



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Alcina de Fátima Gonçalves Mateus

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Alterações Mitocondriais Associadas a Experiências Adversas na Infância e a sua Relação com Patologias Mentais na Vida Adulta” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Joana Carvalho, da Dra. Catarina Coelho e da Professora Doutora Catarina dos Reis Vale Gomes, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2022



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Alcina de Fátima Gonçalves Mateus

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Alterações Mitocondriais Associadas a Experiências Adversas na Infância e a sua Relação com Patologias Mentais na Vida Adulta" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Joana Carvalho, da Dra. Catarina Coelho e da Professora Doutora Catarina dos Reis Vale Gomes, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

**Julho de 2022**

Eu, Alcina de Fátima Gonçalves Mateus, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017245906, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Alterações Mitocondriais Associadas a Experiências Adversas na Infância e a sua Relação com Patologias Mentais na Vida Adulta” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 15 de julho de 2022.

Alcina de Fátima Gonçalves Mateus

(Alcina de Fátima Gonçalves Mateus)

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, pela possibilidade de chegar até aqui, pela liberdade para escolher o meu caminho e por me apoiarem nas decisões que tomei, em especial à minha mãe, pelo amor incondicional e por se manter ao meu lado nos altos e baixos dos últimos cinco anos.

À minha irmã, pelas boas memórias, pelas gargalhadas, por me apoiar sempre, mas especialmente por representar para mim um exemplo de esforço e perseverança.

Ao Mateus e à Inês, os amigos que não são de sempre, mas que ficarão para sempre, pela amizade, pelo apoio e pelos bons momentos, sem eles o percurso não teria sido o mesmo.

À minha família e amigos, que de alguma forma contribuíram para o meu percurso.

À minha orientadora, a Professora Doutora Catarina dos Reis Vale Gomes, pela orientação, dedicação, disponibilidade e apoio ao longo da elaboração da monografia.

A toda a equipa da FRS pelos ensinamentos, pelos momentos de gargalhada, mas sobretudo pelas maravilhosas pessoas que são e por me terem feito sentir parte da equipa.

À Dra. Joana, pela admirável Farmacêutica que é, por ter sido um exemplo para mim ao longo de todo o estágio, pelo carinho com que sempre me acolheu e por todos os conselhos que vou levar comigo para a vida.

Ao Dr. Rui pelo profissionalismo, pela boa disposição, pelo brio que me transmitiu e acima de tudo pela vontade de ajudar o próximo que sempre manifestou.

Ao Diogo, pelo crescimento conjunto, pelo companheirismo, pela entreatajuda e principalmente pela excelente pessoa que é.

A toda a equipa do SF-GFM da ARSC, I. P., particularmente à Dra. Catarina Abrantes, pela disponibilidade que sempre demonstrou, por ser um exemplo de trabalho, esforço e dedicação à Profissão Farmacêutica.

À Dra. Ana, à Sandra, ao Mauro, ao Sr. Machado e à Lena, pelos conselhos, ensinamentos e boa disposição, mas sobretudo por serem pessoas incríveis e por me fizeram sentir bem-vinda do primeiro ao último dia.

À Faculdade de Farmácia e à cidade de Coimbra que me acolheram calorosamente.

A todos, o meu mais sincero obrigado!

## ÍNDICE

### PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

LISTA DE ABREVIATURAS .....	7
1. INTRODUÇÃO .....	8
2. FARMÁCIA RODRIGUES DA SILVA.....	8
3. ANÁLISE SWOT .....	9
3.1. Pontos Fortes.....	9
3.1.1. Equipa Técnica.....	9
3.1.2. Planeamento do Estágio .....	10
3.1.3. Serviços Prestados pela Farmácia .....	11
3.1.4. Via Verde do Medicamento .....	12
3.1.5. Aplicação de Conhecimentos .....	12
3.1.6. Competências Pessoais .....	12
3.2. Pontos Fracos .....	13
3.2.1. Lacunas na Formação Académica .....	13
3.2.2. Produção de Medicamentos Manipulados .....	13
3.2.3. Processamento de Receitas Manuais e Regimes Especiais de Comparticipação .....	13
3.3. Oportunidades.....	14
3.3.1. Heterogeneidade de utentes .....	14
3.3.2. Contacto com Receita Eletrónica Médico-Veterinária Manual.....	14
3.3.3. Gestão, Rentabilidade e Faturação .....	14
3.3.4. Participação em Formações .....	15
3.4. Ameaças .....	16
3.4.1. Localização .....	16
3.4.2. Rutura de Stocks e Produtos Rateados.....	16
3.4.3. Informação do Custo do Medicamento no Guia Terapêutico.....	16
3.4.4. Aversão ao Atendimento pelo Estagiário .....	16
3.4.5. Cedência de MSRM.....	17
3.4.6. Situação Atual Económica, Financeira e de Turismo do País e do Mundo .	17
4. CASOS CLÍNICOS.....	18
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	20
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

### PARTE II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

LISTA DE ABREVIATURAS .....	25
1. INTRODUÇÃO .....	26
2. ADMINISTRAÇÃO DE SAÚDE DO CENTRO, I. P.....	26
2.1. Serviços Farmacêuticos - Gabinete de Farmácia e do Medicamento .....	27
3. ANÁLISE SWOT .....	28
3.1. Pontos Fortes.....	28
3.1.1. Apresentação e Receção .....	28
3.1.2. Instalações Adequadas ao Trabalho Desenvolvido.....	28
3.1.3. Sistema de Gestão Integrado do Medicamento na ARSC, I. P.....	29

3.1.4. Gestão e Organização Interna.....	29
3.2. Pontos Fracos .....	30
3.2.1. Distância aos Utentes, Unidades Funcionais e à Sede da ARSC, I. P. ....	30
3.2.2. Dificuldade Pessoal na Adaptação Inicial.....	31
3.3. Oportunidades.....	31
3.3.1. Requisição de Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial .....	31
3.3.2. Implementação de Armazéns Avançados.....	33
3.3.3. Formação Contínua .....	33
3.3.4. Participação em Reuniões.....	34
3.3.5. Desenvolvimento de Material de Informação e Documentos dos Serviços Farmacêuticos .....	35
3.3.6. Participação na Requisição de Vacinas COVID-19.....	35
3.4. Ameaças .....	35
3.4.1. Contexto Económico e Político no Decurso do Estágio.....	35
3.4.2. Ausência Física do Farmacêutico nas Unidade de Saúde.....	36
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
6. Anexos.....	39
PARTE III – Monografia "Alterações Mitocondriais Associadas a Experiências Adversas na Infância e a sua Relação com Patologias Mentais na Vida Adulta”	
LISTA DE ABREVIATURAS .....	42
RESUMO.....	44
ABSTRACT .....	45
1. INTRODUÇÃO - ENQUADRAMENTO PSICO-SOCIAL DOS EFEITOS DO STRESS NA SAÚDE MENTAL DA CRIANÇA.....	46
2. STRESS - MEDIADORES MOLECULARES DA RESPOSTA AO STRESS E O SEU IMPACTO NA SAÚDE MENTAL .....	48
2.1. Sistema de Resposta ao Stress – Da Homeostase à Alostase.....	48
2.1.1. Ativação do Eixo HPA e Produção de Glucocorticoides – Resposta Adaptativa ao Stress .....	50
3. MITOCÔNDRIA - MEDIADOR NA RESPOSTA AO STRESS.....	52
3.1. Ajuste da Função Mitocondrial na Presença de Stress.....	53
3.2. Influência da Mitocôndria na Alostase e Carga Alostática.....	59
4. IMPACTO DO STRESS NO DESENVOLVIMENTO NEURONAL – DESDE A CONCEÇÃO ATÉ À ADOLESCÊNCIA.....	60
4.1. Impacto do stress no desenvolvimento pré-natal .....	61
5. RESILIÊNCIA – OPOSIÇÃO À DOENÇA MENTAL .....	63
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	64
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67

# **PARTE I**

---

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

**Farmácia Rodrigues da Silva**

Sob orientação da

Dra. Joana Marques Ganço Martins de Carvalho

Janeiro – abril 2022

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>COVID-19</b>	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
<b>DCI</b>	Denominação Comum Internacional
<b>FC</b>	Farmacêutico Comunitário
<b>FEFO</b>	<i>First-Expired, First-Out</i>
<b>FRS</b>	Farmácia Rodrigues da Silva
<b>INFARMED, I.P.</b>	Autoridade Nacional do Medicamento e de Produtos de Saúde, I.P.
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>MNSRM</b>	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
<b>MNSRM-EF</b>	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia
<b>MSRM</b>	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
<b>SNS</b>	Sistema Nacional de Saúde
<b>SWOT</b>	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>
<b>VVM</b>	Via Verde do Medicamento



## **I. INTRODUÇÃO**

O Farmacêutico Comunitário (FC), um profissional de saúde altamente qualificado, possui responsabilidades diferenciadas na prestação de cuidados de saúde de qualidade<sup>1</sup>, de modo a promover a saúde dos seus utentes e igualmente prevenindo e tratando doenças, com intuito de promover o bem-estar físico, mental e social dos seus utentes.

Devido ao fator proximidade, o FC, desempenha um papel central na comunidade em que está inserido. A confiança que desenvolve diariamente com os utentes, facilita a comunicação e o à-vontade com os mesmos, pelo que muitos recorrem primeiro à farmácia em vez de se deslocarem ao médico. Deste modo, o FC concilia duas formas de auxílio à população, por um lado, mais científico e racional, promove o uso racional do medicamento, bem como a literacia em saúde. Por outro lado, mais humano e empático, é um profissional de saúde que se mostra sempre disponível, atento, preocupado e pronto a dar resposta às necessidades dos seus utentes. Através da conciliação destas duas abordagens, o FC promove a saúde em todas as vertentes.

Como parte integrante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), de acordo com o Artigo 44.º, n.º 2 Diretiva 2013/55/EU de 20 de novembro de 2013<sup>2</sup>, de modo a harmonizar o reconhecimento das qualificações dos Farmacêuticos, deve ocorrer um período de estágio obrigatório em Farmácia Comunitária. Por consequência, e com o propósito de aplicar conhecimento teórico e adquirir conhecimento prático, de modo a conhecer a realidade nacional do FC, realizei o meu estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia Rodrigues da Silva (FRS), em Coimbra, entre os meses de janeiro e abril, completando um total de 700 horas, com orientação da Diretora Técnica, Dra. Joana Martins de Carvalho.

## **2. FARMÁCIA RODRIGUES DA SILVA**

A FRS, encontra-se localizada no coração de Coimbra, mais concretamente na Rua Ferreira Borges, próxima ao Arco de Almedina. Esta é uma zona nobre da cidade dos estudantes onde se localizam serviços municipais, bancos e comércio de diversos tipos, que geram um fluxo de pessoas que trabalham ou se deslocam para esta zona. Há também uma população fixa de residentes fidelizada na farmácia, na maioria idosos, e ainda um fluxo mais pequeno de jovens universitários temporariamente residentes nas imediações. Por último, existe um fluxo de turistas que é variável ao longo do ano, mas que devido à pandemia de COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), nos últimos dois anos, sofreu uma diminuição muito

acentuada. No entanto, durante o estágio, este fluxo foi aumentando progressivamente de forma animadora e prevê-se que cresça ainda mais até ao verão.

A equipa técnica é constituída pelo Dr. Pedro Amaro, Farmacêutico e proprietário da FRS, pela Diretora Técnica Dra. Joana Martins de Carvalho, pelo Farmacêutico Dr. Ricardo Manso, pelo Técnico de Farmácia Dr. Rui Lopes e pelo Técnico Auxiliar de Farmácia Diogo Sena. Durante os dois primeiros meses, partilhei o estágio com o Ricardo Madeira, futuro Técnico de Farmácia.

### **3. ANÁLISE SWOT**

O acrónimo SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), traduz-se para português, em Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças, sendo que as duas primeiras correspondem a fatores internos que podem ser controlados, enquanto as duas últimas correspondem a fatores externos que não podem ser controlados. Esta análise, devido à sua praticidade, objetividade e clareza, é de fácil execução permitindo desenvolver de forma rápida uma análise completa e global das atividades desenvolvidas durante o estágio, pelo que foi a forma escolhida para apresentar o presente relatório.

#### **3.1. Pontos Fortes**

##### **3.1.1. Equipa Técnica**

Desde o primeiro dia, sempre me senti bem-vinda e parte integrante desta fantástica equipa. Toda a equipa expressou vontade de ensinar, paciência e disponibilidade, o que estimulou continuamente a minha curiosidade e vontade de aprender. Para além disso, todos se preocuparam em transmitir-me os melhores valores da profissão farmacêutica.

Observei neles humildade e preocupação com o próximo, que julguei já não existir na profissão farmacêutica. Toda a equipa é atenciosa com os utentes e atenta muito na saúde e bem-estar dos mesmos. Para mim, foi uma surpresa muito agradável saber que no meio da cidade há uma farmácia em que os utentes são conhecidos pelo seu nome e, assim que entram na farmácia, a equipa chama por eles com um sorriso. Muitos destes utentes são idosos de idade avançada em situações de isolamento, que acabam por criar uma rotina de ida à farmácia bastante regular. Quando a sua ausência é notada, alguém liga para esses mesmos utentes para saber se estão doentes, se precisam de ajuda, ou simplesmente para saber se está tudo bem com eles.

Por outro lado, foram-me passados valores como o rigor, a responsabilidade, a comunicação e o valor do olhar para os utentes, incitando em mim a vontade de ser melhor a cada dia, permitindo-me aumentar continuamente a minha capacidade de desempenhar, com profissionalismo a função farmacêutica, contando sempre e a qualquer momento com a equipa para qualquer dúvida ou explicação necessária.

Assim, a equipa foi um ponto fulcral na realização do meu estágio, orientaram-me na direção certa, nunca me falharam quando necessitei e fortaleceram-me enquanto pessoa e enquanto Farmacêutica.

### **3.1.2. Planeamento do Estágio**

#### Backoffice

O estágio iniciou-se no *backoffice*, com receção de medicamentos e outros produtos, seguida da conferência dos preços e prazos de validade, cálculo ou verificação do preço de venda ao público, marcação do preço nos produtos de venda livre e, por fim, arrumação na respetiva prateleira ou gaveta previamente definida no sistema informático. Quanto aos produtos anteriormente encomendados para determinados utentes, como já se encontravam pagos, estes apareciam no sistema com *stock* a negativo, sendo que, após serem rececionados, eram separados para um local próprio, de rápido acesso, de modo a facilitar a entrega aos utentes. Esta fase inicial permitiu-me ter um maior conhecimento e prática no Sifarma 2000<sup>®</sup>, assim como ter noção dos medicamentos e laboratórios mais dispensados na farmácia e ainda facilitou o conhecimento do local de armazenamento de todos os produtos e medicamentos. O *backoffice* demonstrou-se extremamente importante na medida em que foi a base sólida para poder desempenhar as funções futuras de forma mais rápida, eficiente e profissional.

#### Atendimento ao Público

Numa fase posterior, quando o meu nível de conhecimento da farmácia e do seu funcionamento aumentou, iniciei o acompanhamento de atendimentos, no princípio cingido à observação e, posteriormente, com participação, que consistia em ir buscar os medicamentos necessários para o atendimento, acompanhando assim a Diretora Técnica. Esta etapa permitiu-me conhecer melhor o novo sistema informático Sifarma MA<sup>®</sup>, mas também começar a conhecer os utentes, a interagir com eles e a perceber a dinâmica do atendimento. Tive ainda a oportunidade de assistir a alguns aconselhamentos farmacêuticos e observar alguns sinais e sintomas de patologias que aparecem recorrentemente ao balcão da farmácia, tais como lesões provocadas por animais, infeções virais, causadas, por exemplo, pelo vírus *varicela-zoster*, entre outras.

Mais tarde, iniciei o atendimento ao público, acompanhada pela Diretora Técnica que o supervisionava de forma a dar suporte e a garantir que tudo era efetuado de forma correta. Durante esta fase pude aumentar o contacto com o público iniciado na fase anterior e melhorar ainda mais as minhas técnicas de comunicação. Com o atendimento ao balcão surgiram também situações de aconselhamento, com as quais me fui familiarizando ao longo do tempo, aumentando progressivamente a minha confiança e à vontade, refletidas no diálogo com os utentes. A boa reputação do Farmacêutico faz com que muitas vezes a farmácia seja o primeiro local procurado pelos utentes quando surgem alguns sintomas, com o objetivo de evitar uma ida à urgência hospitalar, pelo que é crucial transmitir confiança e segurança aquando do atendimento, de modo a reforçar a credibilidade do Farmacêutico e o sucesso da terapêutica aconselhada. Por vezes é também fulcral ser flexível e adequar o diálogo ao paciente que temos do outro lado do balcão, para que este consiga captar a informação que lhe estamos a transmitir.

Durante as primeiras semanas de estágio, a Dra. Joana disponibilizou-se para me elucidar sobre a função e o uso de um leque de produtos com os quais não tive tanto contacto durante o MICEF, tais como colírios, pomadas, soluções cutâneas, suplementos e dermocosméticos, mas também todo o linear de produtos destinados a gripes e constipações, disfunções do trato gastrointestinal, colutórios, antifúngicos, produtos destinados a dores musculares e produtos veterinários. Para além de ficar a conhecer melhor o *stock* habitual da farmácia, fiquei igualmente a conhecer as características mais específicas de cada produto, de modo a identificar o mais adequado para cada situação de modo a satisfazer as necessidades dos utentes.

O planeamento do estágio foi uma peça-chave do mesmo e o tempo que permaneci em cada etapa fez com que eu progredisse de forma gradual e consistente nas diversas funções que desempenhei.

### **3.1.3. Serviços Prestados pela Farmácia**

A FRS presta serviços à comunidade tais como medição da glicémia, do colesterol e da pressão arterial. Estes serviços permitem aproximar a comunidade da farmácia, visto que são muito valorizados por esta, devido à proximidade e rapidez de execução. Durante o meu estágio fui sempre apoiada e incentivada a realizar medições de forma autónoma, principalmente de pressão arterial devido ao facto de esta ser a avaliação mais frequentemente requisitada e de ser, para mim, a avaliação de mais fácil execução e a que requer menos prática.

Para além destes serviços, a FRS é uma farmácia aderente ao cartão das Farmácias Portuguesas, o cartão Saúde<sup>®3</sup>, o que traz inúmeras vantagens para os seus utentes. Os detentores do cartão acumulam pontos consoante a compra de medicamentos de venda livre e deslocações à farmácia, que podem posteriormente trocar por descontos monetários ou produtos.

Outra valência é a adesão ao programa VALORMED<sup>®4</sup>, que permite aos utentes entregar na farmácia medicamentos fora de uso e resíduos de embalagens vazias, aos quais será dado, posteriormente, um fim adequado e seguro para o ambiente.

Estes dois programas são benéficos para ambas as partes e permitem uma aproximação destas, pelo que para mim foi extremamente relevante contactar com eles e perceber melhor como funcionam estes benefícios proporcionados pela farmácia aos seus utentes.

### **3.1.4. Via Verde do Medicamento**

A Via Verde do Medicamento (VVM)<sup>5</sup> é uma via excecional de aquisição de medicamentos abrangidos, os quais podem ser requisitados com recurso a uma receita válida. O distribuidor fornece o pedido com recurso a *stock* previamente reservado para este canal, permitindo à farmácia ter acesso a medicamentos pertencentes à lista de medicamentos cuja exportação/distribuição intra-comunitária é sujeita a notificação prévia ao INFARMED, I.P. (Autoridade Nacional do Medicamento e de Produtos de Saúde, I.P.). Este programa que já se encontra a funcionar em pleno, foi diversas vezes utilizado durante o meu estágio e permitiu à farmácia garantir acesso, em 48h, a determinados medicamentos, como por exemplo o Eliquis<sup>®</sup> 2,5mg, para que os seus utentes pudessem prosseguir com a sua terapêutica habitual, contribuindo para o sucesso da mesma.

