmácia. A organização adequada aquando do seu armazenamento, colocando os produtos com prazo de validade mais curto à frente é uma forma de facilitar o escoamento natural do produto, de forma a evitar desperdício por data de validade expirada.

Os produtos armazenados na farmácia estão sujeitos a pequenos inventários regulares, para garantir que todos os produtos são verificados quanto ao prazo de validade e para identificar possíveis ajustes no *stock*. Na FR, recorrendo ao Sifarma 2000®, é possível selecionar todos os produtos cuja validade irá expirar num prazo de dois meses e imprimir uma listagem, esses produtos são conferidos com posterior verificação da validade e do *stock* existente dos mesmos. Tive oportunidade de realizar esta contagem de *stock*, cuja validade estava a caducar. A prática da farmácia é colocar de parte os produtos com validade curta numa zona específica, para que sejam dispensados antes dos outros e, desta forma, impedir o desperdício. É possível realizar a devolução de medicamentos e produtos de saúde com prazo de validade em vias de expirar, desde que detetados a tempo.

No final da verificação do *stock* e dos prazos de validade, é essencial que sejam corrigidas quaisquer discrepâncias que possam existir em relação aos dados informáticos. Isto implica a atualização da listagem, dos prazos de validade dos produtos e ajuste das informações relacionadas com o produto na respetiva ficha.

## **9. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento**

Na comunidade, o farmacêutico desempenha um papel de extrema importância na promoção da saúde pública. O papel do farmacêutico vai além da dispensa de medicamentos e inclui diversas funções indispensáveis.

O Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos menciona que um dos deveres gerais dos Farmacêuticos passa por “(...) contribuir para a saúde e o bem-estar da pessoa em geral e, em particular, no contexto de saúde, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, efetividade e segurança.” Os farmacêuticos devem assumir um compromisso ético com os utentes e garantir o bem-estar dos mesmos (104).

O Farmacêutico é o profissional de saúde especialista do medicamento e a interação Farmacêutico-Utente-Medicamento é uma parte crucial do seu trabalho, principalmente quando se trata de farmacêuticos comunitários. O farmacêutico comunitário desempenha um papel significativo na promoção de práticas conscientes quanto ao uso do medicamento, promovendo a segurança do utente. Ao longo do estágio na FR, com a ajuda fundamental da equipa, desempenhei muitas vezes um papel importante na educação sobre a utilização adequada dos

medicamentos através do aconselhamento, fornecendo informações sobre interações medicamentosas, armazenamento apropriado, efeitos adversos e posologia. O papel do utente é fundamental, pois só através da partilha do histórico médico e de outros medicamentos que o mesmo já tomava foi possível tomar decisões acertadas.

Para simplificar a interação Farmacêutico-Utente-Medicamento é fundamental adaptar o nosso vocabulário conforme o público-alvo. Evitar termos técnicos excessivamente complexos e utilizar uma linguagem mais acessível ajuda a garantir que a mensagem é compreendida independentemente do nível de familiaridade com certos termos farmacêuticos. Priorizar a clareza e a simplicidade no discurso facilita a comunicação, mas não só.

Muitas vezes conseguimos que o utente perceba o que está a ser explicado no momento, mas com o passar do tempo pode acabar por se esquecer, daí a importância de acompanhar a explicação oral com a escrita na cartonagem da medicação. Além disso, existem documentos disponíveis no Sifarma Atendimento®, onde a explicação de como utilizar Inaladores é descrita de forma muito sucinta e fácil de interpretar. O fornecimento destes documentos ao utente, dá a possibilidade ao mesmo de conseguir rever, sempre que tiver alguma dúvida na forma de utilização.

O farmacêutico é uma ajuda preciosa na vida de cada utente que se dirige à farmácia comunitária. Ajuda na preparação, na seleção e na dispensa correta dos medicamentos. Monitoriza possíveis interações e faz os ajustes que considera fundamentais para garantir a terapêutica adequada a cada utente. O utente deve seguir as instruções fornecidas, fazendo do uso do medicamento um ato responsável e seguro, seguindo a posologia correta e evitando outras interações.

Monitorizar a resposta do paciente ao tratamento, realizando *follow-ups* para avaliar a eficácia do tratamento e identificar possíveis efeitos adversos faz parte do trabalho do farmacêutico. É importante que o utente adira rigorosamente ao tratamento para garantir o sucesso do mesmo. A identificação de potenciais problemas como alergias e interações medicamentosas que possam surgir ao longo do tratamento são facilmente identificadas na farmácia comunitária através da comunicação Farmacêutico-Utente. O utente informa o farmacêutico sobre o sucedido e pode beneficiar de uma abordagem multidisciplinar entre vários profissionais de saúde e garantir o sucesso do seu tratamento.

A interação Farmacêutico-Utente-Medicamento visa otimizar o uso do medicamento, minimizando riscos associados ao uso indevido dos mesmo e maximizando os benefícios para o utente. É um trabalho de equipa essencial para garantir a eficácia, segurança e adesão ao tratamento farmacológico.

## **10. Dispensa de Medicamentos**

O ato de dispensa de medicamentos vai muito além de uma simples entrega dos medicamentos ao paciente que se encontra à nossa frente. É uma atividade crucial na cadeia de cuidados de saúde e o farmacêutico desempenha um papel fundamental nesse processo, uma vez que é o responsável pela segurança do paciente e pela orientação do mesmo, consegue ajudar na substituição de medicamentos de marca por medicamentos genéricos, educar para a saúde, monitorizar a adesão à terapêutica, prevenir possíveis erros de medicação, garantir o uso racional do medicamento e assim promover o bem-estar do utente.

A cedência de medicamentos, tal como descrito nas Boas Práticas Farmacêuticas “(...) é o acto profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos” isto implica que o farmacêutico avalie a medicação que está a ser dispensada com o intuito de resolver qualquer problema relacionado com os medicamentos (PRM) com o objetivo de minimizar os riscos associados aos mesmos (102). Para que os erros sejam minimizados ao máximo, a verificação das prescrições tem de ser cuidadosa e o fornecimento de informações sobre os medicamentos tem de ser claro.

Na fase final do meu estágio tive a oportunidade de estar mais tempo ao balcão, de experienciar diferentes formas de atendimento, de dispensa e contactar com diferentes tipos de receituário.

### **10.1 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica**

MSRM são medicamentos que devido às suas características e potencial impacto na saúde do doente podem constituir um risco para a saúde. Mesmo quando utilizados conforme a sua indicação terapêutica, sem vigilância médica, são medicamentos cujo uso frequente em quantidades significativas apresentam riscos adicionais à saúde do utente. Os medicamentos administrados por via parentérica, como injeções intravenosas, intramusculares ou subcutâneas que requerem um cuidado acrescido, também são considerados MSRM e por fim, medicamentos que contenham substâncias que possam causar reações adversas, que exigem uma compreensão mais aprofundada também são MSRM. Assim garantimos que o médico consegue avaliar todos os riscos e benefícios associados ao tratamento (105).

Esta abordagem visa proteger a saúde do doente de forma a assegurar o uso apropriado do medicamento, adaptado às necessidades individuais de cada paciente, minimizando efeitos adversos e maximizando os benefícios terapêuticos.

A prescrição de medicamentos deve seguir algumas regras. A receita deve incluir obrigatoriamente a denominação comum internacional (DCI) da substância ativa, a apresentação, a posologia, a forma farmacêutica e a dosagem. Pode incluir uma denominação

comercial por marca ou indicação do nome do titular da autorização de introdução no mercado nas seguintes situações:

- (1) medicamento cuja substância ativa não exista como medicamento genérico compartilhado ou apenas exista de marca;
- (2) justificação técnica do prescriptor quanto à insusceptibilidade de substituição do medicamento prescrito.

Estas justificações técnicas que impedem a substituição do medicamento prescrito, podem ser utilizadas, desde que estejam expressas de forma clara. As justificações são classificadas como a), b) e c). A justificação (a) é utilizada apenas para medicamentos cuja margem ou índice terapêutico é estreito, a (b) desde que anteriormente comunicada ao INFARMED, I.P, utiliza-se quando existe uma intolerância ou reação adversa ao medicamento que contenha a mesma substância ativa embora identificado por um nome comercial diferente e a (c) quando há indicação médica destinada a garantir a continuidade de um tratamento com uma duração estimada superior a 28 dias (106).

Existem três formas possíveis de prescrever MSRM: através de uma receita médica manual, receita eletrónica materializada e receita desmaterializada. Cabe ao profissional, a garantia de que qualquer uma delas se encontra válida no momento da dispensa.

Ao longo do período de estágio, num período de adaptação a novas regulamentações, deparei-me com casos particulares de dispensa. De acordo com a portaria nº 263/2023 em relação à renovação terapêutica e alterações das normas de prescrição e dispensa, o artigo 17º menciona que as farmácias só podem fornecer medicação em quantidades que garantam o tratamento até dois meses, no máximo. Quando não for possível determinar a quantidade necessária de forma a garantir o tratamento prescrito, as farmácias podem dispensar 2 embalagens por linha de prescrição, ou quatro no caso de embalagens em dose unitária. Em casos excecionais, é possível dispensar uma quantidade superior especialmente se estivermos perante casos como extravio, roubo ou perda dos medicamentos e em situações de ausência prolongada do país (107).

Durante o estágio e numa fase inicial de adaptação às regulamentações da portaria referida anteriormente, deparei-me com constrangimentos relacionados com a dispensa de diversos medicamentos. Na maioria das vezes, a posologia encontrava-se preenchida de forma incorreta, ou situações em que não era possível calcular o número de embalagens para dois meses.

O maior desafio foi comunicar aos utentes e garantir que entendessem as novas regras de prescrição e dispensa. Com o tempo, tornou-se mais fácil à medida que as pessoas se familiarizavam com as mudanças.

### **10.1.1 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica a Partir de Receita Manual**

A prescrição de MSRM a partir de receita manual pode excepcionalmente realizar-se caso haja falência do sistema informático, inadaptação justificada do prescritor, quando a prescrição é realizada no contexto de consultas ou atendimentos ao domicílio, ou desde que não ultrapasse um máximo de quarenta receitas médicas por mês. Estas justificações devem ser assinaladas na folha de prescrição. A validação de uma receita manual está condicionada à presença de alguns elementos. Deve incluir o número da receita, a vinheta relativa à identificação do médico prescritor tal como o seu contacto telefónico e a sua especialidade médica, outra vinheta com o local de prescrição onde a mesma foi emitida, o nome e número do utente, a entidade financeira responsável juntamente com o número de beneficiário e o regime especial de comparticipação de medicamentos, caso aplicável (106).

A data de emissão da prescrição é igualmente um campo de preenchimento obrigatório. É uma informação essencial para estabelecer a validade temporal da receita que neste momento vigora uma validade de trinta dias. Ao lado da data deve constar a assinatura manuscrita do médico (107).