### **3.1.5. Aplicação de Conhecimentos**

O estágio na FRS permitiu-me aplicar uma vasta gama de conhecimentos que adquiri durante o MICF. Pequenas coisas que aprendi demonstraram-se agora essenciais para desempenhar a profissão farmacêutica. De salientar que as unidades curriculares do primeiro semestre do 5º ano foram sem dúvida, as que mais contribuíram para o sucesso no atendimento ao público, sobretudo no aconselhamento.

### **3.1.6. Competências Pessoais**

A facilidade intrínseca de comunicação, aliada à forte capacidade de criar laços interpessoais, facilitaram imenso a minha integração na equipa da FRS, do mesmo modo que

me permitiram interagir de forma afável com os utentes. Apesar de existir uma timidez inicial, esta foi desaparecendo com o aumento da confiança no trabalho que desenvolvia e graças ao suporte fornecido por parte da equipa. A minha curiosidade e a vontade insaciável de aprender fizeram com que aproveitasse esta oportunidade ao máximo, com o objetivo de desenvolver as minhas capacidades científicas e práticas com o intuito de desempenhar a profissão farmacêutica de forma exemplar.

## **3.2. Pontos Fracos**

### **3.2.1. Lacunas na Formação Académica**

Embora o plano curricular do MICEF seja muito completo e aborde grande parte das áreas essenciais para a formação farmacêutica, possui algumas lacunas das quais me apercebi no decorrer do estágio. Um exemplo são as escassas formações sobre os programas Sifarma 2000® e Sifarma MA®, levando a que o estágio seja iniciado com formação muito reduzida nesta área. Outro exemplo é a falta de conhecimento dos laboratórios e nomes comerciais dos medicamentos, isto porque, grande parte das unidades curriculares são focadas na Denominação Comum Internacional (DCI), pelo que o conhecimento de nomes comerciais é estreito. Por último, a fraca informação disponibilizada a nível de medicamentos de venda livre, dificultou inicialmente o processo de aconselhamento farmacêutico, que acabou por ser maioritariamente aprendido com o apoio didático prestado pela FRS.

### **3.2.2. Produção de Medicamentos Manipulados**

Como a FRS não executa a preparação de medicamentos manipulados, não tive a oportunidade de ver de perto esta área. No entanto, tive a oportunidade de observar a preparação de suspensões orais, nomeadamente antibióticos que careciam de ser preparados antes da administração. Este trabalho de preparação é muito minucioso e requer extrema atenção durante a execução. Apesar de considerar este um ponto fraco, não considero que tenha afetado negativamente o meu estágio, visto que há cada vez menos farmácias que efetuam a preparação de medicamentos manipulados.

### **3.2.3. Processamento de Receitas Manuais e Regimes Especiais de Participação**

No decurso do atendimento ao balcão contactei diversas vezes com receitas manuais. Estas revelaram ser de difícil interpretação devido à falta de prática de leitura e de conhecimento do nome comercial de alguns medicamentos. Além disso, é um processo

moroso pois requer sempre a verificação do preenchimento da receita que engloba a identificação do medicamento, dosagem e quantidade de embalagens, verificação da assinatura e da vinheta, prazo de validade e observação da presença de rasuras não rubricadas. Todo este processo é imprescindível para o processamento da receita, visto que não se verificar o cumprimento de todos os parâmetros, a receita não pode ser dispensada com comparticipação. Os regimes especiais de comparticipação e as complementaridades, nas receitas manuais, foram igualmente um desafio, sendo necessário saber os códigos dos mais recorrentes, no entanto, a maioria das receitas manuais que surgiram tinham apenas a comparticipação do SNS (Sistema Nacional de Saúde), o que facilitou a interpretação e o atendimento. Todavia, com o decorrer do tempo, o processamento destas receitas foi-se tornando mais ágil e descomplicado.

### **3.3. Oportunidades**

#### **3.3.1. Heterogeneidade de utentes**

Como já foi referido anteriormente, a FRS possui um leque muito variado de utentes, o que me permitiu no decurso do estágio, contactar com diversas línguas, diferentes graus de literacia e distintas formas de pensar, pelo que foi necessário ser flexível e adequar o discurso perante a pessoa com quem estava a contactar, para que esta percebesse toda a informação que lhe queria transmitir. É de extrema importância para o sucesso da terapêutica, que o utente saia da farmácia sem qualquer dúvida sobre esta.

#### **3.3.2. Contacto com Receita Eletrónica Médico-Veterinária Manual**

Com a implementação do Regulamento n.º 2019/6 de 11 de dezembro de 2018<sup>6</sup>, a partir de 31 de janeiro, tive a oportunidade de contactar diversas vezes com a Receita Eletrónica Médico-veterinária Manual<sup>7</sup>. Esta possui código de receita, código de dispensa, bem como data de prescrição, vinheta e data-limite para a dispensa, pelo que pode ser tratada como uma receita manual no sistema informático da farmácia. Isto permitiu-me observar de perto a evolução da prescrição médico-veterinária, que torna a prescrição de medicamentos para animais, cada vez mais rápida, fácil e segura.

#### **3.3.3. Gestão, Rentabilidade e Faturação**

A gestão da farmácia é o pilar da rentabilidade. No decorrer do estágio, pude perceber como se processa a aquisição de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM),

Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e outros produtos de venda livre, para além dos acordos existentes na farmácia, e os seus respetivos prós e contras.

As compras diretas são feitas de forma prospetiva, pelo que é necessário fazer a análise do histórico de vendas, de modo a prever os gastos de produto e, em função destes, ajustar as compras, para que o *stock* possa atender às necessidades dos utentes e simultaneamente aumentar a rentabilidade da farmácia. Ademais, a gestão evita o dinheiro parado, porque permite avaliar quais os produtos que têm mais saída e expressão e, conseqüentemente, direcionar o investimento. Além de que, ainda evita o desperdício, visto que, verificando periodicamente a validade dos produtos e arrumando os produtos com prazo mais curto à frente, segundo a lei *First-Expired, First-Out* (FEFO), faz com que haja uma circulação correta dos medicamentos, evitando que estes passem o prazo de validade e tenham que ir para quebras, o que causa perda de grande parte do seu valor de custo. Ao longo do estágio tornou-se evidente que a saúde financeira da farmácia depende da gestão da mesma e do empenho da equipa em contribuir para esse processo de gestão.

Durante o estágio tive a oportunidade de assistir e participar em todo o processo de faturação mensal, ao lado da Diretora Técnica, a Dra. Joana, responsável pela conferência de receitas manuais, verificação de complementaridades, registo de saída de psicotrópicos e respetivo envio dos mesmos para cada uma das entidades responsáveis pelo pagamento da comparticipação atribuída. Este trabalho metuculoso é de extrema relevância, visto que, caso alguma receita não esteja conforme, a farmácia não recebe a comparticipação dessa mesma receita.

#### **3.3.4. Participação em Formações**

Nos quatro meses de estágio, tive a oportunidade de participar em formações na FRS e fora desta, ministradas pelo Grupo NAOS<sup>®</sup>, Grupo L'Oreal<sup>®</sup>, Galderma<sup>®</sup>, Bayer<sup>®</sup>, Sanofi<sup>®</sup>, Perrigo<sup>®</sup>, Caudalie<sup>®</sup>, Gedeon Richter<sup>®</sup>, entre outros. Estas formações foram rápidas e objetivas, focaram-se nos pontos essenciais de cada produto, nas vantagens e no que os diferencia dos concorrentes, permitindo-me ficar por dentro de todo o segmento de algumas marcas, mas também conhecer novos produtos no mercado.



### **3.4. Ameaças**

#### **3.4.1. Localização**

A localização central da FRS é sua aliada em determinadas situações, mas a falta de circulação automóvel durante o dia, a inexistência de estacionamento à porta e a existência de outras farmácias nas imediações, são fatores que diminuem a afluência a esta. A distância desta aos CHUC faz com que não seja a Farmácia preferida em serviços noturnos.

#### **3.4.2. Rutura de Stocks e Produtos Rateados**

A existência recorrente de produtos rateados bem como a rutura de *stocks*, demonstra-se uma ameaça, na medida em que pode afastar alguns utentes fidelizados para outras farmácias que ainda tenham *stock* desses produtos. Durante o meu estágio, a FRS, concretamente o Dr. Rui, procurou continuamente ter um maior aprovisionamento destes medicamentos, através da persistência com os laboratórios e distribuidores. Só desta forma foi possível obter os medicamentos, que permitiram, não só aos utentes dar continuidade ao tratamento, mas também à farmácia não perder fidelizações.

#### **3.4.3. Informação do Custo do Medicamento no Guia Terapêutico**

A informação constante no Guia Terapêutico acerca do custo máximo dos medicamentos, leva os utentes a questionar o Farmacêutico sobre a diferença de preço entre este e o medicamento vendido. Esta situação aconteceu algumas vezes e foi sempre explicado ao utente que aquele valor por vezes se encontra desatualizado, dado que é calculado, a cada 3 meses, com base no medicamento mais caro dentro dos 5 mais baratos do grupo homogêneo a que pertence. Ou então, poderia ocorrer o caso de, naquele momento, a farmácia não deter nenhum medicamento cujo preço estivesse abaixo do valor indicado. É importante explicar estas situações aos utentes para que eles mantenham a confiança no Farmacêutico e afastem a ideia errónea de que este lhes está a tentar vender um medicamento mais caro.

#### **3.4.4. Aversão ao Atendimento pelo Estagiário**

Diversas vezes no decorrer da minha formação na FRS foram vários os utentes que preferiram ser atendidos pelos Farmacêuticos. A razão era simples, escolhiam o Farmacêutico que já conheciam e no qual tinham confiança. Contudo, havia muitos utentes que não se importavam de ser atendidos por novos elementos na equipa da farmácia. Enquanto estagiária,

percebo a importância de demonstrar confiança a estes utentes, de modo a ganhar a confiança deles e a oportunidade de demonstrar as minhas capacidades e conhecimento.

#### **3.4.5. Cedência de MSRM**

Muitos utentes dirigiram-se à FRS para comprar MSRM sem receita, perante a negação da cedência por parte do Farmacêutico, alegaram que iriam a outra farmácia. Percebi então, que grande parte dos utentes não compreende plenamente o conceito de MSRM. Segundo o Artigo 114.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto<sup>8</sup>, necessitam de receita médica os medicamentos que “preenchem uma das seguintes condições:

- a) Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- b) Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- c) Conttenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja, atividade ou reações adversas seja, indispensável aprofundar;
- d) Destinem-se a ser administrados por via parentérica.”

Deste modo, ao não ceder MSRM, o Farmacêutico está a zelar pelos utentes, alertando-os para o uso racional do medicamento e para a necessidade deste ser prescrito e a sua utilização ser acompanhada pelo médico.

Neste sentido, inferi que é necessário investir mais na literacia em saúde dos utentes.

#### **3.4.6. Situação Atual Económica, Financeira e de Turismo do País e do Mundo**

A atual situação económica mundial, aliada à pandemia e recentemente à guerra instalada no continente europeu, criam um ambiente de insegurança e instabilidade que afetam diretamente o turismo e consequentemente a afluência de turistas à FRS. Também o teletrabalho e elevado número de casos positivos de COVID-19, diminuiu a convergência de utentes. A diminuição do volume de trabalho nas farmácias poderá comprometer a aprendizagem dos estagiários e no extremo, tornar a sua presença dispensável, já que estes não vão observar o movimento habitual da farmácia. Na FRS apesar da diminuição do volume de trabalho, havia sempre tarefas a desempenhar, como a execução de montras, atualização das prateleiras, reposição de MSRM e MNSRM, inventário, controlo de prazos de validade e verificação de receituário.

## 4. CASOS CLÍNICOS

### Caso Clínico 1

Uma utente, do sexo feminino, com cerca de 45 anos de idade dirige-se à farmácia com a filha de 4 anos que apresenta sinais de varicela. Referiu que já se tinha dirigido ao hospital, mas que ainda aguardava a receita médica. Precisa de alguma coisa que alivie a comichão da criança. Perante a situação, a forma mais fácil de aliviar o prurido da criança seria o Fenistil® (Dimetindeno 1mg/ml)<sup>9</sup> gotas orais, um anti-histamínico, que permite um melhor ajuste posológico e que possui início de ação rápido. A posologia adaptada à criança foi: 15 a 20 gotas, três vezes ao dia.

Além disso, recomendei o Pruriced® Gel<sup>10</sup> apasiguante, da Uriage® como complemento ao tratamento. Este gel deve ser espalhado numa camada fina sobre a pele lesada, com o objetivo de acalmar e diminuir o prurido, podendo ser utilizado várias vezes ao dia.

A utente demonstrou hesitação inicial por desconhecer ambos os produtos, mas percebendo que esta seria a melhor opção para a criança, optou por levar os dois.

### Caso Clínico 2

Um utente, sexo masculino, nacionalidade inglesa, com cerca de 38 anos de idade, dirige-se à FRS em busca de um medicamento para parar a diarreia. Primeiro, procurei saber se apresentava mais algum sintoma, como febre, vômitos ou diarreia com sangue, de modo a descartar gastroenterite/virose, ao que o utente respondeu que não. Assim, procedi à cedência de Imodium Rapid® (Loperamida 2mg)<sup>11</sup> comprimidos orodispersíveis, aconselhando a toma de 2 comprimidos ao iniciar o tratamento, seguida de 1 comprimido cada vez que houvesse uma nova dejeção diarreica, não excedendo 8 comprimidos por dia. Além disso, recomendei um regulador da flora intestinal, o Boulactis Plus®<sup>12</sup> que contém prebióticos, probióticos e vitaminas do complexo B, que vão restabelecer a microbiota intestinal, promovendo o normal funcionamento do sistema gastrointestinal e a resolução da diarreia, na posologia de 1 saqueta por dia dissolvida num copo de água. Recomendei ainda o Dioralyte® (Eletrólitos + Glucose)<sup>13</sup>, uma solução de reidratação, que promove a reposição de fluidos e o equilíbrio de eletrólitos no organismo. A posologia é 1 saqueta dissolvida em 200ml de água, várias vezes ao dia, após cada dejeção diarreica. Como medidas não farmacológicas, recomendei a ingestão de água, para além da já referida. Por fim, informei o utente que na ausência de melhoria clínica nas 48h seguintes, deveria suspender o tratamento com Imodium Rapid® e dirigir-se ao médico.

### **Caso Clínico 3**

Uma utente, com idade compreendida entre os 45 e 50 anos, dirige-se à farmácia com uma mordida no dedo anelar, pedindo alguma coisa para colocar no local. Em primeiro lugar perguntei à utente qual o animal que a tinha mordido, ao que ela respondeu que foi um cão. De seguida perguntei se ela sabia se o cão estava vacinado contra a raiva. A utente respondeu que a mordida fora feita por um cão bebé, com cerca de 4 meses, e como tal ainda não estava vacinado, mas *a priori* não teria a doença.

Perante a situação, recomendei o Diaseptyl® Spray<sup>14</sup> para limpar e desinfetar a ferida sem causar ardor, e aplicar de seguida o Fucidine® Pomada<sup>15</sup> (Ácido Fusídico), um Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF), até 3 vezes ao dia, num período mínimo de 8 dias, para impedir a proliferação de bactérias na ferida, evitando uma infeção. A cedência do Fucidine® Pomada<sup>15</sup> enquanto MNSRM-EF, foi realizada seguindo o Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia<sup>16</sup>.

### **Caso Clínico 4**

Uma utente, com cerca de 45 anos, desloca-se à farmácia à procura de um produto para a infeção urinária. Menciona que está no princípio do que julga ser uma infeção urinária, pois apresenta, desde o dia anterior, micção frequente, dificuldade em esvaziar a bexiga e ardor ao urinar. Procura um produto que evite uma ida ao médico.

Posto isto, recomendei o Cysticlean®, 2 cápsulas diariamente durante 15 dias, uma de manhã, outra à noite, um suplemento à base de proantocianidinas, derivadas do extrato do arando vermelho, que tem a capacidade de impedir a adesão das bactérias às paredes da bexiga, mas também desalojar as que já aderiram. Além disso indiquei a toma de vitamina C, Cecrisina® (Ácido Ascórbico)<sup>17</sup>, 1 comprimido efervescente por dia, de preferência ao pequeno-almoço, de modo a promover a acidificação da urina impedindo a proliferação de bactérias no trato urinário. Aconselhei ainda o uso de um gel de limpeza íntima, para uma correta higienização, prevenindo a proliferação de bactérias que possam vir arrastadas do ânus durante a limpeza. Concretamente, sugeri o Saforelle® Solução de Lavagem<sup>18</sup> para uso diário, que vai acalmar, proteger e limpar gentilmente, promovendo o equilíbrio natural da zona íntima, para que esta se mantenha saudável e sem proliferações bacterianas. Por fim, como medida não farmacológica, incentivei a ingestão de muita água a fim de facilitar a limpeza do canal urinário.

A utente aceitou todas as recomendações e levou todos os produtos, apenas questionando se poderia usar os outros produtos mesmo após o término do Cysticlean®, ao

que eu respondi afirmativamente, pois o Saforelle<sup>®18</sup> atua na prevenção da proliferação de bactérias e a Cecrisina<sup>®17</sup> promove o reforço das defesas do sistema imunitário, podendo ambos ser utilizados diariamente.

### **Caso Clínico 5**

Uma utente, entre os 65 e 70 anos, chega à farmácia à procura de um creme para o rosto. Demonstra preocupação com algumas linhas de expressão, mas também rugas mais profundas. Apresentei-lhe a linha Premier Cru<sup>®19</sup> da Caudalie<sup>®</sup>, constituída por creme de contorno de olhos, sérum, creme e creme rico, com a novidade de ter uma embalagem reutilizável, sendo apenas necessário adquirir uma nova recarga no decorrer do uso. Esta linha tem por base uma tecnologia revolucionária patenteada, a TET8<sup>®</sup>, que consiste numa combinação de *Honokiol* e *Resveratrol*, que juntos potenciam a enzima TET e os seus efeitos, atuando nas proteínas da juventude, corrigindo os 8 sinais do envelhecimento: rugas instaladas, rídulhas, manchas, luminosidade, firmeza, elasticidade, volume e hidratação. Deste modo, esta demonstra-se como uma linha mais adequada para uma pele madura e com rugas mais vincadas como é o caso da utente. Recomendei-lhe o creme rico, por ser mais adequado para o seu tipo de pele, seca, e levou também o creme de olhos.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O estágio na FRS, como culminar do MICF, deu-me a oportunidade de vivenciar o dia a dia do FC, o que me levou a alargar consideravelmente os meus conhecimentos teóricos e sobretudo práticos, superar todas as minhas expectativas e descobrir o gosto pelo contacto com os utentes.

A passagem por todas as etapas dentro da FRS mostrou-me que dentro de uma farmácia o trabalho nunca acaba e que todas as atividades são importantes, interdependentes e imprescindíveis para o sucesso do atendimento e do aconselhamento. Para além disso, saí com a certeza de que fui munida com ferramentas como a comunicação, a curiosidade, a organização, a autonomia, e a aprendizagem contínua, para que nunca me falte o olhar atento para o utente, que tantas vezes vi no rosto de toda a equipa da FRS.

Durante estes 4 meses, a FRS foi a minha segunda casa, pude observar de perto as alegrias, as tristezas, as adversidades e as vitórias desta equipa. Apesar de muitos utentes reconhecerem a mais-valia que é ter um Farmacêutico na comunidade, muitos ainda não valorizam a profissão tanto quanto esta merece ser valorizada, e acabam por menosprezar o Farmacêutico. Analisando de forma crítica, este é um problema que, do meu ponto de vista,

requer uma solução a partir de cima, ou seja, começando nos outros profissionais de saúde, incentivando-os a desenvolver trabalho conjunto com o Farmacêutico. Colocando o FC na revisão da medicação e no acompanhamento farmacoterapêutico, os utentes passariam a olhar o Farmacêutico com outros olhos e a dar-lhe o devido valor, reconhecendo-o como o profissional altamente qualificado que é. Consequentemente, haveria uma diminuição da sobrecarga no SNS.

Para terminar, agradeço profundamente a toda a equipa da FRS, especialmente à Dra. Joana, que foi incansável e me transmitiu inúmeros ensinamentos que me permitiram crescer tanto a nível profissional como a nível pessoal. Com ela aprendi que devemos ser boas pessoas para podermos ser bons profissionais, manter sempre a nossa humildade e humanidade, ter brio e orgulho na nossa profissão e sobretudo lutarmos por aquilo em que acreditamos. Sem dúvida que saio daqui com confiança e autonomia, preparada para o que o futuro reservar, mas acima de tudo ciente da responsabilidade que é ser Farmacêutico e da importância que este ocupa na sociedade.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. REPÚBLICA, Diário - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos de 20 de dezembro de 2021. Diário da República, 2ª série. N.º 244. 2021.
2. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013. Jornal Oficial da União Europeia. (2013).
3. FARMÁCIAS PORTUGUESAS - Cartão Saúde [Consult. 7 abr. 2022]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda/como-funciona>
4. MEDICAMENTOS, Sociedade Gestora De Resíduos De Embalagens E - Programa VALORMED® [Consult. 7 abr. 2022]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/intro/home>
5. INFARMED, I. P. - Projeto Via Verde do Medicamento - Circular Informativa N.º 019/CD/100.20.200, atual. 2015. [Consult. 7 abr. 2022]. Disponível em: [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt)
6. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho de 11 de dezembro de 2018 relativo aos Medicamentos Veterinários e que revoga a Diretiva 2001/82/CE. Jornal Oficial da União Europeia. (2020).
7. DGAV, Direção Geral De Alimentação E Veterinária - Manual de Dispensa de Medicamentos Veterinários, atual. 2022. [Consult. 9 abr. 2022]. Disponível em: <https://files.dre.pt/2s/2021/12/244000000/0014300159.pdf>
8. MINISTÉRIO DA SAÚDE - DL n.º 176/2006 de 30 de agosto, atual. 2006. [Consult. 9 abr. 2022]. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/176-2006-540387>
9. INFARMED, I. P. - Fenistil® (Dimetindeno 1mg/ml) - Resumo das Características do Medicamento [Consult. 8 abr. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
10. URIAGE® - Pruriced® Gel [Consult. 8 abr. 2022]. Disponível em: <https://www.uriage.pt/produtos/pruriced-gel>
11. INFARMED, I. P. - Imodium Rapid® (Loperamida 2 mg)- Resumo das Características do Medicamento [Consult. 9 abr. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
12. VELVETMED - Boulactis Plus® [Consult. 9 abr. 2022]. Disponível em: <https://velvet-med.pt/produto/boulactis-plus-2/>

13. INFARMED, I. P. - Dioralyte® - Resumo das Características do Medicamento [Consult. 9 abr. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
14. DUCRAY - Diaseptyl® Spray [Consult. 10 abr. 2022]. Disponível em: <https://www.ducray.com/pt-pt/diaseptyl/diaseptyl-spray>
15. INFARMED, I. P. - Fucidine® Pomada (Ácido Fusídico) - Resumo das Características do Medicamento [Consult. 10 abr. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
16. INFARMED, I. P. - Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia - Ácido Fusídico 20mg/g [Consult. 21 abr. 2022]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/79990/1\\_Ac\\_Fusidico\\_2015\\_02\\_18.pdf/f075f1ac-1f4a-482c-aab6-a6051de4eec0](https://www.infarmed.pt/documents/15786/79990/1_Ac_Fusidico_2015_02_18.pdf/f075f1ac-1f4a-482c-aab6-a6051de4eec0)
17. INFARMED, I. P. - Cecrisina® (Ácido Ascórbico) - Resumo das Características do Medicamento [Consult. 10 abr. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
18. IPRAD, Laboratoires - Saforelle® Solução de Lavagem [Consult. 10 abr. 2022]. Disponível em: <https://pt.saforelle.com/cuidados-ginecologicos/suas-necessidades-gynaecological-cares/solucao-lavagem/>
19. CAUDALIE® - Premier Cru® [Consult. 10 abr. 2022]. Disponível em: <https://pt.caudalie.com/dicas-rotinas/consulta-de-beleza/premier-cru.html>



# **PARTE II**

---

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

**Administração Regional de Saúde do Centro,  
I. P.**

Sob orientação da

Dra. Catarina Maria Vicente Oliveira Coelho

Maio – junho 2022

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AA</b>	Armazém Avançado
<b>ACeS</b>	Agrupamento de Centros de Saúde
<b>ARSC, I. P.</b>	Administração de Saúde do Centro, I. P.
<b>CDP</b>	Centro de Diagnóstico Pneumológico
<b>CFT</b>	Comissão de Farmácia e Terapêutica
<b>COVID-19</b>	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
<b>DARWIN EU</b>	<i>Data Analysis and Real Worl Interrogation Network</i>
<b>DHPN</b>	Doença Hemolítica Perinatal
<b>DICAD</b>	Divisão de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências
<b>ERPI</b>	Estrutura Residencial Para Pessoas Idosas
<b>INCM</b>	Imprensa Nacional – Casa da Moeda, S. A.
<b>INFARMED, I. P.</b>	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>RON</b>	Registo Oncológico Nacional
<b>SF-GFM</b>	Serviços Farmacêuticos - Gabinete de Farmácia e do Medicamento
<b>SGIM</b>	Sistema de Gestão Integrado do Medicamento
<b>SNS</b>	Sistema Nacional de Saúde
<b>SUCH<sup>®</sup></b>	Serviço de Utilização Comum dos Hospitais <sup>®</sup>
<b>SWOT</b>	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>
<b>UALP</b>	Unidade de Aprovisionamento, Logística e Património
<b>UF</b>	Unidade Funcional

## I. INTRODUÇÃO

O estágio em farmácia hospitalar, está inserido na unidade curricular “Estágio”, que decorre no último semestre do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e demonstra-se como uma mais-valia para conhecer todas as saídas profissionais.

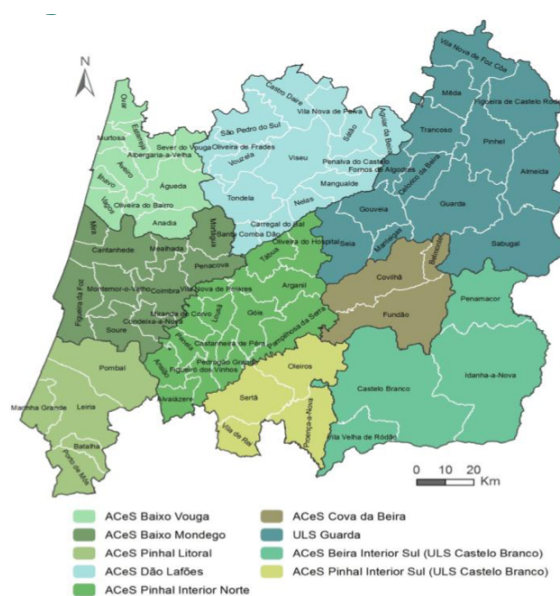
De acordo com o Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962, designa-se por farmácia hospitalar, “o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados”, que exercem atividades através de serviços farmacêuticos<sup>1</sup>. O meu estágio foi realizado na Administração de Saúde do Centro, I. P. (ARSC, I. P.), nos Serviços Farmacêuticos - Gabinete de Farmácia e do Medicamento (SF-GFM). A proximidade com esta área do exercício farmacêutico, deu-me a possibilidade de vivenciar a realidade da profissão e as atividades desenvolvidas pelos Farmacêuticos. Assim, este relatório espelha o meu percurso no decurso do estágio na ARSC, I. P.

## 2. ADMINISTRAÇÃO DE SAÚDE DO CENTRO, I. P.

Com sede em Coimbra, a ARSC, I. P., abrange 78 concelhos de Portugal Continental, localizados na região centro, o que em termos territoriais, corresponde a uma área de 23671 Km<sup>2</sup>, cerca de 27% da superfície continental do país, como pode ser observado na Figura 1<sup>2;3</sup>.

A instituição é constituída pela Divisão de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (DICAD), Hospitais, serviços centrais divididos em departamentos e serviços descentralizados<sup>4</sup>, compreendendo 2 Unidades Locais de Saúde (ULS) e 6 Agrupamentos de Centros de Saúde (ACeS):

ULS de Castelo Branco, ULS da Guarda, ACeS Pinhal Interior Norte, ACeS Dão Lafões, ACeS Baixo Vouga, ACeS Baixo Mondego, ACeS Cova da Beira, ACeS Pinhal Litoral<sup>3</sup>. A população abrangida pela ARSC, I. P., é de cerca de 1 705 405 pessoas, 17% da população de Portugal Continental, sendo os ACeS Baixo Vouga e Baixo Mondego, os que englobam mais população<sup>3</sup>. A missão da ARSC, I.P. é “garantir à população da respetiva área geográfica de intervenção o



**Figura 1** – Concelhos abrangidos pela ARSC, I. P (Adaptado de <sup>3</sup>)

acesso à prestação de cuidados de saúde”, pressupondo uma gestão dos recursos disponíveis que atenda às necessidades desta e ao cumprimento de políticas e programas de saúde<sup>5</sup>.

## **2.1. Serviços Farmacêuticos - Gabinete de Farmácia e do Medicamento**

As instalações dos SF-GFM são constituídas pelo Gabinete da Direção, onde são asseguradas as funções de Coordenação pela Dra. Catarina Coelho, Farmácia Central, onde decorreu o estágio e Gabinetes nas ACeS. A equipa dos SF-GFM é constituída por 10 Farmacêuticos, para além de 6 Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, 1 Técnico Superior de Secretariado, 4 Assistentes Técnicos, 4 Assistentes Operacionais e 1 funcionária da empresa de limpeza contratada.

Os SF-GFM dão apoio às Unidades Funcionais (UF) que constituem cada ACeS, pelo que, com a intenção de aumentar a proximidade e facilitar o contacto, cada Farmacêutico é responsável por um ACeS, sendo que, desde janeiro de 2022, as funções em dois dos ACeS são partilhadas por dois Farmacêuticos em cada um deles.

Os SF-GFM dão também suporte a várias entidades externas, como por exemplo, Hospitais, Centros de Diálise, Instituições de Ensino Superior, entre outros. De entre todas as funções desempenhadas pelos SF-GFM<sup>2</sup>, destaco as seguintes:

- supervisão técnica da aquisição de produtos de saúde e medicamentos e apoio à Unidade de Aprovisionamento, Logística e Património (UALP);
- receção e armazenamento dos produtos de saúde e medicamentos adquiridos, salvaguardando a qualidade, acondicionamento, distribuição e utilização dos mesmos, de acordo com o disposto em lei e com as recomendações do fabricante;
- gestão de *stocks* de acordo com as necessidades previstas, de modo a assegurar que não há falta de medicamentos e produtos de saúde, nem excedente dos mesmos, promovendo o uso racional, eficaz e seguro do medicamento;
- atualização e gestão do ficheiro de medicamentos e produtos de saúde existentes na farmácia da ARSC, I. P.;
- integração de comissões técnico-científicas, como por exemplo, Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), Conselho Consultivo da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED, I. P.) e elaboração de pareceres técnicos e informações técnicas para distribuição (Farmácia Clínica).

### **3. ANÁLISE SWOT**

Com o intuito de facilitar a análise do meu estágio na ARSC, I. P., procedi à realização de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), onde, tendo em conta fatores internos e externos, destaco os Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças, com os quais me deparei ao longo do estágio.

#### **3.1. Pontos Fortes**

##### **3.1.1. Apresentação e Receção**

O primeiro ponto forte a destacar, foi sem dúvida, a receção calorosa que tive na Farmácia Central. Todos os Farmacêuticos, técnicos e assistentes se apresentaram no primeiro dia e, nomeadamente, a Dra. Catarina Abrantes, levou-me a conhecer as instalações.

Ao longo de todo o estágio tive a oportunidade de aprender com todos os que lá trabalham, que sempre demonstraram disponibilidade, ajuda e vontade de ensinar. O estágio foi partilhado com a minha colega e amiga, Maria João Sacras.

##### **3.1.2. Instalações Adequadas ao Trabalho Desenvolvido**

As instalações da Farmácia Central, onde estão localizados os SF-GFM, encontram-se num espaço comum aos Serviços de Aprovisionamento da ARSC, I. P. De modo a facilitar a organização, os produtos farmacêuticos encontram-se distribuídos por várias áreas do armazém, especificamente: gabinete dos serviços farmacêuticos, serviços administrativos, sala de reuniões, câmaras frigoríficas, armazém de injetáveis de grande volume, armazém de medicamentos/farmácia, armazém de inflamatórios e zona de dispositivos médicos.

De realçar que todas as salas de armazenamento de medicamentos têm temperatura controlada abaixo de 25°C, câmaras de armazenamento entre 2 e 8°C e humidade abaixo de 60%, sendo que a temperatura é permanentemente monitorizada, com recurso a sistemas de alerta, a fim de evitar a perda de produtos por exposição a temperaturas desadequadas.

Assim, as instalações são adequadas ao trabalho desenvolvido na ARSC, I. P., na medida em que dão suporte a todas as atividades desenvolvidas neste local e ainda proporcionam todas as condições adequadas para o armazenamento de medicamentos e produtos de saúde.

### **3.1.3. Sistema de Gestão Integrado do Medicamento na ARSC, I. P.**

Na ARSC, I. P., o programa informático utilizado é o Sistema de Gestão Integrado do Medicamento (SGCIM) da *Glintt*. Este programa permite acompanhar o produto desde que chega ao armazém até ao momento que sai para uma determinada UF.

O circuito do medicamento na ARSC, I. P., inicia-se com a receção de medicamentos. As empresas de transporte fazem chegar os medicamentos à entrada da Farmácia Central, uma Assistente Técnica recebe essa mesma medicação e um Assistente Operacional confere e transporta os volumes todos para o interior da farmácia para, posteriormente, serem armazenados. A Assistente Técnica dá, então, entrada dos medicamentos no SGCIM, com respetivo lote e validade. Após análise destes dados, no caso de não haver *stock* do produto ou no caso da sua validade ser inferior à do lote em uso, é imediatamente iniciada a sua utilização. Quando esta situação não se verifica, o produto é devidamente etiquetado e armazenado. Seguidamente, os produtos vão ser dispensados mediante a existência de um pedido mensal ou um pedido extraordinário, previamente aprovado pelo Farmacêutico responsável pelo ACeS. Procede-se ao atendimento, efetuado pelos Técnicos de Farmácia ou pelas Assistentes Operacionais, segue-se a conferência do mesmo e inicia-se o processo informático de saída efetuado pela Assistente Técnica, que vai criar os documentos correspondentes às guias de transporte dos produtos. Todos os pedidos ficam devidamente separados e acondicionados. Se o pedido for mensal, é transportado pela ARSC, I. P. numa rota já definida, e entregue num determinado dia no ACeS. Se for um pedido extraordinário, o(s) motorista(s) de cada ACeS levantam o pedido nas instalações da Farmácia Central.

Todo este sistema permite rastrear lotes, validades, quantidade de produtos enviada, dia e hora de saída. Assim, na possibilidade da ocorrência do desaparecimento de um produto ou quebra da rede de frio durante o transporte, torna-se mais fácil identificar os lotes extraviados e/ou possivelmente danificados. No decurso do estágio pude acompanhar e, mais tarde, realizar o trabalho administrativo de entrada e saída de produtos dos SF-GFM, o que me permitiu ter um contacto mais próximo com o sistema e perceber melhor como se processa o circuito do medicamento na Farmácia Central.

### **3.1.4. Gestão e Organização Interna**

Todos os produtos de saúde armazenados na farmácia da ARSC, I. P., encontram-se devidamente acondicionados e dispostos nas prateleiras da farmácia.

Todos os produtos são comprados segundo a quantidade que se prevê gastar e são dispostos e armazenados conforme a sua validade, sendo os produtos com menor prazo de validade enviados, para as UFs, em primeiro lugar. Além disso, quando um produto se encontra rateado, é necessário ter isso em conta na satisfação de pedidos, pelo que, é importante ajustar a quantidade a enviar, para que não falte produto noutras unidades.

Além disso, há normas e procedimentos internos elaborados pelos Farmacêuticos dos SF-GFM, tendo em conta o Sistema de Gestão e Qualidade, para dar resposta a todos os processos e procedimentos internos, permitindo uniformizar a resposta em qualquer situação.

Todos os documentos, emitidos aquando da satisfação de pedidos, são guardados no sistema informático e em papel, uma vez que os triplicados da guia de transporte, são assinados como comprovativo da entrega dos produtos de saúde.

A gestão e organização interna são fundamentais para que haja um bom funcionamento de todo o circuito do medicamento e, conseqüentemente, da instituição, para além de que possibilitam a existência de uma resposta rápida e adequada a qualquer contratempo.

### **3.2. Pontos Fracos**

#### **3.2.1. Distância aos Utentes, Unidades Funcionais e à Sede da ARSC, I. P.**

As UFs, por conveniência e facilidade de atuação, encontram-se perto dos utentes e, por consequência, longe da Farmácia Central da ARSC, I. P. Apesar de benéfico para os utentes, em termos de logística, denotam-se dificuldades de transporte dos produtos de saúde, o que, por vezes, leva a que seja dispensada uma maior quantidade destes. Isto pode levar a excesso de *stock* disponível nas UFs, aumentando a probabilidade de desperdício por falta de utilização, prazo de validade expirado, etc. A implementação dos Armazéns Avançados (AA) nas UFs vem colmatar estas dificuldades com uma melhor gestão e controlo de todo o processo, como mais adiante será explicado.

A distância à Sede é igualmente uma desvantagem, visto que é necessário haver deslocações dos Farmacêuticos para reuniões e outros assuntos que precisam de ser tratados presencialmente.

Contudo, a distância é combatida de forma bastante eficaz, com chamadas telefónicas, e-mails, reuniões via *Microsoft® Teams* e com visitas aos ACeS, pelos Farmacêuticos responsáveis. Durante os dois meses de estágio, apenas tive a oportunidade de visitar o Centro de Diagnóstico Pneumológico (CDP) de Coimbra, integrante do ACeS Baixo Mondego, com a

Dra. Gisela, responsável por este, onde tive a oportunidade de participar no início da implementação de um AA.

Assim, considero a distância um ponto fraco, visto que, apesar de conhecer de forma teórica, a importância do Farmacêutico no ACeS, na minimização do desperdício e redução dos gastos em medicamentos, considero que a visita que tive não foi suficiente para obter pleno conhecimento prático desse mesmo trabalho, devido ao facto do armazém do CDP ter dimensões bastante reduzidas e conter uma gama de produtos de saúde muito específica, concordante com o seu público-alvo. A visita a outros armazéns farmacêuticos de maior dimensão teria dado uma maior perceção da presença física do Farmacêutico nos ACeS.

### **3.2.2. Dificuldade Pessoal na Adaptação Inicial**

Nos 4 meses que antecederam este estágio, tive a oportunidade de estagiar em Farmácia Comunitária, onde existe um ritmo de trabalho fisicamente mais exigente e com convivência diária com o público. No estágio na ARSC, I. P., apesar de igualmente exigente, grande parte do trabalho é informatizado, sendo a exigência física menor e sem contacto com utentes. Apesar de me terem feito sentir bem-vinda desde o primeiro dia, senti que a mudança rápida de ritmo e a falta de contacto com utentes, dificultaram a minha adaptação inicial, visto que tive que me ajustar a uma função e a uma forma de trabalho completamente diferentes.

## **3.3. Oportunidades**

### **3.3.1. Requisição de Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial**

Os Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial (MSCE) apenas podem ser dispensados pelo Farmacêutico, em casos específicos, de acordo com a legislação e devem obedecer ao preenchimento de formulários próprios.