Em cada receita é possível prescrever até quatro medicamentos diferentes, totalizando quatro embalagens por receita e um máximo de duas embalagens por medicamento. Se o medicamento se apresentar sob a forma de embalagem unitária é permitido prescrever até quatro embalagens do mesmo (108).

O utente pode optar por não adquirir todos os medicamentos prescritos. É da responsabilidade do farmacêutico, na presença do paciente, riscar o produto em questão. Se a receita não especificar a dimensão da embalagem do medicamento prescrito, o farmacêutico deve fornecer a embalagem comparticipada de menor dimensão disponível no mercado. Além disso, é permitida a dispensa de um número menor de embalagens em relação à quantidade prescrita, caso o utente assim o quiser (108).

As receitas médicas a partir de uma receita manual devem ser preenchidas sem rasuras e com uma caligrafia semelhante em todo o corpo da receita. Além disso, é importante que a prescrição não seja realizada com canetas diferentes ou a lápis. Manter padrões consistentes na apresentação das receitas contribui para a segurança do paciente e para a eficácia do processo de dispensa de medicamentos. Caso estas práticas de prescrição não sejam seguidas à risca, a receita corre o risco de não ser comparticipada.

Já no final da dispensa, no verso da receita, são impressos os medicamentos comparticipados dispensados e a quantidade dos mesmos, identificação da farmácia, preço de cada medicamento e o valor total da receita, o valor da comparticipação do Estado por medicamento e respetivo

total e a data da dispensa. Tem um espaço dedicado ao utente, onde o mesmo deve assinar de modo a confirmar os medicamentos que lhe foram dispensados. Na impossibilidade de assinar, o próprio farmacêutico pode consignar essa menção (108).

### **10.1.2 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica a Partir de Receita Eletrónica Materializada**

As regras de dispensa de MSRM a partir de uma receita eletrónica materializada (REM) são semelhantes a qualquer tipo de receita, principalmente com as regras de dispensa de uma receita manual. No caso específico da REM, a sua validade depende da inclusão da Denominação Comum Internacional (DCI), quando aplicável o nome comercial dos medicamentos, dosagem do mesmo, a sua forma farmacêutica, tamanho da embalagem e o número de embalagens necessárias, a data e a assinatura do médico prescriptor (106).

A REM pode ser renovável e ter até três vias, cada uma identificada como “1ª via”, “2ª via” e “3ª via” e cada uma delas tem a validade de seis meses a partir da data de emissão. Esta prática oferece conveniência ao utente, permitindo que utilize a receita para adquirir a medicação ao longo do período de validade estabelecido (106).

À semelhança da dispensa de MSRM a partir de uma receita manual, no ato da dispensa de MSRM a partir de uma REM, o farmacêutico ou qualquer outra pessoa designada para auxiliá-lo, tem a responsabilidade de datar, assinar e carimbar a receita médica. Outras exigências específicas também devem ser atendidas, como a assinatura do utente. As REM são compostas por um guia de tratamento que é fornecido ao utente no final do atendimento (106).

O cumprimento das regras de prescrição é essencial, de modo a garantir a validade da receita e para que a mesma possa ser processada adequadamente pelo profissional de saúde.

### **10.1.3 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica a Partir de Receita Eletrónica Desmaterializada ou Receita Sem Papel (RSP)**

Na RSP, a receita é projetada para ser acessível e interpretável por equipamentos eletrónicos (108).

Na farmácia, para aceder à RSP o utente tem de ter na sua posse três códigos essenciais, o código da receita, o de acesso e o de opção. Os dados são inseridos no sistema e o mesmo gera automaticamente um pedido de consulta da receita na Base de Dados Nacional de Prescrições (BDNP), utilizando as informações de autenticação do utente (108).

Com o aparecimento da receita eletrônica desmaterializada ou RSP, o conceito de receita é expandido para permitir a prescrição simultânea de diferentes tipos de medicamentos, cuja coexistência na mesma receita não era anteriormente permitida. O processo de emissão, transmissão e conservação de receitas desmaterializadas deve assegurar a autenticidade da sua origem, a confidencialidade e a privacidade das informações (106).

Embora a receita desmaterializada ofereça várias vantagens como a redução de erros de interpretação, a facilidade de acesso, redução de custos, entre outras, também tem algumas desvantagens, como dependência da tecnologia. Alguns pacientes que não têm acesso à tecnologia ou têm habilidades limitadas, podem enfrentar mais dificuldades.

Embora a transição possa parecer desafiante para algumas pessoas, com o suporte adequado na farmácia, acabávamos por facilitar o acesso às receitas com a impressão das mesmas, para que pudessem visualizar os medicamentos prescritos.

Cada linha de prescrição pode conter apenas um medicamento e a quantidade de embalagens que podem ser prescritas varia de acordo com a duração do tratamento e o tipo de medicamento. Para tratamentos de curta ou média duração, podem ser prescritas até duas embalagens por medicamento e com validade de trinta dias a partir do dia seguinte à data de emissão da receita. Se o medicamento se apresentar sob a forma de embalagem unitária, podem ser prescritas até quatro embalagens do mesmo medicamento. Em situações excepcionais, quando a dose ou a duração do tratamento requerem, o médico pode prescrever um número de embalagens superior aos limites mencionados anteriormente. Para tratamentos de longa duração, cada linha da receita pode conter o número de embalagens de medicamento necessário para um tratamento de doze meses. No entanto, a farmácia só pode dispensar a quantidade de embalagens necessária para garantir o tratamento durante dois meses, considerando a posologia prescrita (108).

Desta forma, com a RSP o paciente tem a flexibilidade de adquirir os medicamentos ou produtos prescritos em farmácias diferentes ou em momentos diferentes na mesma farmácia. Esta flexibilidade permite que o utente faça a sua gestão do tratamento consoante as suas necessidade e circunstâncias individuais.

#### **10.1.4 Planos de Participação**

De acordo com as leis em vigor, existem dois tipos de participação de medicamentos, o regime geral de participação e o regime especial. Esta dualidade de regimes permite adaptar a participação de medicamentos às diferentes necessidades da população (108).

No regime geral de participação, o Estado subsidia uma percentagem do PVP de acordo com a classificação farmacoterapêutica. No Escalão A, 90% do preço do medicamento é participado, no Escalão B, a participação é de 69%, no C de 37% e no Escalão D, a

comparticipação é de 15%. Estes escalões são atribuídos aos medicamentos com base em alguns critérios, como a sua relevância terapêutica, o seu custo e outros fatores relacionados com a saúde pública (108).

No regime especial de participação de medicamentos para pensionista, a participação é acrescida em 5% para o escalão A, 15% nos escalões B C e D, resultando em 95%, 84%, 52% e 30% respetivamente. O regime especial de participação também se destina a pessoas com certas patologias ou grupos especiais de utentes, como por exemplo, doentes com dor crónica não oncológica moderada a forte, Ictiose, Psoríase, Procriação medicamente assistida, entre outras (108).

Existem formas de diferenciar um regime geral de participação com um regime especial de participação. A presença de uma vinheta verde nas receitas manuais e a letra “R” nas receitas materializadas serve para identificar o utente com a condição de pensionista abrangido pelo regime especial. É obrigatório mencionar a letra “O” junto aos dados do paciente quando o regime de participação está associado a uma patologia crónica. Além disso, se os medicamentos prescritos tiverem sujeitos a portarias especiais, essas portarias são mencionadas na linha correspondente de cada medicamento na receita (106).

Durante o estágio, tive oportunidade de contactar com alguns planos de participação durante o atendimento. Existe um mapa de apoio aos planos de participação afixado atrás do balcão da farmácia, para consultar quais os planos a aplicar durante o atendimento. Os mais comuns eram o U1, U4, U7 e U8 destinados a regime geral de participação, diplomas legais, doença profissional e pensionistas, respetivamente (109).

Esta estrutura de participação visa tornar os medicamentos mais acessíveis à população, reduzindo o custo para o paciente e garantindo o acesso equitativo aos tratamentos necessários.

### **10.1.5 Conferência de Receituário**

Durante o atendimento as receitas são validadas pelo profissional, no entanto, na FR, era prática comum conferir o receituário posteriormente. As receitas manuais e as REM são conferidas diariamente pela Dona Ivone e revistas mais adiante pelas farmacêuticas adjuntas, a Dra. Andreína e a Dra. Cristina. É feita a verificação minuciosa da presença do número de utente do paciente, da data, da assinatura do utente, do plano de participação, da entidade responsável, dos medicamentos dispensados e exclui-se a possibilidade de outras irregularidades que possam estar presentes na receita.

A conferência de receituário após dispensa é essencial para garantir a segurança e a qualidade do atendimento. A dupla verificação é extremamente importante. Ajuda a evitar erros ou qualquer discrepância presente na receita, o controlo é mais rigoroso garantindo que as

prescrições estão preenchidas corretamente, que os utentes recebem o tratamento adequado e que se encontra em conformidade legal.

Todos os meses, as receitas organizam-se em lotes e pelos organismos de comparticipação correspondente. Cada lote é constituído por trinta receitas no máximo, todas organizadas por ordem crescente. Os lotes são organizados através de verbetes que são disponibilizados pelo Centro de Conferência de Faturas à farmácia. Nos verbetes, devem estar registados os seguintes elementos: o nome e o código da farmácia, mês e ano da respetiva fatura, dados discriminados por lotes e posteriormente transcritos para os verbetes de identificação – tipo e número sequencial do lote, valor total dos lotes correspondente ao PVP, valor total pago pelos utentes e importância a pagar pelo Estado (110).

Os verbetes são de seguida organizados num documento designado por Relação Resumo de Lotes.

A direção técnica da farmácia, a Dra. Mariela, é responsável pelo envio das receitas. Após carimbar, datar e assinar todas as folhas de Relação Resumo de Lotes esta documentação é enviada ao IASAUDE através do envio por correio dos CTT e para a Associação Nacional das Farmácias no caso de organismos de complementaridade.

## **11. Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos**

A dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) é uma atividade altamente regulamentada e controlada devido ao potencial de abuso e dependência destas substâncias.

Estas substâncias estão sujeitas a regulamentações detalhadas e durante a dispensa dos mesmos, independentemente do tipo de prescrição, o farmacêutico deve registar eletronicamente algumas informações relativas ao doente e/ou ao seu representante, como o nome, a data de nascimento, número e data de validade do bilhete de identidade, do cartão de cidadão ou da carta de condução e número do passaporte no caso de se tratar de um cidadão com outra nacionalidade. No Sifarma Atendimento® o processo de dispensa de MEP é intuitivo e por isso não é possível avançar sem antes preencher todos os espaços de carácter obrigatório. No final do atendimento, são impressos dois talões relativos à dispensa, um original e um duplicado, com os dados que comprovam a dispensa dos MEP. Na FR, estes talões são posteriormente agrafados e armazenados numa caixa que se destina apenas para esse efeito. Caso se trate de uma receita médica manual, juntamente com os talões deve estar a fotocópia da mesma.