Os hemoderivados, nomeadamente a imunoglobulina anti-D e antitetânica são exemplos deste tipo de medicamentos. A imunoglobulina anti-D é administrada apenas em situações previsíveis e específicas, descritas na Circular Normativa número 2/DSMIA da DGS<sup>6</sup>, sendo administrada em situações em que a grávida tem um tipo sanguíneo Rh- e há a possibilidade do bebé ser Rh+. A partir da 6<sup>a</sup> semana de gravidez, existe a possibilidade de haver sensibilização por parte das grávidas, ocorrendo produção de anticorpos anti-D por parte destas. Os anticorpos anti-D poderão afetar o bebé, caso este seja Rh+, causando a Doença Hemolítica Perinatal (DHPN), que resulta em morbilidade e mortalidade perinatal. Em Portugal, cerca de 15% das grávidas são Rh-, sendo que, cerca de 2% sensibilizam antes do



parto, enquanto 16% sensibilizam durante o parto<sup>6</sup>. Assim, a administração da imunoglobulina anti-D às 28 semanas de gestação nas grávidas não sensibilizadas, previne o desenvolvimento de DHPN e reduz o risco de imunização para 0,1%. Como tal, dada a previsibilidade da administração, quando esta é necessária, deve ser preenchido o impresso Modelo n.º 1804 da Imprensa Nacional – Casa da Moeda, S. A. (INCM), Via Farmácia, nos quadros A e B (disponibilizado no Anexo I), com a devida justificação e enviado para os SF-GFM da ARSC, I. P. Além das situações referidas, existem outras, mais específicas, indicadas na Circular Normativa<sup>6</sup> já referida, que carecem igualmente de toda a documentação mencionada. No momento do atendimento, é preenchido o quadro C do referido modelo, pelos SF-GFM e, de seguida, é destacada a Via Farmácia, que é armazenada em arquivo e a Via Serviço que é enviada junto à imunoglobulina para a UF correspondente. De salientar que cada impresso é preenchido para uma só grávida e a Imunoglobulina anti-D enviada destina-se exclusivamente a essa mesma grávida. Ao proceder ao atendimento, o nome da grávida, entre outros dados, é colocado num ficheiro *Excel* de modo a detetar se já existe outro pedido, previamente atendido, para a mesma grávida, para evitar duplicações e o envio desnecessário de MSCE. Todos os dados da grávida são sempre verificados com muita atenção e cuidado, tornando-se este num processo minucioso.

A imunoglobulina antitetânica, devido à imprevisibilidade da sua utilização, existe em permanência em todas as UFs, pois pode ser necessário administrá-la em situações de emergência. Por conseguinte, é unicamente enviada em situações de reposição de uma utilização ou perda de validade. O formulário de requisição, igualmente o Modelo n.º 1804 INCM, é enviado para as UF, apenas preenchido no quadro C, pelos SF-GFM, sendo a informação do utente preenchida no momento da administração.

O atendimento de hemoderivados é da responsabilidade da Dra. Marta, sendo que, no decurso do estágio, tive a oportunidade de a acompanhar e participar na dispensa.

Os psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas são outro grupo de MSCE. Estes encontram-se devidamente acondicionados e separados, num armário trancado e apenas acessível a farmacêuticos, de modo a proporcionar segurança durante o seu armazenamento. A requisição deste tipo de medicamentos carece do preenchimento do Anexo X, Modelo n.º 1509 INCM (disponível no Anexo II), sendo que cada UF possui um *stock* previamente definido, o qual, à medida que é gasto, vai sendo contabilizado no quadro principal do Anexo X, até ao momento em que este fica completamente preenchido ou o *stock* se encontra próximo do fim. A folha é, depois, enviada para os SF-GFM, é feita a reposição da quantidade gasta, tendo em conta o *stock* pré-definido para a UF. Juntamente com os medicamentos, é enviado uma

nova folha do Anexo X, apenas preenchido no cabeçalho, com a informação relativa ao medicamento, para que possa ser feito o registo de utilização. Não é possível registar medicamentos diferentes no mesmo Anexo X.

No decorrer do MICF, o uso de imunoglobulinas é um tema pouco abordado, pelo que, o contacto com esta área foi uma excelente oportunidade para alargar conhecimentos e enriquecer enquanto Farmacêutica. Em relação aos psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas, apesar de mais abordados no MICF, senti que havia ainda muito a aprender sobre estes medicamentos. O contacto diário permitiu colmatar as falhas no conhecimento e perceber que, o mais importante enquanto Farmacêutica, é zelar pela segurança destes medicamentos durante o seu armazenamento, manuseamento, dispensa e administração.

### **3.3.2. Implementação de Armazéns Avançados**

Durante o estágio, tive a oportunidade de participar no início da implementação de um AA, numa visita ao CDP. Um AA assemelha-se a uma extensão dos SF-GFM nas várias unidades, no qual se consegue, através do SGCIM, saber, em tempo real, qual o *stock* numa determinada unidade. Este sistema de gestão é efetuado com base em níveis previamente definidos de acordo com as necessidades da UF em questão. Cada enfermeiro local responsável fica encarregue de atualizar o *stock* cada vez que é gasto um determinado produto de saúde do AA. Posteriormente, três dias úteis antes da rota, as Técnicas Administrativas verificam quais os produtos que se encontram abaixo do nível de *stock* estipulado para uma determinada UF e criam uma encomenda nos SF-GFM, em vez de serem as UFs a enviar o pedido mensalmente. Assim, o AA apresenta várias vantagens, pois permite aceder aos lotes, validades e quantidades de cada produto lá existente e, assim, diminuir o desperdício e custos associados, facilita uma possível troca de produtos entre UFs com gastos diferentes e, por fim, ainda facilita a execução do pedido, o que minimiza erros.

Na visita efetuada para implementar o AA, foi realizada a contagem do *stock* existente, para, posteriormente, inserir a informação no SGCIM e atribuir níveis adequados às necessidades. Este processo deu-me oportunidade de participar na implementação de um AA e perceber a importância destes para o uso racional, efetivo e responsável do medicamento.

### **3.3.3. Formação Contínua**

Várias formações decorreram durante o período de estágio, sendo que pude participar em algumas delas, as quais me permitiram ampliar conhecimentos, enquanto Farmacêutica. A formação com tema “Utilização de dados em saúde no apoio à decisão”, organizada pelo

INFARMED, I. P., deu a conhecer várias plataformas de recolha e partilha de dados a nível nacional e internacional, principalmente a nível oncológico. Focou-se na importância de reportar dados científicos, para benefício da ciência, de outros profissionais e de utentes. Algumas das plataformas são: *Clusters of Excellence*, Registo Oncológico Nacional (RON) e *DARWIN EU (Data Analysis and Real World Interrogation Network)*.

Uma outra formação, focada na “Importância da rede de frio na manutenção da eficácia das vacinas” deu-me a oportunidade de rever toda a informação sobre as vacinas do Plano Nacional de Vacinação e outras vacinas, como as vacinas contra a COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*). A parte imprescindível da formação centrou-se na rede de frio e nos problemas que podem advir desta. Sendo as vacinas termossensíveis, qualquer falha no sistema de refrigeração durante o transporte ou armazenamento, poderá provocar a perda de potência, pelo que é necessário existir um manual de procedimentos que garanta a eficácia e segurança destes medicamentos. Durante a formação, pude ainda aprender como funciona o sistema ViGIE®, um sistema de monitorização adquirido para utilização em toda a área de abrangência da ARSC, I. P., nas zonas de ambiente controlado e nos equipamentos de frio<sup>7</sup>. Os sensores da ViGIE®, com recurso à inteligência artificial, permitem monitorizar a temperatura e humidade em tempo real e emitir um alerta sempre que ocorre uma alteração significativa. O alerta é enviado por mensagem e/ou e-mail para o Enfermeiro responsável da UF e também para o Farmacêutico responsável pelo ACeS ao qual pertence. A sua implementação permite uma gestão mais eficiente dos equipamentos, reduz os riscos e evita perdas, o que representa um aumento da segurança para o utente e para a equipa. Durante o estágio tive a oportunidade de contactar com um caso real de quebra de frio num equipamento contendo vacinas, pelo que pude acompanhar de perto o procedimento interno utilizado neste tipo de ocorrências.

#### **3.3.4. Participação em Reuniões**

Durante o estágio na ARSC, I. P., tive a oportunidade de acompanhar o início da vacinação com a segunda dose de reforço contra a COVID-19. Neste âmbito, pude participar em duas reuniões, onde, na primeira, se avaliou a capacidade de vacinação de cada ACeS e ULS, e, na segunda, o ritmo de vacinação de cada ACeS.

Particpei também na reunião dos grupos de Cuidados Paliativos da ARSC, I. P., que consistiu numa partilha de experiências entre profissionais de saúde, demonstrando a capacidade de cooperação e entreatajuda existente na ARSC, I. P.

Mais uma vez, tive a oportunidade de alargar o meu conhecimento em novas áreas.

### **3.3.5. Desenvolvimento de Material de Informação e Documentos dos Serviços Farmacêuticos**

A participação na reunião da CFT, deu-me a oportunidade de participar no desenvolvimento de um Boletim Terapêutico sobre a Diabetes *Mellitus*, a disponibilizar a todos os profissionais de saúde da ARSC, I.P. com a evidência científica disponível mais atualizada, junto com uma primeira análise custo-efetiva das terapêuticas farmacológicas prescritas na ARSC, I. P. Pude ainda participar no desenvolvimento de Fichas Técnicas dos medicamentos constantes do Formulário Interno da ARSC, I. P., na elaboração de um documento sobre erros na medicação e respetivo folheto informativo, na construção de tabelas com interações entre medicamentos de administração intravenosa e, ainda, no levantamento de medicamentos e outros produtos de saúde que possuem prazo de validade mais curto após abertura, comparativamente ao prazo de validade mencionado na embalagem original, com vista à atualização da Norma 15 dos SF-GFM da ARSC, I. P.

### **3.3.6. Participação na Requisição de Vacinas COVID-19**

No decurso do estágio, houve continuamente pessoas a serem vacinadas contra a COVID-19, no entanto, também se iniciou a segunda dose de reforço em idosos com mais de 80 anos e/ou idosos a residir numa Estrutura Residencial Para Pessoas Idosas (ERPI). A Dra. Catarina Coelho, o Ponto Focal da Vacinação COVID-19 da ARSC, I.P., delegou na Dra. Catarina Abrantes a responsabilidade da recolha das necessidades destas vacinas em todos os ACeS e ULS pertencentes à ARSC, I.P., para pedido das mesmas na plataforma dos Serviços de Utilização Comum dos Hospitais® (SUCH®) criada para o efeito, uma atividade que eu tive a oportunidade de desempenhar. Em dias predefinidos, cada ACeS, reunia e enviava via *e-mail*, o número de doses que necessitava para administrar na semana seguinte, em cada UF. Esses dados eram posteriormente inseridos na plataforma SUCH®, que, no dia estabelecido, procedia à entrega das vacinas na UF correspondente. Este trabalho carece de muita atenção, pois, como se trata de vacinas com características muito específicas, nomeadamente em termos de conservação, não pode haver erros que ponham em risco a sua segurança e eficácia.

## **3.4. Ameaças**

### **3.4.1. Contexto Económico e Político no Decurso do Estágio**

As alterações no contexto político português verificadas no final de 2021 acarretaram consequências financeiras, que provocaram um decréscimo nas aquisições efetuadas por organismos que dependem deste como principal fonte monetária. Como tal, a ARSC, I. P., no

momento do estágio não dispunha do *stock* pretendido de medicamentos e dispositivos médicos, como habitualmente. Considero isto uma ameaça, porque, aliado à altura do ano em que decorreu o estágio, fez com que não houvesse oportunidade de observar como se processa um concurso de aquisição de produtos de saúde. Somente foi explicada a parte teórica, que considero insuficiente para perceber todo o processo de aquisição.

### **3.4.2. Ausência Física do Farmacêutico nas Unidade de Saúde**

Os Farmacêuticos desempenham um papel importante não só na gestão, mas em todo o circuito dos produtos de saúde nos ACeS dos quais são responsáveis, pelo que, são o primeiro contato quando surge algum problema ou dúvida. Apesar do telefone e o *e-mail* serem um bom meio de comunicação que, na maioria das vezes, se demonstra suficiente para solucionar problemas, o Farmacêutico continua muito distante do seu ACeS. Com a pandemia instalada, a distância tornou-se maior, pois diminuiu a frequência das visitas. Considero este ponto uma ameaça, pois a presença física do Farmacêutico é essencial para fazer cumprir o uso racional do medicamento, para evitar o desperdício e impedir que haja perdas monetárias, para além de promover a segurança associada ao seu uso.

## **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O estágio em farmácia hospitalar, revelou-se bastante diferente daquilo que eu imaginara. Deu-me uma visão muito diferente da farmácia hospitalar, e uma melhor perceção do papel fundamental que o Farmacêutico desempenha na ARSC, I. P. Esta equipa de Farmacêuticos dinâmica, transmitiu-me o brio, a competência, a responsabilidade e sobretudo o amor pela profissão e pelo trabalho que aqui se desenvolve dia após dia. O empenho de todos foi sempre notório, assim como a vontade de fazer mais e melhor todos os dias.

No decorrer do estágio melhorei as minhas competências enquanto Farmacêutica, adquiri novos conhecimentos e participei em diversas atividades nas quais nunca teria tido oportunidade de participar. Estou mais ciente do papel do Farmacêutico na sociedade e percebi o que no futuro este poderá fazer ainda mais pela saúde e bem-estar dos utentes.

Contudo, notei que muitos Farmacêuticos ainda não têm reconhecido o seu trabalho, por parte de outros profissionais de saúde e, apesar de o Farmacêutico fazer parte de diversas equipas, o seu conhecimento é muitas vezes posto em causa, além de que o respeito para com o este se encontra aquém da posição que este ocupa na sociedade. Aguardo expectante por um futuro que consiga limar estas arestas e que dê o devido valor ao trabalho do Farmacêutico,

porque só desta forma, ele poderá ser integrante de equipas multidisciplinares que atuam em prol dos utentes.

Agradeço a todos que me fizeram sentir bem acolhida desde o início, particularmente à Dra. Catarina Abrantes, por me ter acompanhado do primeiro ao último dia e, à Dra. Marta Paixão, pelos valores de profissionalismo que me transmitiu, mas também pelos momentos de boa disposição ao longo do estágio.

Hoje sei que saio deste estágio com a certeza que evoluí a nível pessoal e profissional, que me tornei uma pessoa melhor, mas principalmente uma melhor Farmacêutica. Cada pessoa com quem tive a oportunidade de me cruzar transmitiu-me um pedacinho do seu conhecimento e, graças a todos, saio mais rica para o futuro que se avizinha.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 44 204 de 2 de Fevereiro de 1962, atual. 1993. [Consult. 8 jun. 2022]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto\\_lei\\_44204-1962.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto_lei_44204-1962.pdf)
2. ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DE SAÚDE DO CENTRO, I. P. - Deliberação n.º 400/2013- Administração Regional de Saúde do Centro, I. P. Deliberação [Em linha], atual. 2013. [Consult. 8 jun. 2022]. Disponível em: <https://www.arscentro.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/6/2021/07/ARS-Centro-Regulamento-Interno.pdf>
3. ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DE SAÚDE DO CENTRO, I. P. - Perfil Regional de Saúde - Região Centro, atual. 2016. [Consult. 8 jun. 2022]. Disponível em: <https://bicsp.min-saude.pt/pt/biufs/Paginas/default.aspx>
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria 164/2012 de 22 de Maio - Estatuto da ARSC, I. P., atual. 2012. [Consult. 8 jun. 2022]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/551992>
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 22/2012 de 30 de Janeiro (Orgânica das Administrações Regionais de Saúde), atual. 2012. [Consult. 8 jun. 2022]. Disponível em: <https://www.arscentro.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/6/2020/05/Lei-Organica-das-ARS.pdf>
6. SAÚDE, Direcção-Geral Da - Circular Normativa N.º: 2/DSMIA - Profilaxia da isoimunização Rh. Femina. ISSN 0100-7254. 27:6 (1999) 497–500.
7. INNOWAVE - ViGIE® [Consult. 12 jun. 2022]. Disponível em: <https://www.vigie-solutions.com>

## 6. Anexos

### Anexo I

Modelo n.º 1804 INCM

Número de série 2958450

VIA FARMÁCIA



MINISTÉRIO  
DA SAÚDE

**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**  
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO  
*(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos\*)*

HOSPITAL \_\_\_\_\_

SERVIÇO \_\_\_\_\_

Médico _____ <i>(Nome legível)</i>	Identificação do doente <i>(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i>	<b>QUADRO A</b>
N.º Mec. ou Vinheta _____		
Assinatura _____		
Data ____/____/____		

*Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.*

**REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA** *(a preencher pelo médico)*

Hemoderivado \_\_\_\_\_ **QUADRO B**  
*(Nome, forma farmacêutica, via de administração)*

Dose/Frequência \_\_\_\_\_ Duração do tratamento \_\_\_\_\_

Diagnóstico/Justificação Clínica \_\_\_\_\_

**REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_** *(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)* **QUADRO C**

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Farmacêutico \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

*(\*) Exceionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

Recebido \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Serviço requisitante *(Assinatura)* \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

**I. Instruções relativas à documentação:**

A requisição, constituída por **2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO)**, é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

**VIA SERVIÇO** – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

**VIA FARMÁCIA** – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. *Exceionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

**II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:**

- Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;
- Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).



## Anexo II

### Anexo X – Modelo n.º 1509 INCM

REQUISICÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/83, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º \_\_\_\_\_

**Anexo X**

Serviços Farmacêuticos  
do

SERVIÇO \_\_\_\_\_  
SALA \_\_\_\_\_

Código

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfemeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
		<i>Total</i>			<i>Total</i>	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto  Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto  Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. legível)  Data ____/____/____ N.º Mec. _____  Recebido por (ass. legível)  Data ____/____/____ N.º Mec. _____
--	--	--

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

# **PARTE III**

---

Monografia

## **“Alterações Mitocondriais Associadas a Experiências Adversas na Infância e a sua Relação com Patologias Mentais na Vida Adulta”**

Sob orientação da Professora Doutora

Catarina dos Reis Vale Gomes

Julho de 2022

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ACEs</b>	<i>Adverse Childhood Experiences</i> (Experiências Adversas na Infância)
<b>ACTH</b>	<i>Adrenocorticotrophic Hormone</i> (Hormona Adrenocorticotrófica)
<b>ATP</b>	Adenosina Trifosfato
<b>ccf-mtADN</b>	<i>circulating cell-free mtADN</i> (ADN mitocondrial circulante livre de células)
<b>COVID-19</b>	<i>Coronavirus Disease 2019</i> (Doença do Coronavírus)
<b>CPCJ</b>	Comissão Nacional De Promoção dos Direitos e Proteção das Crianças e Jovens
<b>CRF</b>	<i>Corticotropin-releasing Factor</i> (Fator libertador de corticotropina)
<b>EAI</b>	Experiências Adversas na Infância
<b>ER</b>	<i>Endoplasmic Reticulum</i> (Retículo Endoplasmático)
<b>GC</b>	Glucocorticoides
<b>GR</b>	<i>Glucocorticoid Receptors</i> (Recetores Glucocorticoides)
<b>GREs</b>	<i>Glucocorticoid Response Elements</i> (Elementos de Resposta aos Glucocorticoides)
<b>HPA</b>	<i>Hypothalamic-pituitary-adrenal</i> (Hipotálamo-hipófise-adrenal)
<b>MAL</b>	<i>Mitochondrial Allostatic Load</i> (Carga Alostática Mitocondrial)
<b>MAO</b>	Monoamina Oxidase
<b>MDV</b>	<i>Mitochondria-derived Vesicles</i> (Vesículas Mitocondriais)
<b>MPT</b>	<i>Mitochondrial Permeability Transition</i> (Permeabilidade Mitocondrial)
<b>MR</b>	<i>Mineralocorticoid Receptors</i> (Recetores Mineralocorticoides)
<b>mtADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico mitocondrial
<b>mtADNcn</b>	<i>mitochondrial DNA copy number</i> (número de cópias de mtADN)
<b>mtDNA</b>	<i>mitochondrial DNA</i>
<b>nADN</b>	<i>Nuclear DNA</i> (ADN nuclear)
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde

<b>OXPHOS</b>	<i>Mitochondrial Oxidative Phosphorylation System</i> (Sistema De Fosforilação Oxidativa Mitocondrial)
<b>PVN</b>	<i>Hypothalamic paraventricular nucleus</i> (Núcleo paraventricular hipotalâmico)
<b>rARN</b>	Ácido ribonucleico ribossômico
<b>ROS</b>	<i>Reactive Oxygen Species</i> (Espécies Reativas de Oxigênio)
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>StAR</b>	<i>steroidogenic acute regulatory protein</i> (Proteína Reguladora Aguda Esteroidogénica)
<b>tARN</b>	Ácido ribonucleico transportador

## RESUMO

O stress desempenha um papel crucial no desenvolvimento de patologias do foro mental. As Experiências Adversas na Infância (EAIs) provocam no organismo alterações decorrentes do stress crónico. Em resposta ao stress, é ativado o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que desencadeia a produção de glucocorticoides (GC). Estas hormonas mediadoras da resposta ao stress ligam-se aos recetores glucocorticoides (GR) no sistema nervoso central, exercendo um *feedback* negativo, que suprime a produção de GC. Como consequência da ativação recorrente deste mecanismo, ocorrem alterações nos GR, que desencadeiam a perda de efetividade, que origina uma desregulação do eixo HPA. A mitocôndria é um organelo intracelular essencial à vida eucariótica, que na presença de stress, ajusta a sua atividade de modo a atender às necessidades energéticas do cérebro. O eixo HPA e a mitocôndria são interdependentes, sendo que os níveis elevados de GC, interagem de forma direta, mediada por GR, no genoma da mitocôndria e na transcrição do ADN mitocondrial (mtADN). No momento do nascimento, o cérebro de uma criança está ainda em desenvolvimento, pelo que, as EAIs moldam a plasticidade neuronal, com efeitos a longo prazo. Contudo, também as EAIs maternas, e o stress durante a gravidez, podem afetar a programação do desenvolvimento neuronal do feto. No entanto, a existência de fatores promotores de resiliência demonstrou contrariar a tendência patológica na idade adulta. Deste modo, é muito importante investir na investigação, para serem implementadas intervenções terapêuticas capazes de minimizar os efeitos das EAIs e do stress nas patologias na idade adulta.

**Palavras-chave:** Stress, Mitocôndria, Eixo HPA, Recetores Glucocorticoides, Experiências Adversas na infância.

## **ABSTRACT**

Stress plays a crucial role in the development of mental disorders. Adverse Childhood Experiences (ACEs) cause chronic stress-related changes in the body. In response to stress, the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis is activated, which triggers the production of glucocorticoids (GC). These hormones mediating stress responses bind to glucocorticoid receptors (GR) in the central nervous system, exerting negative feedback, which suppresses GC production. Because of the recurrent activation of this mechanism, changes in GR occur, triggering a loss of effectiveness, which leads to a downregulation of the HPA axis. Mitochondria are an intracellular organelle essential to eukaryotic life, which, in the presence of stress, adjust their activity to meet the brain's energy needs. The HPA axis and mitochondria are interdependent, with elevated GC levels interacting directly, mediated by GR, in the mitochondria genome and mitochondrial DNA (mtDNA) transcription. At the time of birth, a child's brain is still developing, so ACEs shape neuronal plasticity, with long-term effects. However, maternal ACEs, and stress during pregnancy, can affect fetal neuronal developmental programming. Nevertheless, resilience-promoting factors have been shown to counteract pathological tendencies in adulthood. Thus, it is very important to invest in research to implement therapeutic interventions capable of minimizing the effects of ACEs and stress on pathologies in later life.

**Keywords:** Stress, Mitochondria, HPA Axis, Glucocorticoid Receptors, Adverse Childhood Experiences.

## **I. INTRODUÇÃO - ENQUADRAMENTO PSICO-SOCIAL DOS EFEITOS DO STRESS NA SAÚDE MENTAL DA CRIANÇA**

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a saúde mental como “um estado de bem-estar em que o indivíduo reconhece as suas próprias capacidades, pode lidar com o stress normal da vida, pode trabalhar produtiva e frutuosamente e é capaz de contribuir para a sua comunidade”<sup>1</sup>. A mesma entidade define saúde como “um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não somente ausência de afeções e enfermidades”<sup>2</sup>. Dada a sua importância social e institucional, a saúde mental constitui um pilar de saúde pública<sup>3</sup> que carece de valorização.

O progresso científico dos últimos anos permitiu derrubar o preconceito existente em relação à saúde mental<sup>1</sup>. Doenças que eram negligenciadas por apenas se manifestarem através de sintomas comportamentais e psicológicos, são agora abordadas de acordo com alterações detetáveis a nível cerebral e metabólico. Os estudos epidemiológicos demonstram que a população afetada está a aumentar, situação preocupante para os sistemas de saúde, uma vez que acarreta um elevado peso económico<sup>3</sup>.

Durante a infância e a adolescência decorre um período de desenvolvimento<sup>4</sup> em que o cérebro apresenta elevada plasticidade dependente da experiência<sup>5</sup>. Durante este período, qualquer exposição, principalmente emocional, de carácter positivo ou negativo, pode causar mudanças funcionais e estruturais, definindo o indivíduo como resiliente ou, alternativamente, aumentando a sua vulnerabilidade à doença mental<sup>6</sup>.

As Experiências Adversas na Infância (EAIs) são eventos negativos, de carácter regular, capazes de provocar no organismo alterações decorrentes do stress de elevada intensidade, que se mantêm por longos períodos, impondo o risco de prejudicar permanentemente o desenvolvimento cerebral da criança<sup>7</sup>, em crianças com idade inferior a 18 anos<sup>8</sup>. Todos os anos, as organizações envolvidas na proteção de menores recebem inúmeras denúncias de casos de EAIs. Em Portugal, segundo a Comissão Nacional De Promoção dos Direitos e Proteção das Crianças e Jovens (CPCJ), existiam no total 669 622 casos de proteção de crianças e 41 337 situações de perigo, no ano de 2020<sup>9</sup>.

Para além do impacto na saúde mental, a exposição a EAIs interfere diretamente na prosperidade das crianças<sup>10</sup>, aumenta as disparidades de saúde nas populações marginalizadas<sup>3</sup>, causa um rendimento escolar baixo, aumenta o risco de desemprego na idade adulta e, ainda, diminui o rendimento familiar, igualmente na idade adulta<sup>3</sup>. Outra questão que deve ser tida em conta é o aumento do encargo económico futuro com estas crianças, uma vez que, durante

a sua vida, acedem a serviços de saúde com maior frequência, devido às patologias associadas, sendo este um custo que recai sobre toda a sociedade<sup>11</sup>.

Para perceber qual o impacto do stress desde o nascimento até à idade adulta, foi necessário sistematizar as fontes de stress durante o crescimento. *Felitti* e colaboradores<sup>8</sup>, organizaram estas experiências em 3 grupos, subdivididos em 10 categorias, como esquematizado na Figura 1.



**Figura 1** – Sistematização das causas de stress. As causas de stress podem ser divididas em três grupos principais, nomeadamente, Abuso, Negligência e Instabilidade Doméstica. (Adaptado de <sup>8</sup>)

No organismo, o stress associado a EAIs, ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), provocando a libertação de substâncias mediadoras de stress, das quais se salientam os Glucocorticoides (GC). A libertação dos GC aumenta a produção de energia a nível da mitocôndria, sendo extremamente importante face à exigência energética das células cerebrais, despoletada pelo stress. A ativação excessiva do eixo HPA, conseqüente desregulação, a exposição a elevados níveis de GC e o esgotamento da mitocôndria na produção de energia, desencadeiam mudanças fisiológicas que alteram a resposta ao stress na infância e implicam um risco acrescido de doenças mentais na idade adulta. Deste modo, a comunidade médico-científica tem-se focado cada vez mais no estudo da mitocôndria, como parte importante no processo fisiopatológico de doenças mentais desencadeadas pelo stress.

Assim, este trabalho foca-se nos mecanismos ativados durante a resposta ao stress e na interligação que existe entre os mesmos, capaz de despoletar alterações e adaptações fisiológicas pré-natais, na infância e na adolescência, que estão na origem de doenças mentais na idade adulta.



## **2. STRESS - MEDIADORES MOLECULARES DA RESPOSTA AO STRESS E O SEU IMPACTO NA SAÚDE MENTAL**

O stress interfere no desenvolvimento humano mesmo antes da concepção, pois o stress experienciado pela mãe pode influenciar a descendência. Como tal, é imperativo perceber o que é o stress, como se materializa sob o ponto de vista biológico, e qual a resposta do organismo perante a percepção deste.

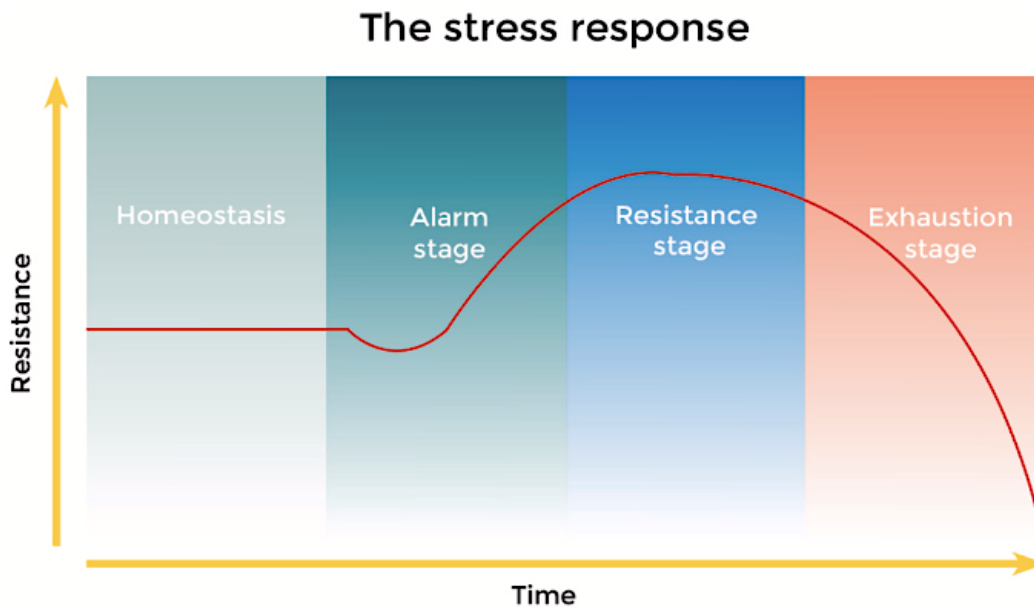
O stress pode ser percebido pelo indivíduo e pelos que o rodeiam, através da alteração de comportamento, como a agitação, bem como através da elevação do ritmo cardíaco e da pressão arterial sistólica e diastólica<sup>7</sup>. Quando é crónico, pode manifestar-se por cansaço generalizado, fadiga, dores musculares e de outra natureza e alterações do trânsito intestinal<sup>7</sup>. No entanto, a nível fisiológico, ocorrem muitas alterações que apenas são acessíveis quando investigadas.

O conceito de stress, define-se como uma “resposta fisiológica” do organismo a “ameaças à homeostasia, ou seja, ao equilíbrio dinâmico que permite manter o meio interno” no intervalo de parâmetros considerados normais<sup>12</sup>. Este pode ser causado por situações diárias que ocorrem de forma natural no decurso da vida – stress agudo – ou situações que ocorrem a longo prazo – stress crónico – levando a problemas de saúde mental<sup>13</sup>. O stress agudo pode ocorrer no contexto da morte de um familiar, situação de medo, acidente de viação, entre outros, em que existe uma exposição momentânea ao stress que, apesar de ser uma experiência marcante, tem efeitos que podem ser controlados, recorrendo a apoio social e psicológico<sup>14</sup>. O stress crónico, também definido por stress tóxico, caracteriza-se pelo seu carácter prolongado, grave e repetitivo<sup>3</sup>, pode ocorrer em qualquer altura da vida, no entanto, quando é vivenciado na infância, por exposição a EAIs, atua como fator inicial de todas as alterações fisiológicas que ocorrem no organismo da criança e culminam em resultados negativos no seu desenvolvimento neuronal, comportamental e psicológico<sup>15</sup>.

Perante o stress, alguns processos que visam reestabelecer o seu estado saudável, homeostase, são ativados no organismo.

### **2.1. Sistema de Resposta ao Stress – Da Homeostase à Alostase**

A resposta ao stress, de forma geral, tal como ilustra a Figura 2, envolve um processo interno que compreende 3 fases. Na primeira, fase de alerta, ocorre uma interrupção do equilíbrio homeostático e são ativados um conjunto de mecanismos que visam contrariar esta



**Figura 2** – Fases da resposta fisiológica ao stress. A resposta ao stress desenvolve-se em três fases principais e, ao longo do tempo, a capacidade de resistência, após um aumento inicial, decresce continuamente a partir da fase de exaustão. (Adaptado de <sup>3</sup>)

ocorrência, desenvolvendo-se uma resposta dinâmica através da ativação do sistema Nervoso Central (SNC)<sup>3;15</sup>. Na segunda, fase de resistência, ocorrem respostas fisiológicas e comportamentais, com o intuito de recuperar a homeostase perdida, através do eixo HPA e dos mediadores de stress libertados pelo mesmo, como se explica adiante. Por fim, na fase de exaustão, considerada a mais crítica, a resposta considerada adaptativa, passa a ter um carácter crónico, levando ao esgotamento do sistema<sup>4</sup> devido à exigência energética que a adaptabilidade acarreta. Nesta última fase, os sistemas fisiológicos perdem a capacidade de restaurar o normal funcionamento do organismo, o que está na origem de disfunções diversas<sup>3</sup>. Todo o processo adaptativo e dinâmico que o organismo sofre para lidar com o stress, está na origem da desregulação de outras vias biológicas, que afetam diversos outros sistemas, como por exemplo o sistema cardiovascular e o sistema imunitário. A esse processo dá-se o nome de alostase. Este conceito, apresentado por *McEwen* e *Stellar*, em 1993, estabelece que a estabilidade é conseguida através da mudança<sup>7</sup>, com objetivo de manter todos os sistemas do corpo humano funcionais, de forma a possibilitar a sobrevivência, enquanto a homeostase não é reestabelecida<sup>14;16;17</sup>. Estes mecanismos, segundo *Picard et al.*, que, por um lado, visam manter o organismo saudável, estão na génese de patologias associadas ao stress<sup>16</sup>. O termo carga alostática traduz o efeito causado pela acumulação de fatores de stress, que podem estar na origem de disfunção mitocondrial. Quanto maior a carga alostática, maior é o stress crónico vivenciado pelo indivíduo<sup>16</sup>.

A exposição a EAIs e, conseqüentemente, stress crónico, perturbam a maturação dos sistemas alostáticos, fazendo com que a resposta desencadeada em situações de stress seja insuficiente, tardia e pouco dinâmica, aumentando a predisposição a patologias e distúrbios psiquiátricos<sup>7</sup>. Ademais, *Finlay* e colaboradores referem também que a carga alostática pode variar consoante o tipo de adversidade experienciada pela criança e tende a aumentar com o aumento do número de EAIs vividos, sendo uma ferramenta fundamental na compreensão de morbidade e mortalidade ao longo da vida destas crianças<sup>7;18</sup>. *Pervanidou et al.*, referiram que cerca de dois terços dos jovens passam por eventos de exposição ao stress, potencialmente traumáticos em idade inferior a 17 anos, sendo que 5% dos jovens apresenta critérios de inclusão em Stress Pós-Traumático devido a essas mesmas experiências negativas de stress na infância<sup>19</sup>.

### **2.1.1. Ativação do Eixo HPA e Produção de Glucocorticoides – Resposta Adaptativa ao Stress**

O sistema de resposta ao stress é descrito como “complexo, de múltiplos níveis e largamente dependente da regulação por *feedback*”<sup>4</sup> e permite manter a estabilidade fisiológica no decurso da resposta ao estímulo causador de stress<sup>4;20</sup>.

A resposta ao stress envolve mecanismos centrais e periféricos, nomeadamente o SNC na sua ligação à glândula adrenal (ou suprarrenal) - eixo HPA<sup>19</sup>. Na presença de um estímulo causador de stress, a resposta imediata desencadeada no organismo inicia-se com alterações centrais que provocam a estimulação das glândulas suprarrenais a produzir catecolaminas, nomeadamente adrenalina, que desencadeiam alterações fisiológicas imediatas, como aumento da frequência cardíaca, aumento da pressão arterial, broncodilatação e vasodilatação muscular<sup>3;20</sup>. O hipotálamo segrega o fator de libertação de corticotropina, (*corticotropin-releasing factor*, CRF) a nível do núcleo paraventricular hipotalâmico (*Hypothalamic paraventricular nucleus*, PVN), que estimula a hipófise a secretar a hormona adrenocorticotrópica (*Adrenocorticotropic Hormone*, ACTH), depois libertada na circulação sanguínea<sup>21;22;23</sup>. Esta hormona atua a nível da glândula adrenal (no córtex adrenal) e ativa a produção de GC, mais concretamente, de cortisol<sup>5;22;24</sup>. Os GC, através da corrente sanguínea, podem chegar a todos os tecidos e órgãos, incluindo o cérebro<sup>25</sup>, onde se ligam a Recetores Glucocorticoides (GR) e Recetores Mineralocorticoides (MR). A nível central, este processo está implicado num mecanismo de *feedback* negativo, que inativa a produção de ACTH e CRF, e culmina com a cessação da produção GC e redução da resposta ao stress<sup>5;21;23;24;26</sup>. O mecanismo de *feedback* negativo é essencial para o normal funcionamento do eixo HPA e para

uma resposta adequada ao stress, uma vez que protege o organismo de danos causados por elevados níveis de GC em circulação por longos períodos de tempo<sup>23;27</sup>.

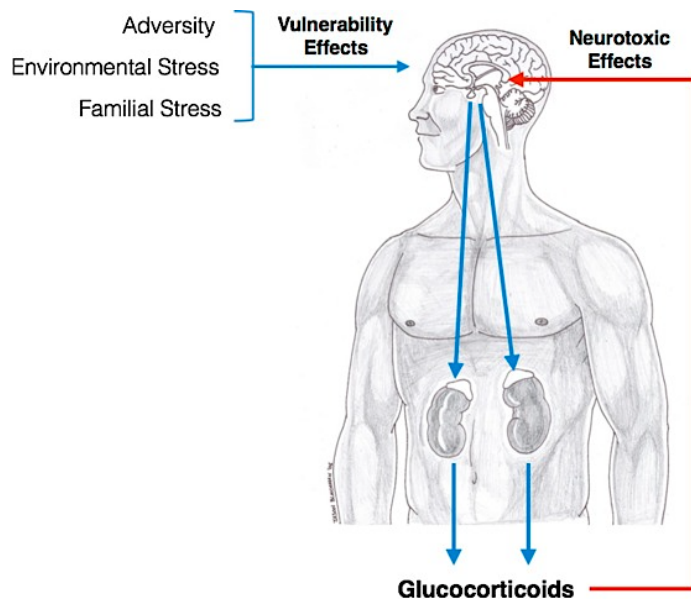
Os recetores GR têm baixa afinidade para o cortisol, pelo que apenas se encontram extensivamente ocupados no pico circadiano ou após uma resposta ao stress, quando os níveis de GC estão persistentemente elevados, o que indica que estes estão envolvidos na regulação dos GC, principalmente quando ocorre exposição ao stress<sup>21;26;28;29</sup>.