A cópia das prescrições manuais e materializadas de MEP deve ser arquivada, em arquivo fechado, pela farmácia durante o período de três anos. Este arquivo deve seguir a ordem em que as prescrições foram dispensadas e devem constar informações como o código do medicamento,

a quantidade dispensada e os dados do utente e/ou do seu representante, dados esses que foram recolhidos durante o atendimento (106).

Esta organização é essencial para facilitar auditorias, inspeções e fornecer um registo completo à farmácia em relação à dispensa destas substâncias (108).

Enquanto estagiei na FR, até ao dia oito de cada mês acompanhei a digitalização das receitas manuais, a listagem de psicotrópicos dispensados no mês anterior e posterior envio.

## **12. Dispensa de Medicamentos Genéricos**

Medicamento genérico (MG) classifica-se como um medicamento com a mesma composição quantitativa e qualitativa em substâncias ativas, tal como a mesma forma farmacêutica. Além do mais, tem de demonstrar bioequivalência para com o medicamento de referência, através de estudos de biodisponibilidade.

Os medicamentos genéricos são identificados pelo nome, pela dosagem, forma farmacêutica e a sigla “MG” presente na embalagem (111).

No ato da dispensa, as farmácias devem ter disponíveis para venda no mínimo três medicamentos com a mesma forma farmacêutica, igual dosagem e a mesma substância ativa entre os cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo, devendo optar por dispensar o de menor preço. O utente tem o direito de escolha, no entanto cabe ao farmacêutico ou a outro colaborador informar o utente da existência de outros medicamentos disponíveis na farmácia (111).

Durante o atendimento, observei que alguns pacientes ainda demonstram alguma hesitação em relação à utilização de medicamentos genéricos. Em várias ocasiões tive necessidade de enfatizar que embora os medicamentos genéricos tenham um preço mais acessível, isso não comprometia de forma nenhuma os padrões de segurança, qualidade e eficácia dos mesmos. Muitos utentes não estão cientes dos processos rigorosos de regulamentação e controlo a que os medicamentos genéricos são submetidos. Associam muitas vezes o preço mais baixo a menor qualidade.

Para superar estas dificuldades, tinha sempre o cuidado de educar as pessoas em relação a estes aspetos, de modo a esclarecer qualquer dúvida e assim desmistificar este preconceito em relação aos medicamentos genéricos.

## **13. Automedicação**

A automedicação envolve o uso responsável de MNSRM, para aliviar, tratar sintomas ou problemas de saúde passageiros e sem gravidade.

São situações passíveis de automedicação: problemas relacionados com o sistema digestivo como diarreia, obstipação e endoparasitoses intestinais. Em relação ao sistema respiratório, sintomas associados a estado gripais, constipações e tosse são alguns exemplos. Do sistema cutâneo, queimaduras de 1º grau, verrugas e acne. Em relação ao sistema nervoso, cefaleias e ansiedade ligeira. Do sistema muscular ósseo, contusões e dores musculares. No que diz respeito ao ocular, hipossecreção conjuntival, tratamento sintomático de conjuntivite alérgica perene ou sazonal são alguns exemplos. Do sistema ginecológico, dismenorrea primária e contraceção de emergência. Por fim, a febre (desde que inferior a três dias) e a prevenção de avitaminoses são também situações passíveis de automedicação. Estes são apenas alguns exemplos, a lista completa de situações passíveis de automedicação, encontra-se disponível para consulta no despacho nº 17690/2007, de 23 de julho (112).

Embora em situações de automedicação, a ajuda e aconselhamento do farmacêutico seja opcional, na maioria das vezes em que me encontrava a atender, os utentes procuravam uma opinião mais informada e questionavam sobre o assunto em questão. Os farmacêuticos são profissionais de saúde altamente qualificados. Devem fornecer orientações e conselhos sobre o uso seguro e eficaz de medicamentos de venda livre e sempre que possível recorrer a medidas não farmacológicas, que em muitos casos são igualmente essenciais.

Durante o período de estágio, foi possível experienciar situações passíveis de automedicação, nomeadamente estados gripais e constipações, queimadura de primeiro grau, acne, diarreia, contraceção de emergência, entre outras. Assim sendo, passo a exemplificar alguns atendimentos onde foi possível aplicar aconselhamento.

Caso 1 | Utente do sexo feminino, 54 anos, dirige-se à farmácia a queixar-se de muita comichão no couro cabeludo, justificando que a principal causa seria a caspa. Neste atendimento em concreto, as glândulas sebáceas produzem uma secreção oleosa em excesso que se acumula no couro cabeludo e leva à proliferação do fungo *Pityrosporum ovale*, o causador da caspa. O cetoconazol é um agente antifúngico que combate a infeção fúngica no couro cabeludo, ajudando a reduzir a inflamação e o excesso de produção de gordura pelas glândulas sebáceas. Na farmácia estão disponíveis shampoos eficazes contendo cetoconazol, o *Tedol*® e o *Nizoral*®. A escolha entre estes pode depender de fatores como a disponibilidade, custo, preferência pessoal do utente e histórico de resposta ao tratamento. Após ter sido dada uma breve explicação sobre o que poderia ser a raiz do problema, informei de que é importante seguir as instruções de uso e continuar o tratamento mesmo após a melhoria dos sintomas, para evitar recorrências.

Caso 2 | Utente do sexo feminino, 15 anos, dirige-se à farmácia para pedir um conselho em relação à acne que começara a aparecer. A utente desabafa que lhe afeta a autoestima e por isso queria que lhe ajudasse a resolver o seu problema. A acne pode ter um impacto significativo na

autoestima das pessoas, especialmente durante a adolescência, quando é mais comum. Felizmente, na farmácia existe uma panóplia de produtos que podemos aconselhar para este tipo de problemas. Aconselhei que lavasse a face de manhã e à noite com *Spotcontrol Benzacare*<sup>®</sup>, que se trata de uma espuma de limpeza purificante, e posterior aplicação do *Benzac Wash*<sup>®</sup>, um medicamento com Peróxido de benzoílo, indicado para a acne ligeira a moderada. Alertei para a importância de lavar bem as mãos antes e após a aplicação. Adverti para reduzir ou mesmo interromper a aplicação no caso de secura excessiva da pele, e para a importância de evitar a exposição solar, recomendando um protetor solar adequado às características da pele do utente.

Caso 3 | Um utente do sexo masculino, 27 anos, dirigiu-se à farmácia queixando-se de dor de garganta. Nestes casos, é importante considerar a história do paciente, especialmente se já tomou algo para esse efeito, se é uma dor constante ou intermitente, se tem outros sintomas, como febre, tosse, congestão nasal, se tem asma ou outros problemas de saúde, qual a medicação habitual, entre outras. O utente era asmático e por isso é importante ter cautela ao dispensar anti-inflamatórios, pois esta classe de medicamentos pode desencadear crises de asma. A opção terapêutica escolhida foi Paracetamol para o alívio da dor de garganta e vitamina C, pois ajuda a reforçar o sistema imunitário do utente.

Case 4 | Utente do sexo masculino, 32 anos, dirigiu-se à farmácia com uma queimadura solar no braço. Inicialmente, a queimadura foi examinada de modo a determinar a sua gravidade e extensão. Queimaduras de 1º grau afetam apenas a camada externa da pele e não apresentam bolhas. Indiquei ao utente que lavasse delicadamente a área da pele afetada com água à temperatura ambiente e dispensei *Caladryl*<sup>®</sup> que contem cloridrato de difenidramina, cânfora e calamina (equivalente a óxido de zinco) que lhe proporcionaria um alívio dos sintomas causados pela queimadura solar. Recomendei que colocasse o medicamento no frio pois potencia a sensação de frescura e um alívio mais confortante. Além disto, dispensei um creme de uso tópico, *Cicalfate* da marca *Avène*<sup>®</sup>, que é usado geralmente para ajudar na cicatrização de feridas e queimaduras leves. Alertei para o uso de protetor solar, roupas largas e para a importância de beber água ao longo do dia.

Caso 5| Utente do sexo masculino, 36 anos, dirigiu-se à farmácia com diarreia. Nestas situações, na maioria das vezes, o paciente já sabe o que procura, no entanto é importante fazer algumas perguntas para garantir que o tratamento é o mais adequado. É importante perguntar há quanto tempo se encontra com diarreia, se tem outros sintomas como febre, vômitos, qual a aparência das fezes, se apresentam sangue ou não. É igualmente relevante questionar se se trata de uma intoxicação alimentar. Estas questões ajudam a garantir que o tratamento escolhido vai corresponder às necessidades individuais do utente, além de que podem revelar a gravidade da situação e aí orientar o doente para o médico. O utente disse que estava assim há um dia e que não apresenta mais sintomas além do aumento das dejeções. Foi dispensado *Imodium rapid*<sup>®</sup>, cuja substância ativa é loperamida, um probiótico, *Atyflor*<sup>®</sup>, para regular a flora intestinal e

umas saquetas de hidratação, *Dyoralite*<sup>®</sup>. Adverti para a importância de uma hidratação adequada, alimentação leve e de fácil digestão, evitar alimentos gordurosos e picantes, e que no caso de agravamento dos sintomas, deve procurar um médico.

Estes foram alguns dos casos clínicos com que contactei. Incentivaram-me a desenvolver o meu conhecimento e a ter uma abordagem holística em relação aos pacientes. O aconselhamento em farmácia comunitária desempenha um papel crucial na automedicação, pois dá a possibilidade ao utente de fazer escolhas informadas e seguras sobre o uso de medicamentos, garantindo que têm acesso a informações personalizadas e fidedignas.

Em farmácia comunitária é sobretudo importante que os profissionais de saúde continuem a utilizar e aconselhar MNSRM de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF) como um elemento distintivo na nossa prática profissional. Existe uma lista de DCI identificada pelo INFARMED, I.P., como MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa, estes medicamentos embora possam ser dispensados sem receita médica requerem protocolos específicos de dispensa e a participação ativa do farmacêutico (113).

A título de exemplo, durante um atendimento, a utente solicita contraceção de emergência. Consultei o protocolo de dispensa exclusiva em Farmácia do Ulipristal (30 mg), pois este protocolo auxiliou-me na análise da situação e evitou a dispensa inapropriada do mesmo.

## **14. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde**

### **14.1 Produtos de Dermocosmética, Cosmética e Higiene**

De acordo com o 2º artigo do decreto-lei nº 189/2008, de 24 de setembro alterado pelo decreto-lei nº 113/2020, de 21 de outubro um “produto cosmético” é qualquer produto destinado a ser aplicado em várias partes superficiais do corpo humano, como pele, cabelo, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e mucosas bucais. A principal finalidade desses produtos é limpar, modificar a aparência, proteger, manter em bom estado ou corrigir odores (114).