Apesar de terem uma expressão muito elevada nas regiões límbico-corticais, os GR e MR podem ser encontrados em praticamente todos os tecidos<sup>29</sup>, no citoplasma, na membrana ou ainda na mitocôndria, desempenhando funções diferentes. O efeito mais estudado destes recetores centra-se na ativação ou repressão da transcrição de genes após translocação nuclear<sup>30</sup>. Quando ativados pelos GC, os GR, que se encontram no citoplasma das células, são translocados para o núcleo, onde atuam como fatores de transcrição, através da ligação a sequências específicas de ADN ou da interação com outros fatores de transcrição, regulando de forma positiva ou negativa a expressão de genes<sup>25;27;30</sup>. Na mitocôndria, os GR desempenham uma função semelhante, atuando no mtADN, como será abordado detalhadamente neste trabalho.

Uma criança que sofre EAIs irá vivenciar no início de vida, um stress de carácter crónico, que irá ativar continuamente o eixo HPA, que leva à produção de CRF em quantidades acima do normal e, conseqüentemente, aumenta a produção de cortisol, que ativa constantemente o *feedback* negativo<sup>19;20</sup>. Esta ativação constante causa alterações nos GR, na sua translocação nuclear ao nível do hipocampo e na sua dessensibilização (“resistência aos GC”), motivada pela diminuição do número de GR<sup>20;26;27;30;31</sup>. Esta desregulação dos GR afeta o mecanismo de *feedback* negativo, provocando um aumento da exposição a GC, que pode levar ao aparecimento de lesões no hipocampo, nomeadamente a diminuição do tamanho da matéria branca hipocampal esquerda, uma estrutura essencial para a contenção do eixo HPA<sup>20;21;31</sup>.

Lupien *et al.*, referem no seu trabalho “Hipótese da Neurotoxicidade”, que a exposição prolongada a GC exerce um efeito prejudicial na regulação do eixo HPA, que influencia a consolidação da memória. Na Figura 3 observa-se a linha azul, que representa a vulnerabilidade associada à ativação do eixo HPA, de acordo com a resposta ao stress ao longo da vida e a linha vermelha, que representa o efeito neurotóxico dos GC nas estruturas cerebrais. A interação entre a vulnerabilidade e a toxicidade ao longo do desenvolvimento, determina as modificações e os resultados fisiológicos e patológicos que advêm da resposta ao stress<sup>32</sup>. Para corroborar esta hipótese, foi desenvolvido um estudo em adultos, em que se monitorizaram

os níveis de cortisol a cada hora, durante 24h. Verificou-se que um dos grupos, que apresentou um aumento gradual de cortisol até níveis considerados altos no final do estudo, evidenciou problemas na memória e um volume hipocampal mais baixo. Contudo, outro estudo citado pelo mesmo autor, descreve que não houve alterações no volume do hipocampo. Alguns autores afirmam que poderá existir uma predisposição genética que influencie quer o aumento exacerbado de GC, quer a redução



**Figura 3** – “Hipótese da Neurotoxicidade”. A linha azul representa a vulnerabilidade oriunda da ativação do eixo HPA em resposta a EAIs. A linha vermelha representa a neurotoxicidade que advém do efeito neurotóxico dos GC no cérebro. (Adaptado de <sup>32</sup>)

do volume hipocampal<sup>32</sup>. Para além do hipercortisolismo, pode ocorrer o inverso do que foi descrito, isto é, situações em que o stress crónico pode causar hipoativação do eixo HPA, que se traduz numa resposta lenta e pouco eficaz na produção de GC. Estas alterações dependem da informação genética do indivíduo e da capacidade de adaptação do organismo, permitindo inferir que existem diferentes padrões de resposta, que poderão originar diferentes padrões de doença<sup>19</sup>.

De modo a perceber os efeitos dos GC na mitocôndria, é necessário compreender a mitocôndria, o seu papel na resposta ao stress e a interação com os GR.

### 3. MITOCÔNDRIA - MEDIADOR NA RESPOSTA AO STRESS

A mitocôndria é um organelo intracelular essencial à vida eucariótica<sup>33</sup>, pois é o principal responsável pela produção de energia<sup>34</sup>, sob a forma de ATP (adenosina trifosfato) segundo as necessidades da célula<sup>35</sup>. A mitocôndria possui o seu próprio genoma, mtADN (ácido desoxirribonucleico mitocondrial), constituído por 37 genes que codificam: 2 rARNs (ácido ribonucleico ribossómico), 22 tARNs (ácido ribonucleico transportador) e 13 proteínas. Apresenta ainda 2 promotores transcricionais, um para cada uma das cadeias de mtADN<sup>14;16;36</sup>. O mtADN é circular, possui cadeia dupla e a sua replicação não está dependente do genoma da célula à qual a mitocôndria pertence<sup>14;20;33;37</sup>.

Além da produção de energia, as mitocôndrias desempenham papéis críticos a nível da epigenética, inflamação, síntese hormonal<sup>14</sup>, sinalização intracelular, biossíntese de lípidos e ácidos nucleicos, produção de espécies reativas de oxigénio (*Reactive Oxygen Species*, ROS) e homeostase do cálcio<sup>31</sup>. Deste modo, a mitocôndria atua como alvo, mas também como mediador da resposta ao stress<sup>14</sup>, demonstrando ser um organelo resiliente e adaptável, envolvido no retorno à homeostase<sup>33;38</sup>.

No âmbito deste trabalho de pesquisa, salienta-se o papel da mitocôndria como organelo constituinte das células neuronais, em que regula a função cerebral, uma vez que pode modular a plasticidade neuronal, mediante a exposição ao stress, tendo a sua disfunção, implicações psiquiátricas<sup>14</sup>.

### **3.1. Ajuste da Função Mitocondrial na Presença de Stress**

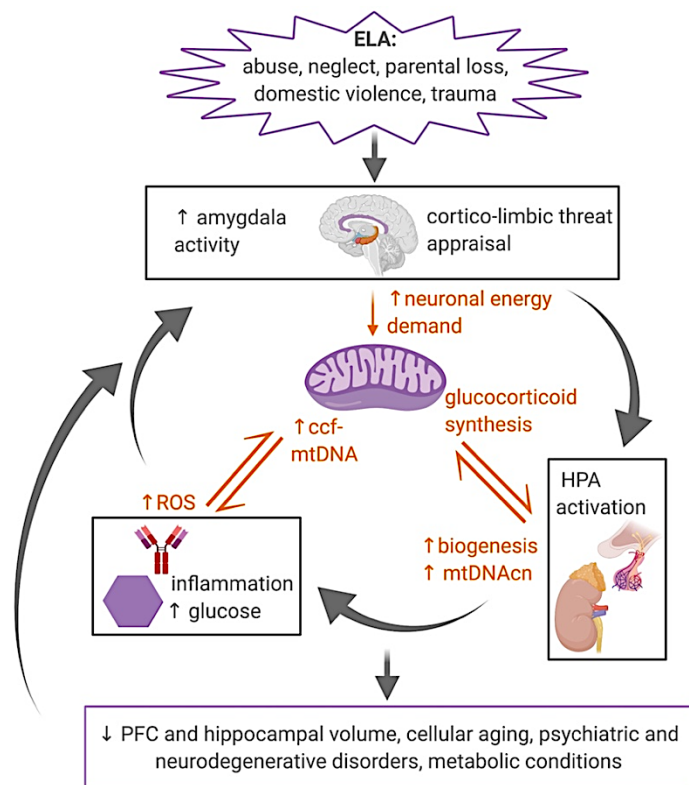
O cérebro constitui apenas 2% do peso do corpo, mas é responsável pelo consumo de 20% do oxigénio inalado<sup>6</sup>, o que pressupõe uma necessidade elevada de energia, e um elevado número de mitocôndrias<sup>14</sup>. Os neurónios consomem cerca de 80% da energia disponibilizada ao cérebro, o que corresponde, em repouso, a 4,7 mil milhões de moléculas de ATP em cada segundo, sendo que cada região cerebral e cada tipo de célula apresenta um consumo de energia diferente, estando a sinapse associada a um maior gasto energético<sup>6;37;39</sup>. Uma disfunção mitocondrial poderá implicar um declínio nos processos cerebrais, pelo que este organelo ocupa um papel crucial na função cerebral<sup>14</sup>.

Em situações de stress, o cérebro necessita de maior quantidade de energia e, para atender a essa exigência energética, o SNC ativa vias de sinalização e sistemas endócrinos e imunitários, aos quais a mitocôndria responde, ajustando a sua atividade<sup>5</sup>. Desta ativação decorre uma mudança fisiológica, que mobiliza ácidos gordos livres e reservas de gordura, com intuito de aumentar os níveis de glucose e lípidos na corrente sanguínea, de modo a disponibilizar mais substrato para a produção de energia pela mitocôndria, uma vez que os neurónios dependem inteiramente da corrente sanguínea para obter energia, visto que não realizam gluconeogénese, sendo esta a sua única fonte de nutrientes. Os ácidos gordos e glucose, na presença de oxigénio vão ser metabolizados pela mitocôndria<sup>6;39;40</sup>, dando origem a cerca de 90% da produção de energia a nível celular<sup>6</sup>. Como consequência, a mitocôndria sofre mudanças morfológicas e funcionais, através da alteração dinâmica entre a fusão e fissão, aumentando a sua capacidade de produzir energia de forma rápida em resposta ao fornecimento da energia requerida<sup>6;14</sup>.

O eixo HPA e a mitocôndria estão interligados na resposta ao stress, como se observa na Figura 4<sup>5</sup>. Em situações de stress crónico, em que o eixo HPA se encontra desregulado, os níveis de GC encontram-se anormalmente elevados, promovendo a diminuição da função mitocondrial, através de alterações no potencial de membrana e da diminuição da atividade enzimática da cadeia respiratória, tornando mais elevado o risco de fragmentação mitocondrial.

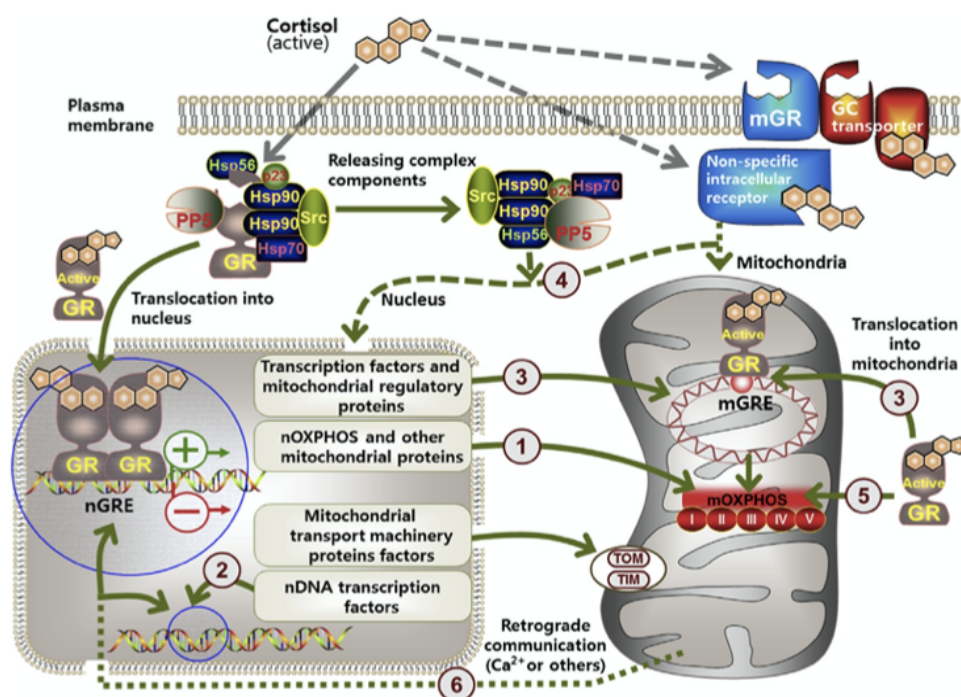
Simultaneamente, pode ocorrer uma interferência na rede comunicante de mitocôndrias, que pode levar à perda de comunicação

entre os vários organelos. Durante este processo, há um aumento da produção de ROS e, conseqüentemente, um aumento de mutações no mtADN, levando a uma diminuição da capacidade de produção de energia<sup>5;14;37</sup>. Os elevados níveis de GC controlam o genoma da mitocôndria, que está equipada com GR, por interação com sequências mitocondriais semelhantes a elementos de resposta aos glucocorticoides (*Glucocorticoid Response Elements*, GREs)<sup>22;26</sup>. A interação entre GR e GREs mitocondriais confirma que os GC atuam diretamente na transcrição do mtADN<sup>22;26;41</sup>. Além disso, os GC podem também intervir de forma indireta, através de ações rápidas não genómicas, de interação com GR citoplasmáticos ou GR que se encontram na membrana<sup>26;41</sup>. A translocação mitocondrial de GR está associada a alterações na transcrição do sistema de fosforilação oxidativa mitocondrial (*Mitochondrial Oxidative Phosphorylation*, OXPHOS), pelo que influencia a função mitocondrial<sup>26</sup>. Estes efeitos dos GC na mitocôndria estão dependentes do tempo de exposição e dos níveis de GC circulantes<sup>26</sup>. As possíveis funções mitocondriais desempenhadas pelos GR são ilustradas na Figura 5<sup>41</sup>: 1) controlo transcricional de proteínas mitocondriais através de ADN nuclear (nADN) - GR é ativado por ligação a GC, ocorre translocação destes para o núcleo, onde



**Figura 4** – A mitocôndria desempenha um papel central na resposta ao stress. EAls ativam respostas ao stress, através do eixo HPA e de alterações metabólicas. Estas alterações exacerbam as alterações já existentes, criando um ciclo de progressão da disfunção, que culmina no aparecimento de patologias mentais. (Adaptado de <sup>5</sup>)

alteram a expressão dos genes nucleares que codificam proteínas mitocondriais; 2) controlo transcrricional de fatores de transcrição codificados a nível nuclear, que afetam as proteínas mitocondriais codificadas por nADN - GR tem influência na expressão de fatores de transcrição que atuam no controlo de proteínas mitocondriais codificadas com nADN; 3) controlo transcrricional de proteínas mitocondriais codificadas por mtADN - GR, liga-se a GC e após a ligação, ocorre translocação para a mitocôndria, onde regula a expressão de genes mitocondriais através de GREs mitocondriais, exercendo uma ação direta no mtADN, mais rápida que a das proteínas reguladoras codificadas com mtADN; 4) ativação de proteínas de sinalização citoplasmática, por recetores de membrana plasmática ou recetores citoplasmáticos esteroides que afetam as mitocôndrias - GR e um transportador de GC na



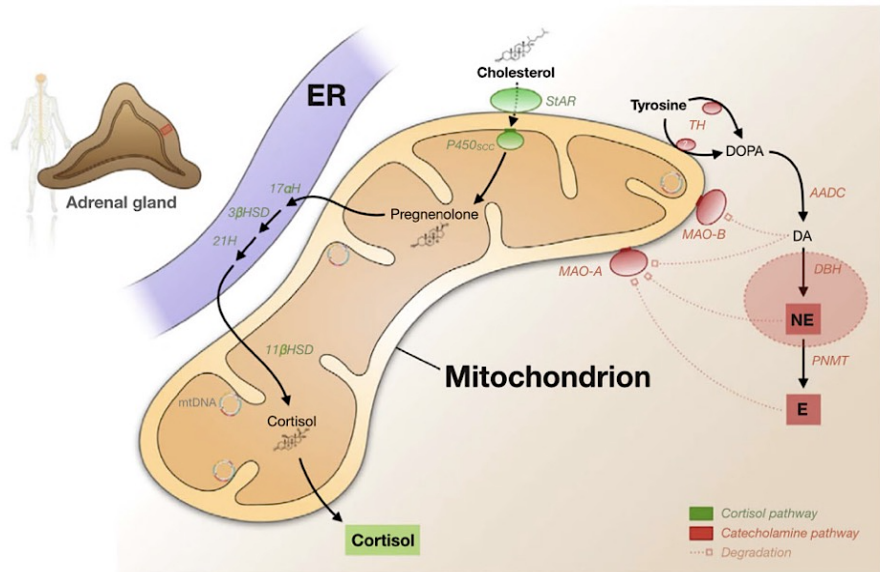
**Figura 5** – Possíveis funções mitocondriais desempenhadas pelos GR. 1) controlo transcrricional de proteínas mitocondriais através de nADN; 2) controlo transcrricional de fatores de transcrição codificados a nível nuclear, que afetam as proteínas mitocondriais codificadas por nADN; 3) controlo transcrricional de proteínas mitocondriais codificadas por mtADN; 4) ativação de proteínas de sinalização citoplasmática, por recetores de membrana plasmática ou recetores citoplasmáticos esteroides que afetam as mitocôndrias; 5) efeitos não genómicos de GR ou GC ligados à membrana mitocondrial através de recetores mitocondriais e interação destes recetores com locais de ligação no genoma mitocondrial; 6) regulação da expressão de genes nucleares. (Adaptado de <sup>41</sup>)

membrana plasmática dão início à sinalização citoplasmática, atuando na mitocôndria e no núcleo, promovendo a atividade não genómica; 5) efeitos não genómicos de GR ou GC ligados à membrana mitocondrial através de recetores mitocondriais e interação destes recetores com locais de ligação ao genoma mitocondrial - GR pode afetar a fosforilação oxidativa de forma direta ou indireta através da sinalização celular mitocondrial; 6) regulação da expressão



de genes nucleares - produtos mitocondriais ou outros mensageiros celulares, oriundos das mitocôndrias, conseguem regular a expressão de genes afetando as funções mitocondriais<sup>41</sup>.

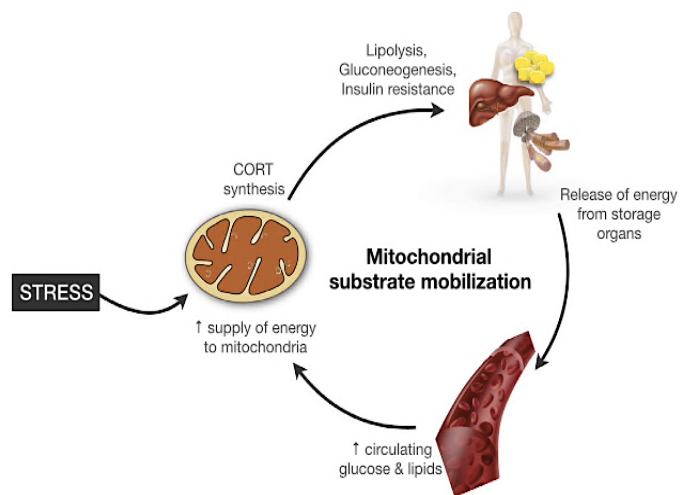
Por outro lado, para além de responderem a GC, as mitocôndrias estão também envolvidas na sua produção. A síntese de GC ocorre na zona fasciculada do córtex adrenal, como ilustra a Figura 6. O colesterol atravessa a membrana mitocondrial através



**Figura 7 – Esteroidogénese.** A génese de hormonas esteroides, como os GC, ocorre nas mitocôndrias do córtex adrenal, em resposta ao aumento de ACTH, que ativa a importação de colesterol pela StAR, sendo este o passo limitante na importação de colesterol. (Adaptado de <sup>42</sup>)

da proteína reguladora aguda esteroidogénica (*steroidogenic acute regulatory protein, StAR*), ativada devido à produção de ACTH<sup>42</sup>. Posteriormente, o colesterol sofre clivagem da cadeia lateral pelo P450<sub>scc</sub>, originando a pregnenolona<sup>42</sup>. A seguir, sofre três reações enzimáticas no retículo endoplasmático (ER), seguidas da reação com 11-β-hydroxylase, que culmina na síntese de cortisol<sup>122;42</sup>.

Finalmente, como se ilustra na Figura 7, a mitocôndria também interfere no controlo do comportamento alimentar, através da monitorização de substratos metabólicos, sendo que, a função da mitocôndria se adequa ao tipo de tecido em que está inserida<sup>42</sup>. Em síntese, a mitocôndria responde ao stress, essencialmente com: 1) produção aumentada de ATP necessário para “alimentar” células em períodos de maior necessidade de energia; 2) produção de hormonas do stress,



**Figura 6 – Modelo centrado na mobilização de substrato pela mitocôndria.** No córtex adrenal, as mitocôndrias são a fonte de GC, mas noutros tecidos recebem o aumento dos substratos causado pelo aumento de GC e, através da fosforilação oxidativa, sintetizam ATP. (Adaptado de <sup>42</sup>)

nomeadamente GC, como o cortisol, que garante a mobilização de substratos essenciais para a produção de energia, em circulação; 3) monitorização de substratos metabólicos para gestão de comportamento de ingestão de alimentos<sup>42</sup>.

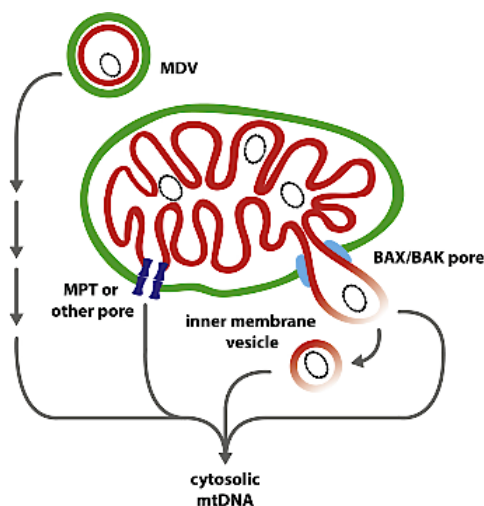
De notar que, devido às suas características, a mitocôndria envia sinais sobre o seu estado funcional a outras partes da célula e a outras células, o que é particularmente importante em situações de stress. A exposição ao stress provoca a libertação de metabolitos, moléculas de sinalização, que indicam a capacidade mitocondrial, tais como as ROS e mtADN<sup>14</sup>.

O aumento dos níveis de GC associado ao stress crónico, provoca no organismo uma necessidade acrescida de produzir energia, como referido anteriormente. Durante a produção de energia por fosforilação oxidativa mitocondrial, as mitocôndrias produzem também subprodutos, nomeadamente radicais livres, como as ROS<sup>14;43</sup>. Por outro lado, como os mecanismos de produção de energia são continuamente utilizados, ocorre uma sobrecarga e desgaste nas mitocôndrias, provocando um desequilíbrio na estabilidade da oxidação e amplificando a formação de ROS<sup>42</sup>. A produção de ROS ocorre principalmente nos complexos I e III da cadeia de produção de ATP, no entanto, as ROS podem também ser produzidas por proteínas mitocondriais, como a monoamina oxidase (MAO)<sup>44</sup>. Apesar de possuírem alguns efeitos favoráveis, as ROS produzidas em níveis superiores aos normais, como em situações de stress prolongado, podem causar danos em lípidos e proteínas, prejudicando a função bioenergética da mitocôndria, bem como o mtADN, causando a inativação do promotor e a desregulação da expressão de genes. Este conjunto de efeitos pode gerar a morte de células neuronais, a destruição de tecidos e ainda a estimulação processos patológicos, a nível local e sistémico<sup>14;39;45;46</sup>. As disfunções mitocondriais resultantes de elevados níveis de stress, são responsáveis pelo aparecimento de ROS no citoplasma que pode culminar numa situação de stress oxidativo e morte celular<sup>46</sup>.

O mtADN, pode também desempenhar a função de molécula de sinalização mitocondrial, fornecendo informações sobre o estado funcional das mitocôndrias. O número de cópias de mtADN (mtADNcn) por célula não é constante em todos os tecidos, e varia de indivíduo para indivíduo, é comumente utilizado para avaliar a capacidade bioenergética mitocondrial. Uma alteração no mtADNcn pode indicar disfunção mitocondrial resultante de exposição prolongada ao stress<sup>3;5;34</sup>. A disfunção mitocondrial caracteriza-se por alterações dinâmicas na morfologia e funcionamento da mitocôndria, variando entre fissão ou fusão mitocondrial, e erros no mecanismo que controla a qualidade das mitocôndrias, fazendo com que, entre outras coisas, não sejam eliminadas e se acumulem, dando origem à produção de ROS<sup>3</sup>. O mtADN é mais suscetível a danos provocados por ROS do que o genoma celular, que se

encontra protegido pelo núcleo da célula. Além disso, os mecanismos de reparação do mtADN são insuficientes para os danos<sup>33;37</sup>. Em situações de stress tóxico, quando ocorre disfunção mitocondrial, há um aumento da replicação mitocondrial, que propicia ao aparecimento e acumulação de mutações no mtADN<sup>3;36</sup>.

O ccf-mtADN (*circulating cell-free mtADN*), é um mtADN que circula livremente na corrente sanguínea, responsável por desencadear processos inflamatórios, que contribuem para o aumento da produção de ROS e aumento da produção de GC já exacerbada<sup>16</sup>. Apesar do mecanismo não se encontrar bem definido, *Bader et al.* consideram que a libertação de mtADN para fora da mitocôndria pode ocorrer de 3 formas distintas, como ilustra a figura 8: 1) através de poros na membrana, BAX/BAK seguido de formação de vesículas de membrana interna; 2) permeabilidade mitocondrial através de poros, sem formação de vesículas (*Mitochondria-derived Vesicles*, MPT); 3) vesículas mitocondriais com membrana interna e externa mitocondrial (*Mitochondrial Permeability Transition*, MDV)<sup>47</sup>. Como é libertado para a corrente sanguínea, devido à proveniência bacteriana da mitocôndria, o ccf-mtADN, é reconhecido como uma ameaça pelo sistema imunitário, que desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica, aumentando a produção de ROS<sup>16;47</sup>.



**Figura 8** – Possíveis mecanismos para a saída de mtADN da mitocôndria. (Adaptado de <sup>47</sup>)

Através da avaliação de mtADN na saliva e na corrente sanguínea, é possível determinar se o indivíduo sofreu de stress recente<sup>16</sup>. O impacto da EAI pode ser avaliado através do mtADNcn que, em casos de stress, se encontra elevado. Devido ao stress, os GC ligam-se aos GR, que seguidamente se ligam de forma direta ao mtADN, estimulando a replicação deste, o que intensifica a expressão de genes nucleares implicados na regulação do mtADNcn e aumenta a expressão de genes cuja função é regular a expressão de mtADNcn<sup>3;39</sup>. Contrariamente, quando ocorre “resistência aos GC”, referida anteriormente, esta pode impedir a biogénese mitocondrial, diminuindo o mtADNcn<sup>3</sup>.

Mutações no mtADN, segundo *Picard et al.*, são distintas em cada animal estudado e, como tal, dão origem a respostas ao stress diferentes entre si, algumas contraditórias, demonstrando que a mitocôndria modula o stress de forma independente quando comparada entre diferentes organismos<sup>36;42</sup>. Estas alterações a nível mitocondrial foram comprovadas com alguns estudos em animais. A separação materna induzida como simulação de EAI, em roedores, após o

nascimento, deu origem ao aparecimento de ROS em excesso nos animais, já em fase adulta, à diminuição da produção de ATP, bem como ao decréscimo dos níveis de antioxidantes presentes no hipocampo, o que demonstra a presença de disfunção mitocondrial nestes animais<sup>5</sup>. Estudos citados por *Daniels et al.*, desenvolvidos em modelos animais, demonstram que a exposição ao stress desenvolve mutações no mtADN, mas também degradação do funcionamento do hipocampo, hipotálamo e córtex cerebral, da mesma forma que leva ao aparecimento de comportamentos típicos de Ansiedade e Depressão nos animais. Num outro estudo mencionado pelos mesmos autores, foi verificado que o stress induzido causou modificações nas proteínas mitocondriais, assim como no funcionamento das sinapses hipocampais, em modelos de roedores, sugerindo que a mitocôndria desempenha um papel central na manutenção da integridade sináptica e neuronal, comprovando o seu envolvimento no aparecimento de doenças associadas ao stress<sup>14</sup>.

### **3.2. Influência da Mitocôndria na Alostase e Carga Alostática**

As mitocôndrias contribuem para o aumento da carga alostática. Embora exista uma adaptação deste organelo ao stress que enfrenta, quando este é excessivo, acaba por danificar o mtADN, provocando alterações na capacidade de produção de energia da mitocôndria, levando à desregulação génica e ao aumento da produção de ROS<sup>16</sup>.

A carga alostática inerente a todas as alterações ocorridas na mitocôndria em resposta ao stress denomina-se carga alostática mitocondrial (*Mitochondrial Allostatic Load, MAL*)<sup>16</sup>. A MAL é estimada com recurso à avaliação da função mitocondrial (quantitativa) através da produção de ROS, do mtADNcn e de alterações na produção de ATP<sup>16</sup>. Por outro lado, pode ser avaliada qualitativamente, através da conversão fusão/fissão de mitocôndrias ou da génese de moléculas de sinalização específicas, sendo que, como a localização da mitocôndria influencia os parâmetros avaliados, é expectável encontrar no mesmo organismo, diferentes mitocôndrias com diferente valor de MAL<sup>16</sup>.

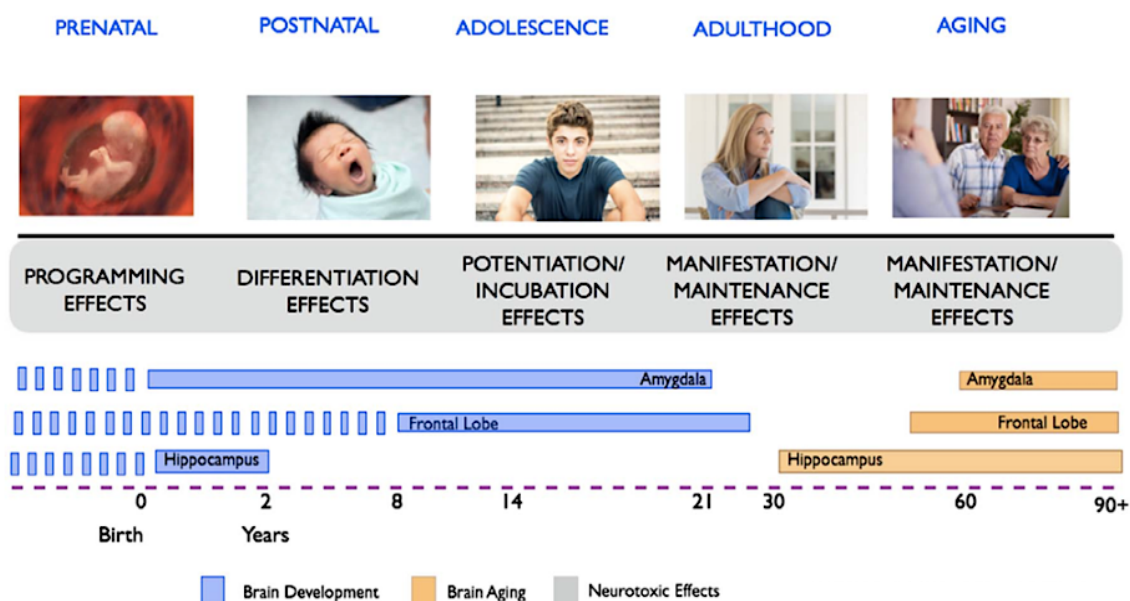
A ocorrência de carga alostática elevada na mitocôndria leva à criação de processos inflamatórios, que provocam, mais uma vez, a libertação de ROS e mtADN, que atuam como sinais de alerta e causam a libertação de citocinas pró-inflamatórias que induzem a fragmentação mitocondrial e condicionam a sua função<sup>17</sup>.

#### **4. IMPACTO DO STRESS NO DESENVOLVIMENTO NEURONAL – DESDE A CONCEÇÃO ATÉ À ADOLESCÊNCIA**

As alterações motivadas por EAIs decorrem no início de vida das crianças, uma vez que este período é a etapa do desenvolvimento onde se verificou existir maior probabilidade de ocorrência de interferências no desenvolvimento neuronal<sup>32</sup>.

Quando uma criança nasce, o seu cérebro não se encontra completamente desenvolvido, uma vez que apenas parte deste se encontra formado antes do nascimento<sup>32</sup>. Como tal, é durante o crescimento até à idade adulta que se completa o desenvolvimento neuronal. Este período distingue-se como crítico, pois representa um espaço de tempo ímpar<sup>4</sup>, durante o qual a experiência adquirida molda a plasticidade neuronal, com efeito duradouro em vários domínios, afetando não só o desenvolvimento cognitivo, mas também o desenvolvimento comportamental das crianças<sup>15</sup>. Durante o crescimento, nem todos os períodos têm igual impacto no desenvolvimento, sendo que a infância demonstrou ser o período com impacto mais preponderante no futuro da criança<sup>5</sup>.

O modelo do “Ciclo de Vida do Stress”<sup>32</sup>, observado na Figura 9, defende que durante o período antes do nascimento, período pré-natal, o stress pode afetar qualquer uma das áreas mencionadas na imagem, quer isto dizer, que tanto afeta a amígdala, como o lobo frontal, como o hipocampo, provocando efeitos de programação. A partir do nascimento, qualquer uma das áreas é igualmente sensível às hormonas do stress, mas existem pequenas janelas temporais, durante as quais uma determinada área é a mais suscetível<sup>32</sup>. Como se observa no esquema da Figura 9, o hipocampo é a área mais sensível a oscilações de GC, desde o nascimento até cerca dos dois anos de idade. De seguida, a amígdala passa a ser a mais suscetível, podendo ocorrer mudanças no seu tamanho motivadas por experiências negativas. Na entrada na adolescência, a amígdala ainda se encontra sob influência dos GC, mas é o lobo frontal a área mais afetada, com oscilações de volume decorrentes da exposição ao stress. Esta exposição ao stress, no decorrer dos anos, resulta mais tarde, na idade adulta, no aparecimento de efeitos com origem na infância ou na manutenção dos mesmos, causados pelo enfraquecimento das 3 áreas mencionadas potenciado pelo envelhecimento e pela senescência que o acompanha<sup>32</sup>.



**Figura 9** - Ciclo da Vida do Stress. Este modelo pretende explicar os efeitos da exposição crónica ao stress desde a concepção até à idade adulta e as consequências dessa mesma exposição. A barra cinzenta representa os efeitos do GC no organismo. (Adaptado de <sup>32</sup>)

Deste modo, observa-se que, o impacto no desenvolvimento cerebral ocorrido durante a infância poderá não ter efeitos visíveis no momento em que ocorre, mas originará um impacto mais profundo na saúde futura<sup>3</sup>, podendo levar ao desenvolvimento de doenças tais como Depressão Major, Ansiedade, Stress Pós-Traumático, Bipolaridade, Abuso de Substâncias, entre outras<sup>5</sup>, mas também à ocorrência de doenças crónicas<sup>14</sup>, igualmente numa fase mais tardia da vida. Pode ainda aumentar a probabilidade de adesão a comportamentos prejudiciais à saúde e influenciar o desenvolvimento fisiológico da criança ao longo dos anos<sup>11</sup>.

#### 4.1. Impacto do stress no desenvolvimento pré-natal

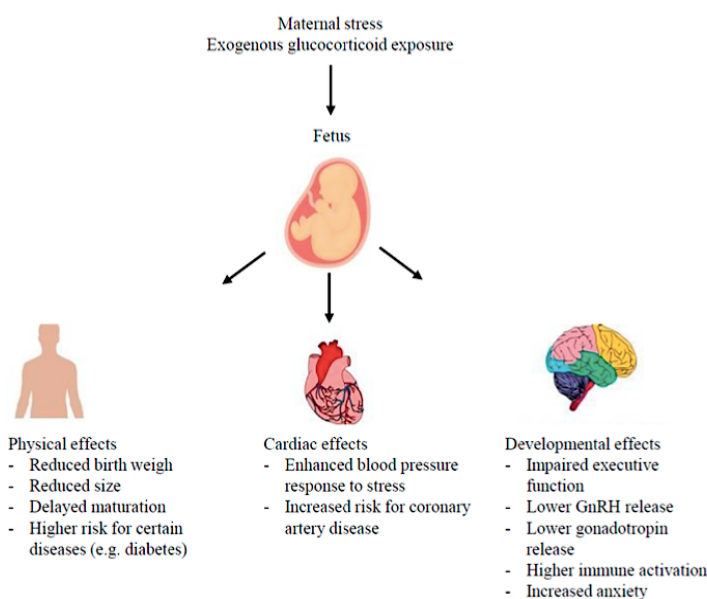
O papel do stress no desenvolvimento pré-natal poderá ter duas origens distintas. Pode advir de stress vivenciado pela progenitora durante a gravidez ou de experiências adversas ocorridas durante a infância da mãe, que moldaram a sua resposta adaptativa ao stress<sup>6,48</sup>.

Experiências maternas antigas influenciam o desenvolvimento do bebé ainda no útero, uma vez que as mães apresentam níveis aumentados de mtADNcn e alterações na expressão de genes mitocondriais na placenta, reforçando o papel relevante na programação do desenvolvimento neuronal do feto<sup>6</sup>. Contudo, mesmo em gravidezes saudáveis, está presente o stress oxidativo, sendo a própria placenta a fonte do mesmo, devido à sua elevada atividade mitocondrial e taxa metabólica<sup>6</sup>. Em investigações recentes citadas por *Hoffmann et al.*, é referido que o mtADNcn na placenta, pode ser uma das fontes de stress oxidativo, implícito na programação cerebral do feto<sup>6</sup>. Durante o desenvolvimento, o cérebro do feto apresenta-

se muito suscetível a radicais livres, pois possui um maior consumo de oxigênio e elevada produção de ROS<sup>6</sup>. Além disso, possui um elevado número de ácidos gordos e um mecanismo de defesa antioxidante ainda fraco, o que propicia a oxidação prejudicial ao desenvolvimento neuronal<sup>6</sup>.

O stress ao qual a mãe está exposta durante a gravidez pode afetar a placenta e a sua função. Dado que as mitocôndrias placentárias desempenham um papel notório na gestão de sinais endócrinos e oxidativos, estas estão estritamente implicadas na barreira placentária que protege o bebé e na programação do seu desenvolvimento geral e cerebral, enquanto este ainda se encontra dentro do útero materno<sup>6;38</sup>. O stress experienciado pela mãe aumenta a produção de CRF pela placenta,

que vai instigar a produção de ACTH e GC, modificando o *feedback* e o desenvolvimento do eixo HPA no feto, aumentando os comportamentos de ansiedade e resposta ao stress<sup>49</sup>. Estudos em roedores<sup>49</sup> demonstraram que o tratamento da progenitora com GC sintéticos, durante a gravidez, levou à ativação excessiva do eixo HPA materno, que consequentemente diminuiu a sensibilidade do eixo HPA dos



**Figura 10** – Exposição a elevados níveis de GC pelo feto, através de stress exógeno, afetam os seus sistemas de órgãos, a nível físico, psicológico e cardíaco. (Adaptado de <sup>48</sup>)

filhos em idade adulta, pela diminuição dos recetores GR<sup>48;49</sup>. Deste modo, quando em excesso, os GC, atuam como uma via de sinalização das adversidades experienciadas pela mãe para o bebé, provocando neste alterações a nível de crescimento, que resultam em baixo peso à nascença e perturbações na função de alguns tecidos e órgãos, desencadeando distúrbios afetivos ao longo da vida e problemas no eixo HPA, que podem ser transmitidos às gerações seguintes (Figura 10)<sup>48</sup>. Num estudo citado por *Joseph et al.*, concluiu-se que o stress materno resultante da vivência de experiências marcantes, nomeadamente, a proximidade no momento da queda, em 2001, do *World Trade Center*, por mulheres grávidas, causou aumentos de cortisol que provocaram o nascimento de neonatos com baixo peso, que se desenvolveram de forma lenta no início de vida e obtiveram resultados escolares baixos<sup>48</sup>. Isto demonstrou que os

elevados níveis de cortisol influenciaram não só o desenvolvimento físico, mas também psicológico destas crianças<sup>48</sup>.