Na FR a organização dos produtos de dermocosmética, cosmética e higiene está organizada por marca. É possível encontrar uma variedade de marcas de dermocosmética, cosmética e higiene tanto oral, capilar, como íntima. Alguns exemplos de marcas com as quais tive oportunidade de contactar foram *La Roche-Posay*<sup>®</sup>, *Vichy*<sup>®</sup>, *Avène*<sup>®</sup>, *Bioderma*<sup>®</sup>, *ISDIN*<sup>®</sup>, *A-Derma*<sup>®</sup>, *CeraVe*<sup>®</sup> e *Ducray*<sup>®</sup>, destinados a problemas relacionados com cuidado diário da pele, com desidratação cutânea, problemas de acne, pele atópica, entre outros. *Halibut*<sup>®</sup> para mudas de fralda e irritação cutânea e *LETT*<sup>®</sup> para hidratação labial. Existe uma grande variedade de produtos

destinados a higiene oral. Marcas como *Elydium*<sup>®</sup>, *Oral-B*<sup>®</sup>, *Corega*<sup>®</sup>, *Parodontax*<sup>®</sup> e *Couto*<sup>®</sup> são consideradas de eleição para os utentes. A farmácia dispõe de produtos de higiene capilares com variadas funções ou finalidades como shampoos das marcas *Klorane*<sup>®</sup> e *Ducray*<sup>®</sup>. Produtos de higiene íntima projetados especialmente para cuidar da higiene íntima feminina podem ser encontrados na farmácia, incluem toalhetas humedecidas, géis, cremes e pomadas. Marcas como *Lactacyd*<sup>®</sup>, *Saforelle*<sup>®</sup> e *Gyno-Canesten*<sup>®</sup> são exemplos de marcas que a farmácia oferece de modo a atender às diferentes necessidades de higiene íntima.

No período inicial do estágio aconselhar este tipo de produtos foi um desafio, no entanto, ao longo do tempo, tornou-se mais fácil entender as respetivas características e situações passíveis de aconselhamento desde tipo de produtos.

## **14.2 Produtos Dietéticos Infantis e Destinados a uma Alimentação Especial**

Ao abrigo do decreto-lei n<sup>o</sup>74/2010, de 21 de junho, o 2<sup>o</sup> artigo refere-se a géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, como alimentos que se diferenciam dos alimentos de consumo corrente aqueles que tem composição especial ou processos de fabrico especiais. Estes alimentos são adequados para atender a um objetivo nutricional específico e são comercializados para satisfazer as necessidades das pessoas com exigências dietéticas específicas devido a condições médicas, intolerâncias alimentares ou outras razões nutricionais. Ainda assim, podem ser consumidos por lactentes ou crianças cujo estado de saúde esteja em bom estado (115).

Problemas como disfagia, perda de apetite, peso, massa muscular, diabetes são problemas que motivam a população a usar produtos dietéticos destinados a alimentação especial. Na farmácia estão disponíveis produtos para várias preferências e soluções nutricionais, marcas multivitamínicas como *Meritene*<sup>®</sup> e proteicas como *Resource*<sup>®</sup> estão adequadas a diferentes preferências alimentares, além de suprir carências nutricionais.

A amamentação é fundamental para a saúde e desenvolvimento do bebé. Tanto a Organização Mundial da Saúde (OMS), como a UNICEF, recomendam que as crianças iniciem a amamentação mal nascem e que sejam alimentados exclusivamente com leite materno durante os primeiros seis meses de vida (116).

Apesar disso e em caso de incapacidade de seguir as recomendações da OMS e da UNICEF, muitos pais recorrem a produtos dietéticos infantis que estão disponíveis na farmácia para poder alimentar o bebé e/ou a criança ou complementar a sua dieta. O leite infantil é muito requisitado e dentro deste contexto a FR tem em exposição várias gamas como *Novalac*<sup>®</sup>, *NAN*<sup>®</sup>, *Nutribén*<sup>®</sup> e *Aptamil*<sup>®</sup>. Estes leites estão adequados às necessidades especiais de cada bebé, apresentam na sua embalagem letras como “AC” para sintomas de cólicas, “AR” para

regurgitação, “*Confort*” para sintomatologia de obstipação, “HA” para minimizar o aparecimento de alergias e intolerância à lactose.

### **14.3 Fitoterapia e Suplementos Alimentares**

A fitoterapia recorre ao uso de plantas medicinais para prevenir e tratar doenças, sendo uma prática antiga que tem ganho cada vez mais reconhecimento na medicina moderna.

Na farmácia comunitária, os produtos de fitoterapia estão disponíveis em diversas formas farmacêuticas, como cápsulas, comprimidos, extratos líquidos e podem ser indicados em diversos problemas, como é o caso de problemas digestivos, distúrbios do sono, dores musculares, entre outros. Algumas marcas procuradas e disponíveis para dispensar na FR são a *Aboca*<sup>®</sup>, *Bioarga*<sup>®</sup> e *Bioactivo*<sup>®</sup>.

Os suplementos alimentares (SA) têm um papel significativo no quotidiano da farmácia, sendo produtos cada vez mais procurados pelos utentes. A autoridade responsável pela avaliação das regras em relação à notificação de SA é a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). Para colocar SA no mercado é necessária uma notificação obrigatória à DGAV e não há necessidade de apresentação de ensaios de eficácia e segurança.

A FR tem à disposição dos utentes uma grande variedade de SA de modo a atender às diversas necessidades e preferências dos clientes. A variedade de SA pode abranger diferentes marcas, dosagens, formas farmacêuticas e composições específicas para problemas distintos. Entre os diversos SA, o magnésio para a fadiga e valeriana para problemas de sono eram os mais procurados.

A disponibilidade de SA na farmácia oferece aos pacientes a vantagem de encontrar este tipo de produtos num sítio de confiança, onde podem obter aconselhamento profissional e apoio de acordo com as necessidades de saúde e bem-estar.

Importante referir que os SA não devem ser considerados como substitutos de uma alimentação equilibrada nem um estilo de vida saudável. Devem sim complementar a dieta, fornecendo nutrientes adicionais que podem estar em falta na alimentação diária.

### **14.4 Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário**

Segundo o decreto-lei n<sup>o</sup> 148/2008 de 29 de julho alterado pelo, decreto-lei n<sup>o</sup> 314/2009 de 28 de outubro, um medicamento veterinário é qualquer substância ou combinação de substâncias que é apresentada como tendo propriedades de cura ou prevenção de doenças em animais, aliviar sintomas ou que pode ser usada para estabelecer um diagnóstico veterinário. Pode ser utilizado para exercer efeitos farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, com o intuito de restaurar, corrigir ou modificar as funções fisiológicas dos animais (117).

Por outro lado, um Produto de Uso Veterinário (PUV) não tem indicação terapêutica ou profilática. Em vez disso, estes produtos são destinados a promover o bem-estar e higiene dos

animais, auxiliando em ações de tratamento, prevenção e reprodução, e auxiliam no diagnóstico médico-veterinário (118).

Tanto os medicamentos e produtos de uso veterinário como os SA são submetidos a regulamentações rigorosas pela DGAV.

Existe uma crescente preocupação com o bem-estar dos animais e isso reflete-se na maneira como as pessoas cuidam dos mesmos. As farmácias comunitárias desempenham um papel importante na dispensa de medicamentos e produtos de uso veterinário, pois facilitam o acesso a produtos de qualidade e de confiança de modo a contribuir para uma melhor qualidade de vida dos animais de estimação e não só.

A FR dispõe, entre outros produtos, de desparasitantes internos e externos, anticoncepcionais orais, antibióticos e suplementos, com os quais tive oportunidade de contactar, dispensar e aconselhar. Em certos casos, questioneei acerca do peso do animal para que a posologia administrada fosse a correta. No caso de desparasitação externa, alertei que o sucesso do tratamento pode ser comprometido em caso de banho ao animal, nos dois dias anteriores e posteriores à administração.

## **14.5 Dispositivos Médicos**

Um dispositivo médico (DM) encontra-se definido no artigo 3º do decreto-lei nº 145/2009, de 17 de junho como qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo cuja principal função no corpo humano não é alcançada através de substâncias farmacológicas, imunológicas ou metabólicas embora possam apoiar a sua função. Os DM são utilizados com diversas finalidades, incluindo diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de lesões ou deficiências, para fins de estudo, controlo da conceção, entre outras (119).

Posto isto, podemos classificar os DM como:

- DM de classe I são dispositivos de baixo risco, projetados para recolha de vários tipos de fluidos, como por exemplo sacos de urina, de ostomia, fraldas e pensos para incontinência, são dispositivos destinados à imobilização e/ou compressão de certas partes do corpo e utilizados para suporte externo, como é o caso de colares cervicais, meias de compressão, pulsos, meias, joelheiras elásticas e canadianas, respetivamente. Outros exemplos de DM de classe I são óculos corretivos, armações, pensos oculares, seringas sem agulha, luvas de exame, soluções para irrigação ou lavagem mecânica, algodão e ligaduras.

- DM classe IIa são dispositivos de baixo médio risco, nesta classe de DM estão inseridos dispositivos que se destinam a controlar o microambiente de uma ferida, como adesivos oclusivos para uso tópico, pensos gaze não impregnados com medicamentos. Dispositivos invasivos de utilização a curto prazo, como cateteres urinários. Ainda dentro da classe IIa de DM temos as agulhas das seringas, lancetas, luvas cirúrgicas e dispositivos destinados a serem usados na desinfeção de DM.

- DM classe IIb são dispositivos de alto médio risco, nesta classificação fazem parte materiais para feridas ulceradas extensas e crónicas, pensos para queimaduras e pensos para feridas de decúbito graves. Dispositivos cuja função é administração de medicamentos, como canetas de insulina, utilizados na prevenção de doenças sexualmente transmissíveis e na contraceção como preservativos masculinos e diafragmas, respetivamente, soluções de conforto para portadores de lentes de contacto, são outros exemplos de DM classe IIb.
- DM classe III são dispositivos considerados de alto risco, são dispositivos que incorporam substâncias medicamentosas como preservativos com espermicida, pensos com medicamentos e dispositivos intrauterinos.
- DM para diagnóstico *in vitro* destinam-se a ser utilizados para autodiagnóstico, como é o caso dos testes de gravidez, equipamento para efetuar a medição da glicémia, frascos para colheita de urina asséptica e de expetoração (120).

Durante o meu estágio, tive oportunidade de orientar os utentes em relação ao uso correto de diversos DM, a título de exemplo, assisti muitos pacientes na escolha de joelheiras, destacando a importância do suporte adequado para a recuperação de lesões articulares.

## **15. Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia**

### **15.1 Medição de Parâmetros Antropométricos**

Na FR encontra-se à disposição do utente um aparelho de medição eletrónica que efetua a medição do peso, altura e conseqüentemente o índice de massa corporal (IMC). O utente é normalmente acompanhado por um profissional para auxiliar na utilização correta do aparelho e fornecer indicações após obtenção dos resultados. O aparelho emite um talão no final do procedimento com os dados relativos ao peso, altura e IMC do paciente e os valores de referência.