Nas gravidezes cuja mãe sofre de pré-eclâmpsia, verifica-se a presença de cortisol na placenta, que se encontra associado a neonatos com baixo peso à nascença, respostas extremamente sensíveis ao stress e anomalias a nível neurocomportamental, para além de que se verifica nestas crianças o risco aumentado de doenças metabólicas, cardiovasculares e psiquiátricas, na vida adulta<sup>6</sup>.

Estudos epidemiológicos<sup>49</sup> mostram que o stress experienciado no início da gravidez tem maior impacto no desenvolvimento cerebral do bebé. O stress ocorrido numa fase mais avançada da gravidez pode repercutir-se na função cognitiva do feto e no aparecimento de doenças como Hiperatividade, Ansiedade e Défice de Atenção<sup>49</sup>.

As mães que sofreram EAls, ou que estiveram expostas a stress durante a gravidez, apresentam maior densidade de mitocôndrias e conseqüentemente, maior respiração mitocondrial, contudo, esta característica não se verifica nos fetos, apenas está presente no cordão umbilical, o que indica não haver transmissão das alterações de densidade ocorridas à geração seguinte<sup>50</sup>.

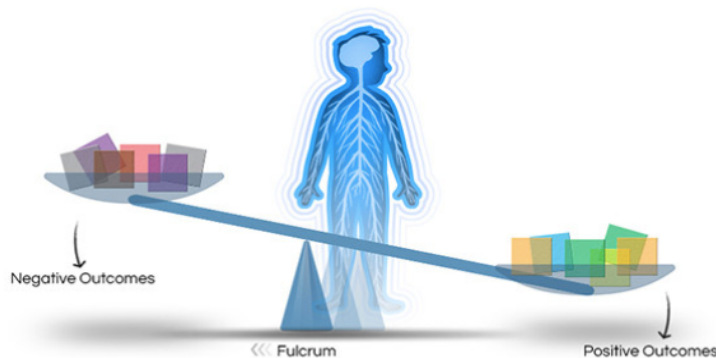
Apesar de tudo o que foi descrito, estudos citados por *Ellen Wikenius*, afirmam que existem bebés expostos a stress pré-natal que não desenvolvem nenhum problema psicológico na idade adulta, o que demonstra que se mantém aberta a possibilidade de resiliência psicológica ao stress<sup>51</sup>.

## **5. RESILIÊNCIA – OPOSIÇÃO À DOENÇA MENTAL**

Segundo a teoria da evolução de Darwin, “todas as espécies de organismos surgem e desenvolvem-se através da seleção natural de pequenas variações herdadas que aumentam a reprodução individual”<sup>51</sup>. Deste modo, numa perspetiva de sobrevivência, a adaptação e reação perante situações adversas tornam-se essenciais para manter a vida. Do mesmo modo, durante o desenvolvimento pré-natal, o sucesso do bebé está dependente das condições que a mãe lhe transmite e do esforço que esta faz para manter o bebé vivo, pelo que o stress materno antes e durante a gravidez, pode ser um fator de resiliência biológica nas crianças<sup>51</sup>.



É crucial perceber através da ciência, porque é que algumas crianças que experienciaram EAIs adquirem resiliência<sup>52</sup>. Após o nascimento, a existência de fatores promotores de resiliência, em oposição às experiências negativas vivenciadas, tais como um ambiente acolhedor, comida saudável, exercício, estimulação sensorial e cuidados paternos, demonstraram promover um desenvolvimento saudável nas crianças (Figura 11)<sup>24;52;53</sup>.



**Figura 11** – Impacto cumulativo de experiências positivas no futuro da saúde mental das crianças. (Adaptado de <sup>52</sup>)

Alguns estudos recentes referidos por *Ellen Wikenius*, referem que as experiências positivas durante a infância em ratos e o cuidado de cachorros durante os primeiros 6 meses de vida, mudaram completamente a resposta ao stress e a biologia cerebral, com impacto no comportamento e patologias futuras<sup>51</sup>.

É importante referir que a exposição a EAIs não é por si só geradora de resiliência, nem deve ser usada como justificação para a promoção e ocorrência de exposições adversas. Na verdade, o que se verifica é que em determinadas condições, controladas, a adversidade consegue induzir a resiliência<sup>51</sup>.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sendo o desenvolvimento intrauterino e a infância períodos de vulnerabilidade aos efeitos prejudiciais do stress, torna-se imperativo investir na investigação nesta área, por forma a criar modelos de intervenção terapêutica que minimizem o risco de uma vida à sombra de uma patologia<sup>57</sup>. A intervenção precoce e a prevenção são ainda as estratégias mais eficazes, mas é fundamental ampliar o conhecimento sobre as consequências neurobiológicas do stress. Esta informação é fundamental à identificação de novos alvos terapêuticos e na redefinição de estratégias de intervenção alternativas. Fisiologicamente, as EAIs alteram a produção de mediadores moleculares do stress (nomeadamente GC) e determinam respostas inadequadas ao stress, que afetam todo o organismo. A nível orgânico, sendo o cérebro o melhor exemplo,

a exposição ao stress aumenta a exigência energética. Por este motivo, a mitocôndria (o principal organelo envolvido na produção de energia pela célula) é afetada pelo stress desde logo por expressar GR. A mitocôndria emerge, deste modo, como um potencial alvo para intervenções específicas, que impeçam quer o avanço, quer a manifestação da doença mental resultante de EAls, na idade adulta<sup>22,30</sup>. Esclarecer os mecanismos pelos quais o stress afeta a mitocôndria e, assim, a fisiopatologia de doenças associadas ao stress foi o principal objetivo do presente trabalho. A mitocôndria desempenha um papel central na resposta ao stress, pois modula a produção de GC, mas também desenvolve uma resposta a estes, em função dos níveis e tempo de exposição. Em conjunto com GR, os GC, controlam a transcrição e expressão de genes mitocondriais, que condicionam a função do organelo e a produção de energia essencial para uma resposta adequada ao stress.

Profissionais de saúde preparados para a investigação destes domínios da Neurociência, nomeadamente os farmacêuticos em exercício na academia ou na indústria farmacêutica, podem dar um contributo essencial. Para além disso, o farmacêutico comunitário pode ter um papel interventivo fundamental (nomeadamente através do contacto com a mulher grávida e na deteção de situações de risco), atendendo ao seu conhecimento sobre as consequências das EAls para a saúde mental e ao seu posicionamento estratégico no sistema de saúde. Um segundo objetivo deste trabalho foi precisamente alertar o farmacêutico para o seu potencial envolvimento na gestão desta questão social com um impacto tão importante na saúde pública e financeira. Note-se que, em 2015 estimava-se que na União Europeia, os custos totais com a doença mental fossem superiores a 600 milhões de euros, sendo que destes, 190 milhões correspondiam a quantias diretas dos sistemas de saúde, 170 mil milhões a encargos dos sistemas de segurança social e 240 milhões a despesas indiretas. De acordo com o mesmo relatório do Conselho Nacional de Saúde, em Portugal, estes custos representavam 3,7% do Produto Interno Bruto, correspondendo a um valor muito elevado<sup>1</sup>. Devido à pandemia de COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), estima-se que a exposição a EAls tenha aumentado, devido ao isolamento necessário e à canalização dos recursos dos sistemas de saúde para a resposta a esta infeção<sup>11</sup>. Contudo, o efeito deste aumento, pode vir a ser notado, após alguns anos, com o aparecimento de doenças psiquiátricas oriundas da exposição ao stress tóxico.

A “importância de cultivar a infância” tem ganho cada vez mais relevância nas políticas de saúde a nível mundial e na comunidade científica, uma vez que percebendo as causas, como os fatores biológicos, genéticos, sociais e comportamentais, é mais fácil para os governos reagir e intervir. Quanto maior é o conhecimento e a informação científica sobre um determinado

problema, mais facilmente se pondera uma forma de o encarar e mais rapidamente se alcança uma solução<sup>1:11</sup>. É necessário proteger as crianças de hoje, pois são elas a sociedade de amanhã.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CNS - Sem Mais Tempo a Perder - Saúde mental em Portugal: um desafio para a próxima década, atual. 2019. [Consult. 9 mai. 2022]. Disponível em: <https://www.cns.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/12/SEM-MAIS-TEMPO-A-PERDER.pdf>
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Health Definition [Consult. 7 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/about/governance/constitution>
3. RIDOUT, Kathryn K.; KHAN, Mariam; RIDOUT, Samuel J. - Adverse Childhood Experiences Run Deep: Toxic Early Life Stress, Telomeres, and Mitochondrial DNA Copy Number, the Biological Markers of Cumulative Stress. *BioEssays*. ISSN 15211878. 40:9 (2018) 1–10.
4. JURUENA, Mario F. *et al.* - Epigenetics: A missing link between early life stress and depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. ISSN 18784216. 109:September 2020 (2021) 110231.
5. ZITKOVSKY, Emily K.; DANIELS, Teresa E.; TYRKA, Audrey R. - Mitochondria and early-life adversity. *Mitochondrion*. ISSN 18728278. 57:January (2021) 213–221.
6. HOFFMANN, Anke; SPENGLER, Dietmar - The Mitochondrion as Potential Interface in Early-Life Stress Brain Programming. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. ISSN 1662-5153. 12:December (2018) 1–19.
7. FINLAY, Sabine *et al.* - Adverse childhood experiences and allostatic load: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. ISSN 18737528. 136:March (2022) 104605.
8. GILGOFF, Rachel *et al.* - Adverse Childhood Experiences, Outcomes, and Interventions. *Pediatric Clinics of North America*. ISSN 00313955. 67:2 (2020) 259–273.
9. (CNPDPJC), Comissão Nacional De Promoção Dos Direitos E Proteção Das Crianças E Jovens - Avaliação Da Atividade Das Cpcj - Relatório Anual 2020, atual. 2021. [Consult. 8 mai. 2022]. Disponível em: <https://www.cnpdpcj.gov.pt/documents/10182/16406/Relatório+Anual+da+Atividade+das+CPCJ+do+ano+2020/2a522cda-e8ba-40fe-9389-47fa5966f7ed>
10. REIDY, Dennis E. *et al.* - 17\_Measurement of Adverse Childhood Experiences: It Matters. *American Journal of Preventive Medicine*. ISSN 18732607. 61:6 (2021) 821–830.
11. HUGHES, Karen *et al.* - Health and financial costs of adverse childhood experiences

in 28 European countries: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Public Health*. ISSN 24682667. 6:11 (2021) e848–e857.

12. MOTA PINTO, Anabela - *Fisiopatologia, Fundamentos e Aplicações*. 2. ed. Lisboa, Portugal : Lidel - Edições Técnicas, 2013. ISBN 978-989~752-008-2.

13. INSTITUTE, National Cancer - Stress definition [Consult. 7 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/stress>

14. DANIELS, Teresa E.; OLSEN, Elizabeth M.; TYRKA, Audrey R. - Stress and Psychiatric Disorders: The Role of Mitochondria. *Annual Review of Clinical Psychology*. ISSN 1548-5943. 16:1 (2020) 165–186.

15. SMITH, Karen E.; POLLAK, Seth D. - Early life stress and development: potential mechanisms for adverse outcomes. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. ISSN 18661955. 12:1 (2020) 1–15.

16. PICARD, Martin; MCEWEN, Bruce S. - Psychological Stress and Mitochondria: A Conceptual Framework. *Psychosomatic Medicine*. ISSN 1534-7796. 80:2 (2018) 126–140.

17. MOCAYAR MARÓN, Feres José *et al.* - Hypertension linked to allostatic load: from psychosocial stress to inflammation and mitochondrial dysfunction. *Stress*. ISSN 1025-3890. 22:2 (2019) 169–181.

18. BERG, Mark T. *et al.* - Childhood/Adolescent stressors and allostatic load in adulthood: Support for a calibration model. *Social Science & Medicine*. ISSN 02779536. 193:2017) 130–139.

19. PERVANIDOU, Panagiota *et al.* - Early Life Stress and Pediatric Posttraumatic Stress Disorder. *Brain Sciences*. ISSN 2076-3425. 10:3 (2020) 169.

20. TRKULJA, Vladimir; BARIĆ, Hrvoje - Current Research on Complementary and Alternative Medicine (CAM) in the Treatment of Major Depressive Disorder: An Evidence-Based Review. ISBN 9789813297043.

21. LIU, Patrick Z.; NUSSLOCK, Robin - How Stress Gets Under the Skin: Early Life Adversity and Glucocorticoid Receptor Epigenetic Regulation. *Current Genomics*. ISSN 13892029. 19:8 (2018) 653–664.

22. LAPP, Hannah E.; BARTLETT, Andrew A.; HUNTER, Richard G. - Stress and glucocorticoid receptor regulation of mitochondrial gene expression. *Journal of molecular endocrinology*. ISSN 1479-6813. 62:2 (2019) R121–R128.

23. FAN, Zhixin *et al.* - Environmental enrichment modulates HPA axis reprogramming in adult male rats exposed to early adolescent stress. *Neuroscience Research*. ISSN 01680102. 172:2021) 63–72.
24. HEGDE, Akshaya; MITRA, Rupshi - Environment and early life: Decisive factors for stress-resilience and vulnerability. *Em International Review of Neurobiology*. 1. ed.: Elsevier Inc., 2020 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irn.2019.12.002> ISBN 9780128167526v. 150. p. 155–185.
25. MENKE, Andreas *et al.* - Stress impairs response to antidepressants via HPA axis and immune system activation. *Brain, Behavior, and Immunity*. ISSN 08891591. 93:January (2021) 132–140.
26. KOKKINOPOULOU, Ioanna; MOUTSATSOU, Paraskevi - Mitochondrial Glucocorticoid Receptors and Their Actions. *International Journal of Molecular Sciences*. ISSN 1422-0067. 22:11 (2021) 6054.
27. LIBERMAN, Ana C. *et al.* - SUMO conjugation as regulator of the glucocorticoid receptor-FKBP51 cellular response to stress. *Steroids*. ISSN 0039128X. 153:July 2019 (2020) 108520.
28. HARTMANN, Jakob *et al.* - Mineralocorticoid receptors dampen glucocorticoid receptor sensitivity to stress via regulation of FKBP5. *Cell Reports*. ISSN 22111247. 35:9 (2021) 109185.
29. KLOET, Edo Ronald DE - Brain mineralocorticoid and glucocorticoid receptor balance in neuroendocrine regulation and stress-related psychiatric etiopathologies. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. ISSN 24519650. 24:2022) 100352.
30. DAI, Ting-Ting *et al.* - Apelin-13 Upregulates BDNF Against Chronic Stress-induced Depression-like Phenotypes by Ameliorating HPA Axis and Hippocampal Glucocorticoid Receptor Dysfunctions. *Neuroscience*. ISSN 03064522. 390:2018) 151–159.
31. LI, Yuefeng *et al.* - Differences of physical vs. psychological stress: evidences from glucocorticoid receptor expression, hippocampal subfields injury, and behavioral abnormalities. *Brain Imaging and Behavior*. ISSN 1931-7557. 13:6 (2019) 1780–1788.
32. LUPIEN, Sonia J. *et al.* - The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Frontiers in Neuroendocrinology*. ISSN 00913022. 49:February (2018) 91–105.
33. VISCOMI, Carlo; ZEVIANI, Massimo - Mitochondria in Health and Disease. *Em*

Clinical Mitochondrial Medicine.: Cambridge University Press, 2018 Disponible em: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781139192460%23CN-bp-1/type/book\\_part](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781139192460%23CN-bp-1/type/book_part) ISBN 9781139192460. p. 1–9.

34. RIDOUT, Kathryn K. *et al.* - Childhood maltreatment, behavioral adjustment, and molecular markers of cellular aging in preschool-aged children: A cohort study. *Psychoneuroendocrinology*. ISSN 18733360. 107:September 2018 (2019) 261–269.

35. ROGER, Andrew J.; MUÑOZ-GÓMEZ, Sergio A.; KAMIKAWA, Ryoma - The Origin and Diversification of Mitochondria. *Current Biology*. ISSN 09609822. 27:21 (2017) R1177–R1192.

36. SHARMA, Priyanka; SAMPATH, Harini - Mitochondrial DNA Integrity: Role in Health and Disease. *Cells*. ISSN 2073-4409. 8:2 (2019) 100.

37. GIMÉNEZ-PALOMO, Anna *et al.* - The Role of Mitochondria in Mood Disorders: From Physiology to Pathophysiology and to Treatment. *Frontiers in Psychiatry*. ISSN 1664-0640. 12:July (2021) 1–26.

38. CHAUDHARI, Pratik R.; SINGLA, Aastha; VAIDYA, Vidita A. - Early Adversity and Accelerated Brain Aging: A Mini-Review. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. ISSN 1662-5099. 15:March (2022) 1–11.

39. FILIOU, Michaela D.; SANDI, Carmen - Anxiety and Brain Mitochondria: A Bidirectional Crosstalk. *Trends in Neurosciences*. ISSN 01662236. 42:9 (2019) 573–588.

40. BUSTIN, Stephen - *Molecular Biology of the Cell*, Sixth Edition. ISBN 9780815344643.

41. LEE, Sung-Ryul *et al.* - Glucocorticoids and their receptors: insights into specific roles in mitochondria. *Progress in biophysics and molecular biology*. ISSN 1873-1732. 112:1–2 (2013) 44–54.

42. PICARD, Martin *et al.* - An energetic view of stress: Focus on mitochondria. *Frontiers in Neuroendocrinology*. ISSN 10956808. 49:January (2018) 72–85.

43. ANGELOVA, Plamena R.; ABRAMOV, Andrey Y. - Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS Letters*. ISSN 00145793. 592:5 (2018) 692–702.

44. PEOPLES, Jessica N. *et al.* - Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. *Experimental & Molecular Medicine*. ISSN 1226-3613. 51:12 (2019) 1–13.

45. BLIEK, Alexander M. VAN DER; SEDENSKY, Margaret M.; MORGAN, Phil G. - Cell Biology of the Mitochondrion. *Genetics*. ISSN 1943-2631. 207:3 (2017) 843–871.
46. SINGH, Anju *et al.* - Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. ISSN 1420-3049. 24:8 (2019) 1583.
47. BADER, Verian; WINKLHOFER, Konstanze F. - Mitochondria at the interface between neurodegeneration and neuroinflammation. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. ISSN 10849521. 99:March 2019 (2020) 163–171.
48. JOSEPH, Dana; WHIRLEDGE, Shannon - Stress and the HPA Axis: Balancing Homeostasis and Fertility. *International Journal of Molecular Sciences*. ISSN 1422-0067. 18:10 (2017) 2224.
49. CHAN, Jennifer C.; NUGENT, Bridget M.; BALE, Tracy L. - Parental Advisory: Maternal and Paternal Stress Can Impact Offspring Neurodevelopment. *Biological Psychiatry*. ISSN 00063223. 83:10 (2018) 886–894.
50. GUMPP, Anja M. *et al.* - Childhood maltreatment is associated with changes in mitochondrial bioenergetics in maternal, but not in neonatal immune cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. ISSN 0027-8424. 117:40 (2020) 24778–24784.
51. WIKENIUS, Ellen - Can Early Life Stress Engender Biological Resilience? *Journal of Child & Adolescent Trauma*. ISSN 1936-1521. 14:1 (2021) 161–163.
52. UNIVERSITY, Center On The Developing Child-Harvard - Preventing and Addressing Toxic Stress - Resilience [Consult. 8 jul. 2022]. Disponível em: <https://developingchild.harvard.edu/science/key-concepts/resilience/>
53. KENTNER, Amanda C.; CRYAN, John F.; BRUMMELTE, Susanne - Resilience priming: Translational models for understanding resiliency and adaptation to early life adversity. *Developmental Psychobiology*. ISSN 0012-1630. 61:3 (2019) 350–375.