A medição e acompanhamento destes parâmetros pelos profissionais de saúde é uma prática importante pois é uma mais-valia na monitorização da saúde e do bem-estar dos utentes. Durante o meu estágio, tive oportunidade de auxiliar vários utentes neste processo.

### **15.2 Medição da Pressão Arterial e Pulsação**

A medição da Pressão Arterial (PA) e pulsação é um procedimento muito requisitado no quotidiano da FR.

Antes da realização da medição, o profissional responsável pela mesma certifica-se que o utente está relaxado e confortável, com uma postura correta e de que o braço a ser utilizado na medição está apoiado numa superfície plana com a palma da mão virada para cima. Questões como se realizou exercício físico intenso, se fumou ou tomou café nos momentos anteriores à medição são essenciais, pois em caso de resposta afirmativa, o resultado da medição pode estar alterado.

No final da medição, o aparelho emite um talão com os resultados da PA e pulsação e os respectivos valores de referência, o que facilita a interpretação dos mesmos.

Importante referir que a medição isolada da pressão arterial não é suficiente para fazer um diagnóstico de hipertensão e/ ou hipotensão arterial. Posto isto, no caso de alguma incongruência com os valores de referência tabelados na norma nº 26/2011 da Direção Geral de Saúde em relação à abordagem Terapêutica da Hipertensão arterial, aconselhava o utente a fazer medições com mais frequência de modo a poder monitorizar os resultados (121).

A medição regular da PA e da pulsação e a facilidade de acesso à medição destes parâmetros é importante. Além de ajudar a detetar precocemente problemas relacionados com a saúde cardiovascular, também monitoriza e auxilia a avaliar a eficácia do tratamento e a fazer ajustes conforme necessário. Este serviço na farmácia comunitária promove a consciencialização sobre a saúde cardiovascular e incentiva os utentes a adotarem hábitos de vida saudáveis.

## **15.3 Determinação de Parâmetros Bioquímicos**

### **15.3.1 Glicémia Capilar, Colesterol Total e Triglicérideos**

Na farmácia é prática comum realizar a determinação de parâmetros bioquímicos, tais como a medição da glicémia capilar, do colesterol total e triglicérideos. Este é um serviço adicional realizado num gabinete de atendimento preparado para o efeito, garantindo a privacidade dos utentes durante as medições e discussão dos resultados obtidos.

Independentemente do teste a realizar é importante garantir que temos o material necessário à nossa disposição, luvas, lancetas, tiras de teste, aparelhos de medição, álcool, algodão, entre outros. A farmácia dispõe de aparelhos de medição automática, OneTouch Select Plus® e Accutrend® para a medição da glicémia e para a determinação do colesterol e dos triglicérideos, respetivamente.

Aquando da medição da glicémia capilar é importante certificar-se que o utente está em jejum, ou com duas horas de intervalo entre a última refeição (glicémia pós-prandial). A medição da glicémia em jejum oferece uma avaliação mais precisa dos níveis de glicose no sangue. A obtenção do resultado demora alguns segundos, pelo que seguidamente passamos à interpretação do resultado obtido. A explicação dos resultados deve ser clara para que o utente perceba e consiga interpretar os mesmos.

Em relação à medição dos triglicérideos, o utente deve estar em jejum há doze horas, pois este tipo de parâmetro deve ser medido em jejum. Na avaliação dos resultados do colesterol total, é importante que o utente perceba que a medição de colesterol total pode levar a interpretações erráticas, uma vez que existem vários tipos de colesterol, o colesterol “HDL” e o colesterol “LDL” e com este tipo de medição não é possível saber discriminadamente os valores de cada um.

Técnicas a ter em consideração na medição de parâmetros bioquímicos consistem em deixar o álcool evaporar depois de desinfetar o dedo, pois poderá ter interferência com o resultado, e massajar o dedo que será picado para ser mais fácil ter acesso a uma amostra de sangue suficiente para realizar as medições. No final, devemos registrar os dados e fornecer ao utente para que o mesmo consiga monitorizar a evolução das medições.

Durante o estágio tive oportunidade de realizar medições de parâmetros bioquímicos, o que muitas vezes foi um desafio, mas também uma oportunidade valiosa para fornecer serviços de saúde adicionais aos utentes. É crucial garantir a precisão e consistência das medições para que os resultados sejam de confiança e isso requer treino e profissionais de saúde qualificados para o efeito.

A calibração e manutenção dos equipamentos tem de ser regular, saber interpretar os resultados é fundamental de modo a orientar e aconselhar o utente adequadamente. Devemos igualmente educar sobre a importância de efetuar estas medições e de como elas podem ajudar a detetar doenças precocemente.

Apesar dos desafios, oferecer este serviço na farmácia é de extrema importância, pois é uma maneira eficaz de promover o bem-estar do utente, dando-lhe acesso conveniente a informações sobre a sua saúde metabólica.

#### **15.4 Serviço de Nutrição**

O serviço de nutrição na FR desempenha um papel fundamental na promoção da saúde e do bem-estar dos nossos utentes. Os nutricionistas oferecem aconselhamento individualizado aos pacientes, tendo em consideração as suas necessidades específicas, objetivos alimentares e preferências pessoais. Fornecem informações educativas sobre dietas saudáveis, escolhas alimentares equilibradas, leitura de rótulos nutricionais e definem estratégias para que as pessoas consigam alcançar as suas metas. Para além disso, os nutricionistas têm um papel fundamental na prevenção e na gestão de doenças crónicas, como a diabetes e a hipertensão arterial.

Um serviço de nutrição na farmácia comunitária dá-nos a oportunidade de colaborar com outros profissionais de saúde para fornecer uma abordagem completa e integrada em relação ao cuidado do paciente.

#### **15.5 Serviço de Podologia**

A inclusão de um serviço de podologia numa farmácia comunitária pode trazer uma série de benefícios para os utentes. Ter um podologista disponível na FR proporciona um acesso facilitado aos cuidados com os pés dos utentes, ajuda na prevenção e tratamento de calos, verrugas plantares, unhas encravadas, fungos nas unhas e outros. O podologista garante a

avaliação completa dos pés de cada utente e oferece orientações para os cuidados regulares e prevenção de problemas futuros. O podologista educa os utentes sobre a importância dos cuidados com os pés e auxilia sobre os tratamentos para aliviar a dor e o desconforto.

## **16. Medicamentos Manipulados**

O artigo nº1 do decreto-lei nº95/2004, de 22 de abril define como “medicamento manipulado” qualquer fórmula magistral ou preparado oficial, preparado e dispensado por um farmacêutico (122).

O farmacêutico é responsável por garantir a qualidade das preparações de medicamentos manipulados, seguindo as boas práticas recomendadas para este fim. Estas práticas, estabelecidas pelo Ministério da Saúde e aprovadas por portaria, incluem diretrizes e procedimentos específicos que devem ser seguidos durante a preparação de medicamentos em farmácia comunitária e hospitalar. Só assim, podemos garantir que as preparações são feitas de forma segura, precisa e eficaz, atendendo aos padrões de qualidade exigidos para a segurança e bem-estar dos utentes.

A portaria nº 594/2004, de 2 de junho aprova as boas práticas na preparação de medicamentos manipulados. Está descrito que antes de iniciar a preparação do medicamento manipulado, o farmacêutico responsável, deve garantir que o medicamento é seguro em termos de dosagens das substâncias ativas e de que não há incompatibilidade ou interações que comprometam a sua eficácia e segurança. Deve conferir que a área de trabalho está livre e limpa, que as condições ambientais necessárias para a preparação do mesmo são respeitadas, que todas as matérias-primas necessárias para a manipulação estão disponíveis, corretamente rotuladas e dentro do prazo de validade. Os equipamentos necessários para a preparação também deverão estar em funcionamento e em bom estado. Além disto, deve ser assegurado que todos os materiais para o acondicionamento do medicamento estão disponíveis (123).

Idealmente, os materiais da embalagem utilizados devem atender às especificações da Farmacopeia Portuguesa ou das farmacopeias de outros Estados membros da Farmacopeia Europeia. Os métodos de preparação devem igualmente atender aos padrões estabelecidos na monografia genérica referente à forma farmacêutica indicada na Farmacopeia Portuguesa, a menos que haja uma exceção autorizada (123).

O cálculo do PVP dos medicamentos manipulados na farmácia comunitária é determinado de acordo com as diretrizes presentes na portaria nº 769/2004, de 1 de julho e é calculado tendo em consideração o valor dos honorários da preparação, o custo das matérias-primas e o custo dos materiais de embalagem. O cálculo do valor dos honorários é calculado com base no fator (F). Este fator é atualizado anualmente de acordo com o crescimento do índice de preços ao consumidor divulgado pelo INE (Instituto Nacional de Estatística) para o ano anterior. No caso de dispensa a granel, não é aplicado nenhum valor de honorários.

O valor das matérias-primas é calculado multiplicando o valor da aquisição pelas unidades que foram utilizadas, por exemplo, se a unidade utilizada for o quilograma o valor é 1,3, se for em gramas o valor é 2,2.

O cálculo do valor dos materiais de embalagem é bastante direto. É determinado multiplicando o valor de aquisição dos materiais de embalagem pelo fator fixo de 1,2. Antes de aplicar os valores de aquisição no cálculo dos materiais de embalagem e das matérias-primas, terá de ser deduzido o IVA correspondente.

Posto isto, o PVP dos medicamentos manipulados resulta da aplicação da fórmula seguinte: [ (Valor dos honorários+Valor das matérias-primas+Valor dos materiais de embalagem) x 1,3 ]+ IVA (124).

Ainda assim, o despacho nº 18694/2010, de 18 de novembro aprova a lista de medicamentos manipulados e as condições de comparticipação dos mesmos. Os medicamentos que constam nessa lista têm uma comparticipação de 30% em relação ao respetivo preço (125).

Durante o estágio, tive a oportunidade de me deslocar à Farmácia dos Dragoeiros e realizar a preparação de papéis medicamentosos de Gabapentina e observar a manipulação da solução alcoólica de ácido bórico à saturação. Na Farmácia dos Dragoeiros, o responsável pela preparação de medicamentos manipulados é o Dr. Nuno e foi com o seu auxílio que foi avaliada a prescrição médica para atender à dosagem, forma farmacêutica e outras instruções relevantes. A seleção da matéria-prima adequada com base na formulação prescrita e a disponibilidade na farmácia, a pesagem da mesma, a preparação, rotulagem, embalagem apropriada e controlo de qualidade foram etapas e procedimentos que estavam em conformidade com as regulamentações. O Dr. Nuno orientou e supervisionou todo o processo, garantindo que os medicamentos manipulados eram preparados com rigor.

A oportunidade de preparar e observar a manipulação de medicamentos, foi uma experiência muito positiva. Poder fornecer opções terapêuticas personalizadas e adaptadas às necessidades individuais dos pacientes, aplicar os conhecimentos adquiridos na faculdade na prática profissional, especialmente num contexto tão importante como a preparação de manipulados é gratificante.

## **17. Preparações Extemporâneas**

Durante o estágio, pude participar na preparação de preparações extemporâneas de vários pós para suspensões orais de antibióticos pediátricos. Estes medicamentos são especialmente formulados para serem reconstituídos apenas nos momentos da dispensa, garantindo assim a sua estabilidade ao longo do período de tratamento, desde que as condições de armazenamentos sejam respeitadas. Os medicamentos são geralmente acondicionados em frascos de vidro, nos quais é possível visualizar o pó que se encontra compacto no fundo do frasco. Primeiramente agita-se muito bem o pó que se encontra compacto. Posteriormente adiciona-se água purificada

até a indicação gráfica que está assinalada no frasco e agita-se vigorosamente até obter uma mistura homogénea, sem grumos. Quando a suspensão se aproxima da homogeneidade, perfaz-se com água até atingir a marcação indicada no frasco. No final, agita-se novamente até obter uma suspensão com aparência uniforme.

No ato da dispensa de preparações extemporâneas é importante alertar o utente sobre as condições de armazenamento, o prazo de utilização do mesmo, que geralmente é mais curto em comparação com outros tipos de preparações e a necessidade de homogeneização da preparação antes da utilização da mesma. Estas informações devem ser constar escritas na embalagem do mesmo. Em casos muito raros, o paciente pode preferir receber o medicamento sem estar preparado, especialmente quando se trata de tratamentos prolongados. Permite que o medicamento mantenha a estabilidade durante mais tempo.

Estas práticas garantem que o paciente esteja informado sobre o tratamento e promovem a consciencialização sobre a importância da estabilidade e conservação dos medicamentos.

## **18. Preparação Individualizada de Medicação**

A Preparação Individualizada da Medicação (PIM) definida pela Norma Geral da PIM é um serviço farmacêutico adicional que envolve a organização de formas farmacêuticas sólidas, como comprimidos e cápsulas para uso oral, de acordo com a posologia prescrita pelo médico. Os medicamentos são colocados num dispositivo com múltiplos compartimentos que são posteriormente selados de forma estanque na farmácia e descartados após a utilização do mesmo (126).

Durante o meu estágio, tive oportunidade de me deslocar à Farmácia dos Dragoeiros e realizar a PIM. A farmácia dos Dragoeiros realiza a PIM para um lar na proximidade, que acolhe 19 pacientes. Assim sendo, existe uma preparação semanal da medicação para os 19 pacientes. Os medicamentos são retirados do seu acondicionamento primário e colocados em cada compartimento de acordo com o seu esquema posológico prescrito para “manhã”, “almoço”, “jantar” e “ceia”. O dispositivo com múltiplos compartimentos é posteriormente selado e devidamente identificado com o nome de cada paciente.

Este serviço facilita a preparação semanal da medicação dos doentes, principalmente os polimedicados. Para além disso, diminuí os erros de medicação, contribuí para uma melhor gestão do tratamento e conseqüentemente para ganhos significativos na saúde dos doentes.

## **19. Cartão Saúde da Rede de Farmácias Portuguesas**

A FR pertence ao grupo de farmácias inserido na rede nacional das Farmácias Portuguesas. Pertencer a este grupo de farmácias tem benefícios para os utentes que as frequentam. Só é possível criar o cartão “Saúde” online.

Através de compras de produtos neste grupo de farmácias são acumulados pontos e esses pontos podem ser trocados por produtos específicos que se encontram na revista das Farmácias Portuguesas ou ser convertidos em descontos no valor total das compras.

Durante os atendimentos, tive oportunidade de esclarecer dúvidas e informar os utentes sobre os benefícios de criar um cartão das farmácias portuguesas, incentivando a sua adesão.

Estes tipos de dinâmicas contribuem para fortalecer o relacionamento de fidelidade e confiança entre a farmácia e os seus utentes, proporcionando uma experiência positiva.

## **20. Conclusão**

Durante o estágio curricular, fui presenteada com uma jornada de aprendizagem enriquecedora e transformadora. Esta experiência não só solidificou o meu conhecimento sobre o papel essencial da farmácia comunitária, como também me inspirou a abraçar o compromisso contínuo com o bem-estar da comunidade.

Ao longo destes cinco meses, testemunhei em primeira mão o impacto positivo que um farmacêutico pode ter na vida das pessoas. O papel do farmacêutico na comunidade é fundamental, ao aconselhar sobre o uso adequado do medicamento, suporte essencial no controlo de doenças crónicas, prevenção de doenças, suporte emocional e educacional, apoio contínuo e orientação especializada de modo a garantir que sejam alcançados os melhores resultados possíveis na saúde.

Enquanto a faculdade desempenha um papel fundamental na construção de uma base de conhecimento, o estágio curricular oferece uma dimensão prática e imersiva que aprofunda o aprendizado ao longo do curso. É essencial reconhecer que o estágio curricular em farmácia comunitária pode preparar um indivíduo com experiência e conhecimento comparável, se não superior aos adquiridos ao longo de 5 anos de estudos académicos, principalmente para aqueles que tenham intenções de trabalhar como farmacêuticos na área que abriga a maioria dos farmacêuticos em Portugal, a área da farmácia comunitária.

Gostaria de expressar a minha sincera gratidão ao Dr. Luís pela oportunidade de fazer parte de duas equipas durante o estágio. Foi uma experiência única e enriquecedora ter sido capaz de mergulhar em ambientes tão distintos num período tão curto de tempo e aprender com profissionais tão dedicados e experientes como os que encontrei em ambas as equipas.

À Farmácia Ribeirabravense, desde o primeiro dia que cada um dos membros da equipa contribuiu de maneira significativa para tornar a experiência verdadeiramente valiosa. Toda a paciência e apoio que recebi, fez-me sentir apoiada e motivada para superar qualquer obstáculo. Esta jornada foi muito mais do que uma simples oportunidade de estágio. Foi uma jornada de crescimento pessoal e profissional.

À Farmácia dos Dragoeiros, embora o meu tempo aqui tenha sido breve, estou muito grata por toda a paciência, incentivo e sabedoria que cada um partilhou comigo. As dicas e conselhos foram fundamentais para o meu desenvolvimento, para me sentir mais confiante e preparada para lidar com as diversas situações ao balcão. Agradeço por me terem proporcionado dias repletos de aprendizagem, camaradagem e amizade.

## Referências

1. Nações Unidas - ONU Portugal. Envelhecimento. Published July 15, 2019. Accessed May 8, 2024. <https://unric.org/pt/envelhecimento/>
2. World Health Organization. WHO's work on the UN Decade of Healthy Ageing (2021-2030). Accessed May 8, 2024. <https://www.who.int/initiatives/decade-of-healthy-ageing>
3. Mohamad Kamal NS, Safuan S, Shamsuddin S, Foroozandeh P. Aging of the cells: Insight into cellular senescence and detection Methods. *Eur J Cell Biol.* 2020;99(6):151108. doi:10.1016/j.ejcb.2020.151108
4. Rachmian N, Krizhanovsky V. Senescent cells in the brain and where to find them. *FEBS J.* 2023;290(5):1256-1266. doi:10.1111/febs.16649
5. Sahu MR, Rani L, Subba R, Mondal AC. Cellular senescence in the aging brain: A promising target for neurodegenerative diseases. *Mech Ageing Dev.* 2022;204:111675. doi:10.1016/j.mad.2022.111675
6. Amaya-Montoya M, Pérez-Londoño A, Guatibonza-García V, Vargas-Villanueva A, Mendivil CO. Cellular Senescence as a Therapeutic Target for Age-Related Diseases: A Review. *Adv Ther.* 2020;37(4):1407-1424. doi:10.1007/s12325-020-01287-0
7. Lee HJ, Yoon YS, Lee SJ. Molecular Mechanisms of Cellular Senescence in Neurodegenerative Diseases. *J Mol Biol.* Published online March 30, 2024. doi:10.1016/j.jmb.2023.168114
8. De Magalhães JP, Passos JF. Stress, cell senescence and organismal ageing. *Mech Ageing Dev.* 2018;170:2-9. doi:10.1016/j.mad.2017.07.001
9. L. Kirkland J, Chaib S, Tchkonina T. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. *Nat Med.* 2024;28(8):1556-1568. doi:10.1038/s41591-022-01923-y
10. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(2):75-95. doi:10.1038/s41580-020-00314-w
11. Shafqat A, Khan S, Omer MH, et al. Cellular senescence in brain aging and cognitive decline. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1281581. doi:10.3389/fnagi.2023.1281581
12. Aguilar-Hernández L, Alejandre R, César Morales-Medina J, Iannitti T, Flores G. Cellular mechanisms in brain aging: Focus on physiological and pathological aging. *J Chem Neuroanat.* 2024;128:102210. doi:10.1016/j.jchemneu.2022.102210
13. Liu RM. Aging, Cellular Senescence, and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4):1989. doi:10.3390/ijms23041989
14. Rodier F, Campisi J. Four faces of cellular senescence. *J Cell Biol.* 2011;192(4):547-556. doi:10.1083/jcb.201009094
15. Mylonas A, O'Loughlen A. Cellular Senescence and Ageing: Mechanisms and Interventions. *Front Aging.* 2022;3. doi:10.3389/fragi.2022.866718
16. Sikora E, Bielak-Zmijewska A, Dudkowska M, et al. Cellular Senescence in Brain Aging. *Front Aging Neurosci.* 2021;13. doi:10.3389/fnagi.2021.646924
17. Hu L, Li H, Zi M, et al. Why Senescent Cells Are Resistant to Apoptosis: An Insight for Senolytic Development. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:822816. doi:10.3389/fcell.2022.822816

18. Budamagunta V, Kumar A, Rani A, et al. Effect of peripheral cellular senescence on brain aging and cognitive decline. *Aging Cell*. 2023;22(5):e13817. doi:10.1111/acel.13817
19. Tominaga K. The emerging role of senescent cells in tissue homeostasis and pathophysiology. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*. 2015;5:10.3402/pba.v5.27743. doi:10.3402/pba.v5.27743
20. Herranz N, Gil J. Mechanisms and functions of cellular senescence. *J Clin Invest*. 2018;128(4):1238-1246. doi:10.1172/JCI95148
21. Blagosklonny MV. Cell senescence, rapamycin and hyperfunction theory of aging. *Cell Cycle*. 2022;21(14):1456-1467. doi:10.1080/15384101.2022.2054636
22. Rim C, You MJ, Nahm M, Kwon MS. Emerging role of senescent microglia in brain aging-related neurodegenerative diseases. *Transl Neurodegener*. 2024;13(1):10. doi:10.1186/s40035-024-00402-3
23. Chou SM, Yen YH, Yuan F, Zhang SC, Chong CM. Neuronal Senescence in the Aged Brain. *Aging Dis*. 2023;14(5):1618-1632. doi:10.14336/AD.2023.0214
24. Herculano S. The remarkable, yet not extraordinary, human brain as a scaled-up primate brain and its associated cost. 2012;109. doi:0.1073/DA.1201895109
25. Sah E, Krishnamurthy S, Ahmidouch MY, Gillispie GJ, Milligan C, Orr ME. The Cellular Senescence Stress Response in Post-Mitotic Brain Cells: Cell Survival at the Expense of Tissue Degeneration. *Life*. 2021;11(3):229. doi:10.3390/life11030229
26. Gaspar-Silva F, Trigo D, Magalhaes J. Ageing in the brain: mechanisms and rejuvenating strategies. *Cell Mol Life Sci*. 2023;80(7):190. doi:10.1007/s00018-023-04832-6
27. Jurk D, Wang C, Miwa S, et al. Postmitotic neurons develop a p21-dependent senescence-like phenotype driven by a DNA damage response. *Aging Cell*. 2012;11(6):996-1004. doi:10.1111/j.1474-9726.2012.00870.x
28. Shohayeb B, Diab M, Ahmed M, Ng DCH. Factors that influence adult neurogenesis as potential therapy. *Transl Neurodegener*. 2018;7:4. doi:10.1186/s40035-018-0109-9
29. Culig L, Chu X, Bohr VA. Neurogenesis in aging and age-related neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev*. 2022;78:101636. doi:10.1016/j.arr.2022.101636
30. Mu Y, Lee SW, Gage FH. Signaling in Adult Neurogenesis. *Curr Opin Neurobiol*. 2010;20(4):416-423. doi:10.1016/j.conb.2010.04.010
31. Gillispie GJ, Sah E, Krishnamurthy S, Ahmidouch MY, Zhang B, Orr ME. Evidence of the Cellular Senescence Stress Response in Mitotically Active Brain Cells—Implications for Cancer and Neurodegeneration. *Life*. 2021;11(2):153. doi:10.3390/life11020153
32. He N, Jin WL, Lok KH, Wang Y, Yin M, Wang ZJ. Amyloid- $\beta$ 1-42 oligomer accelerates senescence in adult hippocampal neural stem/progenitor cells via formylpeptide receptor 2. *Cell Death Dis*. 2013;4(11):e924-e924. doi:10.1038/cddis.2013.437
33. Lupo G, Gioia R, Nisi PS, Biagioni S, Cacci E. Molecular Mechanisms of Neurogenic Aging in the Adult Mouse Subventricular Zone. *J Exp Neurosci*. 2019;13:1179069519829040. doi:10.1177/1179069519829040
34. Jin WN, Shi K, He W, et al. Neuroblast senescence in the aged brain augments natural killer cell cytotoxicity leading to impaired neurogenesis and cognition. *Nat Neurosci*. 2021;24(1):61-73. doi:10.1038/s41593-020-00745-w

35. López-Teros M, Alarcón-Aguilar A, Castillo-Aragón A, Königsberg M, Luna-López A. Cytokine profiling in senescent and reactive astrocytes: A systematic review. *Neurobiol Aging*. 2024;138:28-35. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2024.02.012
36. Salminen A, Ojala J, Kaarniranta K, Haapasalo A, Hiltunen M, Soininen H. Astrocytes in the aging brain express characteristics of senescence-associated secretory phenotype: Astrocyte senescence in aging brain. *Eur J Neurosci*. 2011;34(1):3-11. doi:10.1111/j.1460-9568.2011.07738.x
37. Pertusa M, García-Matas S, Rodríguez-Farré E, Sanfeliu C, Cristòfol R. Astrocytes aged in vitro show a decreased neuroprotective capacity. doi:https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04369.x
38. Bitto A, Sell C, Crowe E, et al. Stress-induced senescence in human and rodent astrocytes. *Exp Cell Res*. 2010;316(17):2961-2968. doi:10.1016/j.yexcr.2010.06.021
39. Bussian TJ, Aziz A, Meyer CF, Swenson BL, van Deursen JM, Baker DJ. Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline. *Nature*. 2018;562(7728):578-582. doi:10.1038/s41586-018-0543-y
40. Gaikwad S, Senapati S, Haque MdA, Kaye R. Senescence, brain inflammation, and oligomeric tau drive cognitive decline in Alzheimer's disease: Evidence from clinical and preclinical studies. *Alzheimers Dement*. 2024;20(1):709-727. doi:10.1002/alz.13490
41. Zhang P, Kishimoto Y, Grammatikakis Ioannis, et al. Senolytic therapy alleviates A $\beta$ -associated oligodendrocyte progenitor cell senescence and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *Nat Neurosci*. 2019;22(5):719-728. doi:10.1038/s41593-019-0372-9
42. Sierra A, Gottfried-Blackmore AC, McEwen BS, Bulloch K. Microglia derived from aging mice exhibit an altered inflammatory profile. *Glia*. 2007;55(4):412-424. doi:10.1002/glia.20468
43. Flanary BE, Streit WJ. Progressive telomere shortening occurs in cultured rat microglia, but not astrocytes. *Glia*. 2004;45(1):75-88. doi:10.1002/glia.10301
44. Hu Y, Fryatt GL, Ghorbani M, et al. Replicative senescence dictates the emergence of disease-associated microglia and contributes to A $\beta$  pathology. *Cell Rep*. 2021;35(10):109228. doi:10.1016/j.celrep.2021.109228
45. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int J Biol Sci*. 2013;9(10):1057-1069. doi:10.7150/ijbs.7502
46. Bloom SI, Islam MT, Lesniewski LA, Donato AJ. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(1):38-51. doi:10.1038/s41569-022-00739-0
47. Ungvari Z, Podlutzky A, Sosnowska D, et al. Ionizing Radiation Promotes the Acquisition of a Senescence-Associated Secretory Phenotype and Impairs Angiogenic Capacity in Cerebromicrovascular Endothelial Cells: Role of Increased DNA Damage and Decreased DNA Repair Capacity in Microvascular Radiosensitivity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(12):1443-1457. doi:10.1093/gerona/glt057
48. Teissier T, Boulanger E, Cox LS. Interconnections between Inflammation and Immunosenescence during Ageing. *Cells*. 2022;11(3):359. doi:10.3390/cells11030359
49. Yu N, Pasha M, Chua JJE. Redox changes and cellular senescence in Alzheimer's disease. *Redox Biol*. 2024;70:103048. doi:10.1016/j.redox.2024.103048

50. Ogrodnik M, Evans SA, Fielder E, et al. Whole-body senescent cell clearance alleviates age-related brain inflammation and cognitive impairment in mice. *Aging Cell*. 2021;20(2):e13296. doi:10.1111/accel.13296
51. Kerminen H, Marzetti E, D'Angelo E. Biological and Physical Performance Markers for Early Detection of Cognitive Impairment in Older Adults. *J Clin Med*. 2024;13(3):806. doi:10.3390/jcm13030806
52. Huang Y, Mucke L. Alzheimer Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Cell*. 2012;148(6):1204-1222. doi:10.1016/j.cell.2012.02.040
53. Swarbrick S, Wragg N, Ghosh S, Stolzing A. Systematic Review of miRNA as Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2019;56(9):6156-6167. doi:10.1007/s12035-019-1500-y
54. Shen Y, Ye B, Chen P, et al. Cognitive Decline, Dementia, Alzheimer's Disease and Presbycusis: Examination of the Possible Molecular Mechanism. *Front Neurosci*. 2018;12:394. doi:10.3389/fnins.2018.00394
55. Gonzales MM, Krishnamurthy S, Garbarino V, et al. A geroscience motivated approach to treat Alzheimer's disease: Senolytics move to clinical trials. *Mech Ageing Dev*. 2021;200:111589. doi:10.1016/j.mad.2021.111589
56. Musi N, Valentine JM, Sickora KR, et al. Tau protein aggregation is associated with cellular senescence in the brain. *Aging Cell*. 2018;17(6):e12840. doi:10.1111/accel.12840
57. Baker DJ, Petersen RC. Cellular senescence in brain aging and neurodegenerative diseases: evidence and perspectives. Published online March 29, 2024. doi:10.1172/JCI95145
58. Greenamyre JT, Hastings TG. Parkinson's--Divergent Causes, Convergent Mechanisms. *Science*. 2004;304(5674):1120-1122. doi:10.1126/science.1098966
59. Moore DJ, West AB, Dawson VL, Dawson TM. MOLECULAR PATHOPHYSIOLOGY OF PARKINSON'S DISEASE. *Annu Rev Neurosci*. 2005;28(1):57-87. doi:10.1146/annurev.neuro.28.061604.135718
60. Kalinderi K, Bostantjopoulou S, Fidani L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. *Acta Neurol Scand*. 2016;134(5):314-326. doi:10.1111/ane.12563
61. Henderson MX, Trojanowski JQ, Lee VMY.  $\alpha$ -Synuclein pathology in Parkinson's disease and related  $\alpha$ -synucleinopathies. *Neurosci Lett*. 2019;709:134316. doi:10.1016/j.neulet.2019.134316
62. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the  $\alpha$ -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science*. 1997;276(5321):2045-2047. doi:10.1126/science.276.5321.2045
63. Van Dijk KD, Persichetti E, Chiasserini D, et al. Changes in endolysosomal enzyme activities in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(6):747-754. doi:10.1002/mds.25495
64. Chinta SJ, Woods G, Demaria M, et al. Cellular Senescence Is Induced by the Environmental Neurotoxin Paraquat and Contributes to Neuropathology Linked to Parkinson's Disease. *Cell Rep*. 2018;22(4):930-940. doi:10.1016/j.celrep.2017.12.092
65. Dashtman AR, Darvishi FB, Arnold WD. Chronological and Biological Aging in Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Potential of Senolytic Therapies. *Cells*. 2024;13(11):928. doi:10.3390/cells13110928

66. Schymick JC, Talbot K, Traynor BJ. Genetics of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet.* 2007;16(R2):R233-R242. doi:10.1093/hmg/ddm215
67. Sohn AL, Ping L, Glass JD, Seyfried NT, Hector EC, Muddiman DC. Interrogating the Metabolomic Profile of Amyotrophic Lateral Sclerosis in the Post-Mortem Human Brain by Infrared Matrix-Assisted Laser Desorption Electrospray Ionization (IR-MALDESI) Mass Spectrometry Imaging (MSI). *Metabolites.* 2022;12(11):1096. doi:10.3390/metabo12111096
68. Vazquez-Villaseñor I, Garwood CJ, Heath PR, Simpson JE, Ince PG, Wharton SB. Expression of p16 and p21 in the frontal association cortex of ALS/MND brains suggests neuronal cell cycle dysregulation and astrocyte senescence in early stages of the disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2020;46(2):171-185. doi:10.1111/nan.12559
69. Kirkland JL. *ALSENLITE: An Open-Label Pilot Study of Senolytics for Alzheimer's Disease.* clinicaltrials.gov; 2024. Accessed January 1, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04785300>
70. Gonzales MM, Garbarino VR, Marques Zilli E, et al. Senolytic Therapy to Modulate the Progression of Alzheimer's Disease (SToMP-AD): A Pilot Clinical Trial. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(1):22-29. doi:10.14283/jpad.2021.62
71. PubChem. Quercetin. Accessed June 10, 2024. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280343>
72. Wake Forest University Health Sciences. *Phase II Clinical Trial to Evaluate the Safety and Feasibility of Senolytic Therapy in Alzheimer's Disease.* clinicaltrials.gov; 2023. Accessed January 1, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04685590>
73. Mayo Clinic researchers uncover new agents that eliminate cells associated with age-related diseases - Mayo Clinic News Network. Accessed June 10, 2024. <https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/mayo-clinic-researchers-uncover-new-agents-that-eliminate-cells-associated-with-age-related-diseases/>
74. Qian S, Wei Z, Yang W, Huang J, Yang Y, Wang J. The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy. *Front Oncol.* 2022;12. doi:10.3389/fonc.2022.985363
75. Saddam Md, Paul SK, Habib MA, Mimi A. Emerging biomarkers and potential therapeutics of the BCL-2 protein family: the apoptotic and anti-apoptotic context | Egyptian Journal of Medical Human Genetics. *Egypt J Med Hum Genet.* 2024;25(1):12. doi:10.1186/s43042-024-00485-7
76. Tchkonja T, Palmer AK, Kirkland JL. New Horizons: Novel Approaches to Enhance Healthspan Through Targeting Cellular Senescence and Related Aging Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):e1481-e1487. doi:10.1210/clinem/dgaa728
77. Wissler Gerdes EO, Zhu Y, Tchkonja T, Kirkland JL. Discovery, development, and future application of senolytics: theories and predictions. *FEBS J.* 2020;287(12):2418-2427. doi:10.1111/febs.15264
78. Childs BG, Gluscevic M, Baker DJ, et al. Senescent cells: an emerging target for diseases of ageing. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(10):718-735. doi:10.1038/nrd.2017.116
79. Gonzales M. *Pilot Study to Investigate the Safety and Feasibility of Senolytic Therapy to Modulate Progression of Alzheimer's Disease (SToMP-AD).* clinicaltrials.gov; 2023. Accessed January 1, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04063124>

80. Kodali M, Attaluri S, Madhu LN, et al. Metformin treatment in late middle age improves cognitive function with alleviation of microglial activation and enhancement of autophagy in the hippocampus. *Aging Cell*. 2021;20(2):e13277. doi:10.1111/accel.13277
81. Bobermin L, Schauen da Costa D, Moreira de Moraes A. Effect of metformin in hypothalamic astrocytes from an immunocompromised mice model - ScienceDirect. Published online April 18, 2024. doi:https://doi.org/10.1016/j.biochi.2024.04.005
82. Blagosklonny MV. From rapalogs to anti-aging formula. *Oncotarget*. 2017;8(22):35492-35507. doi:10.18632/oncotarget.18033
83. Weichhart T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review. *Gerontology*. 2017;64(2):127-134. doi:10.1159/000484629
84. Saoudaoui S, Bernard M, Cardin GB, Malaquin N, Christopoulos A, Rodier F. Chapter Eight - mTOR as a senescence manipulation target: A forked road. In: Gewirtz DA, Fisher PB, eds. *Advances in Cancer Research*. Vol 150. Autophagy and Senescence in Cancer Therapy. Academic Press; 2021:335-363. doi:10.1016/bs.acr.2021.02.002
85. Novelle MG, Ali A, Diéguez C, Bernier M, de Cabo R. Metformin: A Hopeful Promise in Aging Research. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(3):a025932. doi:10.1101/cshperspect.a025932
86. Lamming DW, Ye L, Sabatini DM, Baur JA. Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics. *J Clin Invest*. 2013;123(3):980-989. doi:10.1172/JCI64099
87. Jiang J, Jiang J, Zuo Y, Gu Z. Rapamycin protects the mitochondria against oxidative stress and apoptosis in a rat model of Parkinson's disease. *Int J Mol Med*. 2013;31(4):825-832. doi:10.3892/ijmm.2013.1280
88. de Magalhães JP, Wuttke D, Wood SH, Plank M, Vora C. Genome-Environment Interactions That Modulate Aging: Powerful Targets for Drug Discovery. *Pharmacol Rev*. 2012;64(1):88-101. doi:10.1124/pr.110.004499
89. Demidenko ZN, Zubova SG, Bukreeva EI, Pospelov VA, Pospelova TV, Blagosklonny MV. Rapamycin decelerates cellular senescence. *Cell Cycle*. 2009;8(12):1888-1895. doi:10.4161/cc.8.12.8606
90. Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending lifespan. *Cell Metab*. 2008;8(2):157-168. doi:10.1016/j.cmet.2008.06.011
91. Ramos ATC. *Revisão sistemática sobre as aplicações terapêuticas da associação senolítica "Dasatinib e Quercetina" em patologias características do envelhecimento*. Universidade da Beira Interior; 2022. Accessed May 20, 2024. <http://hdl.handle.net/10400.6/12942>
92. Kirkland JL, Tchkonja T. Senolytic drugs: from discovery to translation. *J Intern Med*. 2020;288(5):518-536. doi:10.1111/joim.13141
93. Knopp RC, Erickson MA, Rhea EM, Reed MJ, Banks WA. Cellular senescence and the blood-brain barrier: Implications for aging and age-related diseases. *Exp Biol Med*. 2023;248(5):399-411. doi:10.1177/15353702231157917
94. Yamazaki Y, Baker D, Tachibana M. Vascular Cell Senescence Contributes to Blood-Brain Barrier Breakdown. *16/01/2016*. doi:10.1161/STROKEAHA.115.010835
95. Erdő F, Denes L, De Lange E. Age-associated physiological and pathological changes at the blood-brain barrier: A review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(1):4-24. doi:10.1177/0271678X16679420

96. Krzystyniak A, Wesierska M, Petrazzo G, et al. Combination of dasatinib and quercetin improves cognitive abilities in aged male Wistar rats, alleviates inflammation and changes hippocampal synaptic plasticity and histone H3 methylation profile. *Aging*. 2022;14(2):572-595. doi:10.18632/aging.203835
97. Sun R, Feng J, Wang J. Underlying Mechanisms and Treatment of Cellular Senescence-Induced Biological Barrier Interruption and Related Diseases. *Aging Dis*. 2024;15(2):612-639. doi:10.14336/AD.2023.0621
98. Ordem dos Farmacêuticos. A Farmácia Comunitária. Accessed October 2, 2023. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
99. Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Comunitária. Accessed October 14, 2023. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
100. Diário da República Eletrónico. Decreto-Lei n.º 53/2007, de 8 de março. Accessed February 7, 2024. <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/53-2007-519221>
101. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. Accessed March 6, 2024. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/022-A\\_DL\\_307\\_2007\\_6ALT.pdf/](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/022-A_DL_307_2007_6ALT.pdf/)
102. Santos, H. J. et al. (2009). Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. 3ª Ed. Conselho Nacional de Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos. [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas\\_praticas\\_farmaceuticas\\_para\\_a\\_farmacia\\_comunitaria\\_2009\\_20853220715ab14785a01e8.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf)
103. Diário da República Eletrónico. Portaria n.º 195-C/2015, de 30 de junho. Accessed February 16, 2024. <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/195-c-2015-67644326>
104. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. n.º 1015/2021. Accessed March 6, 2024. [https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/0014300159\\_469595878620679aa0a805.pdf](https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/0014300159_469595878620679aa0a805.pdf)
105. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Accessed February 25, 2024. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f)
106. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Accessed February 27, 2024. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/043-A1A\\_Port\\_224\\_2015\\_1ALTVF.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/043-A1A_Port_224_2015_1ALTVF.pdf)
107. Diário da República Eletrónico. Portaria n.º 263/2023, de 17 de agosto. Accessed February 6, 2024. <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/263-2023-219991258>
108. Normas relativas à dispensa de medicamentos. Accessed February 8, 2024. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790)
109. ANF - Acordos. Mapa de apoio ao fecho do receituário - ilhas.
110. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Portaria n.º 24/2014, de 31 de janeiro. Accessed February 12, 2024. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/113-D1A1\\_Port\\_24\\_2014\\_VF\\_REV.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/113-D1A1_Port_24_2014_VF_REV.pdf)

111. Diário da República Eletrónico. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Accessed March 6, 2024. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f)
112. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho. Accessed March 7, 2024. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D1\\_Desp\\_17690\\_2007.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D1_Desp_17690_2007.pdf)
113. INFARMED. Lista de DCI - MNSRM-EF. Accessed December 15, 2023. [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes\\_transferencia\\_titular\\_aim/lista\\_dci](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci)
114. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro. Accessed January 5, 2024. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1076326/115-A\\_DL\\_189\\_2008\\_5Alt-A.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1076326/115-A_DL_189_2008_5Alt-A.pdf)
115. Diário da República Eletrónico. Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de junho. Accessed January 17, 2024. <https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/decreto-lei/2010-156691770-156695209>
116. World Health Organization. Breastfeeding. Accessed November 27, 2023. [https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab\\_2](https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_2)
117. Diário da República Eletrónico. Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de Julho. Accessed January 13, 2024. <https://files.diariodarepublica.pt/1s/2009/10/20900/0810608215.pdf>
118. Diário da República Eletrónico. Decreto-Lei n.º 237/2009 de 15 de Setembro. Accessed January 13, 2024. <https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/decreto-lei/1900-34513775-51928975>
119. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho. Accessed January 18, 2024. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1076625/122-A\\_DL\\_145\\_2009\\_2ALT.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1076625/122-A_DL_145_2009_2ALT.pdf)
120. INFARMED. Documento: Dispositivos médicos na farmácia.
121. Normas de Orientação Clínica. Norma DGS 026/2011, atualizada a 19 de março de 2013: Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. Accessed January 21, 2024. [https://ordemdosmedicos.pt/wp-content/uploads/2017/09/Abordagem\\_Terapeutica\\_Hipertensao\\_Arterial\\_26\\_2011\\_atualizada\\_03\\_2013.pdf](https://ordemdosmedicos.pt/wp-content/uploads/2017/09/Abordagem_Terapeutica_Hipertensao_Arterial_26_2011_atualizada_03_2013.pdf)
122. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril. Accessed February 9, 2024. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL\\_95\\_2004.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL_95_2004.pdf)
123. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Accessed February 23, 2024. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria\\_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a)
124. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho. Accessed March 2, 2024. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria\\_769-2004.pdf/a0b1c512-ac77-42d4-9b06-8b1f3da9fb4d](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_769-2004.pdf/a0b1c512-ac77-42d4-9b06-8b1f3da9fb4d)
125. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Despacho n.º 18694/2010, 18 de Novembro. Accessed March 5, 2024.

[https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A01\\_Desp\\_18694\\_2010doc.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A01_Desp_18694_2010doc.pdf)

126. Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral. Preparação Individualizada da Medicação (PIM). Accessed March 7, 2024. [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma\\_pim\\_vfinal\\_30\\_nge\\_oo\\_010\\_02\\_1834827175bf58d479434f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_oo_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf)