

Catarina Isabel Capela Pires

RELATÓRIOS DE ESTÁGIO E MONOGRAFIA

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Modulação dos mecanismos moleculares subjacentes à doença de Parkinson por polifenóis da dieta" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação de Professora Doutora Carla Maria Nunes, QPPV Deputy Vanessa Fachada e Doutora Débora Vinha apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Imagem da Capa: Ilustração do cérebro de uma pessoa com doença de Parkinson [consultada a 13 de julho de 2017] disponível em: <https://m.ufhealth.org/news/2013/uf-researchers-use-brain-imaging-look-dementia-profiles-parkinson-s-patients> site

Eu, Catarina Isabel Capela Pires, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011162473, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada: “Modulação de mecanismos moleculares subjacentes à doença de Parkinson por polifenóis da dieta” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular 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, 17 de Julho de 2017

(Catarina Isabel Capela Pires)

Os meus sinceros agradecimentos:

À Professora Doutora Carla Nunes por todo o apoio, disponibilidade e persistência,

À minha família pelo apoio incondicional ao longo de todo o meu percurso universitário e
por todo o carinho e força que sempre me transmitiram,

À Phartuna – Tuna de Farmácia de Coimbra por todo o carinho e amizade, mas sobretudo
por tudo aquilo que me foi ensinando ao longo do meu percurso,

À Rita Teixeira, à Bruna Relvas e à Sofia Martins pela amizade gigante e apoio incondicional,

À Camila Maia, à Carolina Fernandes, à Suely Lemos, ao Sérgio Vaz, à Isabel Cordeiro e à
Sofia Carvalhinho por todos os momentos que partilhamos ao longo destes anos e por
aqueles que ainda iremos passar juntos,

Aos meus pintainhos Joana Gaspar, Sara Cardoso, Inês Domingues, Elisabeth Carvalho e
Rafael Loureiro por acreditarem que posso dar o melhor de mim,

A toda a equipa da Farmácia Outeiro do Linho por estes seis meses magníficos e pela
amizade que fomos construindo,

A toda a equipa da PHAGECON pela disponibilidade e pelos ensinamentos que me foram
transmitindo,

A todos vós,

Um muito Obrigada!

Índice

Lista de Abreviaturas.....	4
Parte A: “Modulação dos mecanismos moleculares subjacentes à doença de Parkinson por polifenóis da dieta”	8
Resumo.....	9
Abstract.....	10
I. Doença de Parkinson	11
I.1. Introdução à Doença de Parkinson.....	11
I.1.1. Etiologia e Patofisiologia da Doença de Parkinson.....	11
I.1.2. Sintomas da Doença de Parkinson	11
I.1.3. Opções Terapêuticas Atuais	12
I.2. Mecanismos neuropatológicos subjacentes à Doença de Parkinson	13
I.2.1. Disfunção mitocondrial	13
I.2.2. Stress Oxidativo	15
I.2.3. Neuroinflamação e ativação da microglia.....	20
2. Polifenóis	24
2.1. Estrutura e Classes.....	24
2.2. Modulação dos mecanismos moleculares subjacentes à Doença de Parkinson por polifenóis da dieta.....	25
2.2.1. Modulação da Disfunção Mitocondrial.....	26
2.2.2. Ação Antioxidante e a via de sinalização do Nrf2	27
2.2.3. Modulação da neuroinflamação.....	28
Considerações Finais.....	30
Bibliografia	31
Parte B: Relatório de Estágio Curricular na PHAGECON – Serviços e Consultoria Farmacêutica....	37
Introdução.....	38
A.1. As entidades reguladoras do setor do medicamento	38
A.2. Os Assuntos Regulamentares em Portugal	39
A.3. A Farmacovigilância em Portugal.....	40
I. PHAGECON – Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda	42
I.1. Departamento de Assuntos Científicos.....	43
I.2. Departamento de Assuntos Regulamentares	43
I.3. Departamento de Farmacovigilância	43
I.4. Departamento de Garantia de Qualidade.....	44

2. Análise SWOT	45
2.1. Forças	45
Experiência prática nos vários departamentos da empresa.....	45
Empenho e Autonomia	51
2.2. Fraquezas	52
Plano Curricular	52
Conhecimento de Inglês.....	52
2.3. Oportunidades	52
Plano de Estágio bem definido	52
Equipa jovem e dinâmica	53
Formação ao longo do Estágio	53
Localização e Organização	53
2.4. Ameaças.....	54
Estágio de Curta Duração.....	54
Inexistência de um programa de apoio financeiro ao estágio curricular.....	54
Considerações Finais.....	55
Bibliografia	56
Parte C: Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária	57
Introdução.....	58
1. Farmácia Outeiro do Linho.....	59
2. Análise SWOT	60
2.1. Forças	61
Consolidação de conhecimentos adquiridos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas	61
Empenho e Autonomia	61
2.2. Fraquezas	62
Fracos conhecimentos sobre produtos veterinários, de nutrição, puericultura e dermocosmética e falhas curriculares.....	62
2.3. Oportunidades	63
Inspeção do INFARMED	63
Equipa acolhedora, simpática e com espírito de entajuda.....	63
Presença de estagiários de diferentes faculdades	64
2.4. Ameaças.....	64
Rotura de stocks	64
Farmácia sem plano de marketing.....	65
Plano de estágio pouco definido	65

Fraca filosofia Kaisen	65
Considerações Finais.....	67
Bibliografia	68

Lista de Abreviaturas

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AINE	Anti-inflamatório Não Esteróide
AR	Assuntos Regulamentares
ASPR	Anonymized Single Patient Reports
ATP	Adenosina de 5`trifosfato
CDM	Codificação dos Dispositivos Médicos
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CNF	Centro Nacional de Farmacovigilância
COMT	Catecol-orto-metil-transferase
COMTIs	Inibidores da Catecol-orto-metil-transferase
COX2	Ciclooxigenase-2
CTD	Dossiê Técnico Comum
DDCIs	Inibidores da Dopa Descarboxilase
DGAV	Direção Geral da Alimentação e Veterinária
DIV	Dispositivo Médicos para Diagnóstico <i>in Vitro</i>
DM	Dispositivos Médicos
DOPAL	3,4-dihidroxifenilacetaldeido
DP	Doença de Parkinson
DPAV	Dossiê Principal dos Antígenos Específicos das Vacinas
DPP	Dossiê Principal do Plasma
eCTD	Dossiê Técnico Comum eletrónico

EGCG	Epigallocatequina galato
EMA	Agência Europeia do Medicamento
EMEA	Agência Europeia para Avaliação de Produtos Médicos
eNOS	Sintase do Óxido Nítrico endotelial, do inglês <i>endotelial nitric oxide synthase</i>
EURD	Datas de Referência da União Europeia
EV	<i>EudraVigilance</i>
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FI	Folheto Informativo
FOL	Farmácia Outeiro do Linho
FV	Farmacovigilância
GDP	<i>Good Distribution Practices</i>
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i>
GPx	Glutatião Peroxidase
GSH	Glutatião
GVP	<i>Good Pharmacovigilance Practices</i>
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogénio
HO•	Radical Hidroxilo
ICH	<i>International Council for Harmonisation</i>
ICSR	<i>Individual Case Safety Report</i>
IECRCM	Informações Essenciais Compatíveis com o Resumo de Características do Medicamento
IFN	Interferon
IKK	Complexo enzimático cinase do IκB

IL	Interleucina
iNOS	Sintase do Óxido Nítrico indutível, do inglês <i>inducible nitric oxide synthase</i>
ISO	Organização Internacional de Normalização
JAK	Janus Cinases
Keap	Do inglês, <i>Kelch-like ECH-associated protein</i>
MAO	Monoaminoxidase
MAOBIs	Inibidores da Monoaminoxidase B
MHRA	<i>Medicines and Healthcares Products Regulatory Agent</i>
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
NF- κ B	Do inglês Nuclear Factor- κ B
nNOS	Sintase do Óxido Nítrico neuronal, do inglês <i>neuronal nitric oxide synthase</i>
\bullet NO	Óxido Nítrico
Nrf	Do inglês <i>Nuclear factor-erythroid 2-related factor</i>
O ₂ \bullet^-	Radical Superóxido
OMS	Organização Mundial de Saúde
ON	Organismo Notificado
ONOO-	Peroxinitrito
PCR	Proteína C-reativa
PHAGECON	PHAGECON – Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
QPPV	<i>Qualified Person for Pharmacovigilance</i>

QRD	Revisão de Qualidade de Documentos
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
RNS	Espécies Reativas de Nitrogénio, do Inglês <i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROS	Espécies Reativas de Oxigénio, do Inglês <i>Reactive Oxygen Species</i>
SMUH	Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superóxido Dismutase
SOP	<i>Standard Operating Procedures</i>
STAT	Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição, do inglês <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
SUP	Sistema Ubiquitina-Proteossoma
TNF	Fator de Necrose Tumoral, do inglês <i>Tumor Necrosis Factor</i>
EU	União Europeia
URF	Unidades Regionais de Farmacovigilância
UV	Ultravioleta

Parte A: “Modulação dos mecanismos moleculares subjacentes à doença de Parkinson por polifenóis da dieta”



Orientação
Prof. Dr. Carla Nunes

Catarina Isabel Capela Pires

Julho de 2017

Resumo

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela perda de neurónios dopaminérgicos na substância nigra e consequente deterioração de funções cerebrais e motoras. As terapias farmacológicas atualmente utilizadas são bastante limitadas e apenas controlam os sintomas da doença, não havendo cura efetiva para a mesma.

Tendo em conta que o número de casos diagnosticados é cada vez maior, torna-se essencial descobrir novas estratégias terapêuticas que possam melhorar o prognóstico da doença e a qualidade de vida dos doentes. Neste âmbito, o estudo dos polifenóis ganha cada vez mais importância, devido ao seu potencial de modular vários dos mecanismos moleculares subjacentes à doença de Parkinson, sendo possível, num futuro próprio, a sua aplicação no desenvolvimento de novas terapias.

Palavras-Chave: Doença de Parkinson; Disfunção mitocondrial; *Stress* oxidativo; Neuroinflamação; Microglia; Polifenóis

Abstract

Parkinson's disease is a neurodegenerative disease characterized by a loss of dopaminergic neurons in the Substantia Nigra and consequent deterioration of brain and motor functions. The available pharmacological therapies are very limited and can only control the disease's symptoms, this means that there's no effective cure for Parkinson's.

Given the increasing number of diagnosed cases, it is essential to develop new therapeutic strategies that can improve the disease's prognosis and the patients' quality of life. In this context, the study of polyphenols have been getting increased visibility, due to their potential to modulate several molecular mechanisms underlying Parkinson's disease, which makes polyphenols promising candidates when it comes to developing new therapies for Parkinson's disease.

Key-words: Parkinson's Disease; Mitochondrial Dysfunction; Oxidative Stress; Neuroinflammation; Microglia; Polyphenols;

I. Doença de Parkinson

I.1. Introdução à Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, a seguir à doença de Alzheimer, afetando cerca de 1% da população com mais de 60 anos e cerca de 4% da população com mais de 85 anos. Entre os vários fatores associados ao risco de DP é de salientar uma dieta alimentar rica em gordura animal, leite e ferro, obesidade, história familiar, residência em zonas rurais, exposição a pesticidas e stress emocional e físico. Curiosamente o tabaco, café, álcool e o uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINE) foram inversamente associados ao risco de desenvolver DP (DeLong, 2000 ; Kasten, Chade e Tanner, 2007).

I.1.1. Etiologia e Patofisiologia da Doença de Parkinson

A DP caracteriza-se essencialmente pela degeneração dos neurónios dopaminérgicos na substância nigra, a qual resulta numa diminuição do conteúdo de dopamina estriatal e consequentemente em alterações na atividade dos núcleos da base responsáveis pelos sintomas motores que os doentes parkinsonianos apresentam (Whitton, 2007 ; Shahed e Jankovic, 2007 ; DeLong, 2000). É de realçar que os sintomas motores característicos desta doença apenas se tornam perceptíveis após a morte de mais de 50% dos neurónios dopaminérgicos (Whitton, 2007 ; Shahed e Jankovic, 2007 ; DeLong, 2000).

Outra das características desta doença é a presença de corpos de Lewy, inclusões eosinofílicas, nos neurónios dopaminérgicos, os quais são já visíveis em doentes que ainda não apresentam sintomas da doença (Whitton, 2007 ; Shahed e Jankovic, 2007 ; DeLong, 2000).

A etiologia da DP não se encontra ainda esclarecida, continuando a ser alvo de intensa investigação. A maior parte dos casos são idiopáticos. No entanto, cerca de 5% dos casos possuem uma componente hereditária, encontrando-se associados a mutações genéticas específicas (Whitton, 2007 ; Shahed e Jankovic, 2007 ; DeLong, 2000).

I.1.2. Sintomas da Doença de Parkinson

Entre os vários sintomas da DP destacam-se os sintomas motores como o tremor em repouso, a rigidez muscular, a bradicinesia (movimentos mais lentos e limitados), a instabilidade postural e a acinesia (dificuldade na iniciação dos movimentos)(Shahed e Jankovic, 2007 ; DeLong, 2000).

No entanto, a generalidade dos doentes parkinsonianos apresenta, também, uma série de sintomas não motores, que contribuem para a incapacidade marcada e impacto negativo na qualidade de vida, nomeadamente, sintomas psiquiátricos e cognitivos, como ansiedade, depressão e apatia, problemas relacionados com o sono, como insónia, sintomas sensoriais como dor e acatisia (síndrome psicomotor caracterizado pela incapacidade de estar parado), e sintomas autonómicos como dispneia, aumento da frequência urinária e diminuição da motilidade intestinal (Kim, Jeon e Paek, 2015). Frequentemente, estes sintomas não motores precedem o aparecimento das alterações motoras.

1.1.3. Opções Terapêuticas Atuais

Atualmente não existe nenhuma cura ou forma de limitar a progressão da DP, sendo a terapia farmacológica atual apenas sintomática.

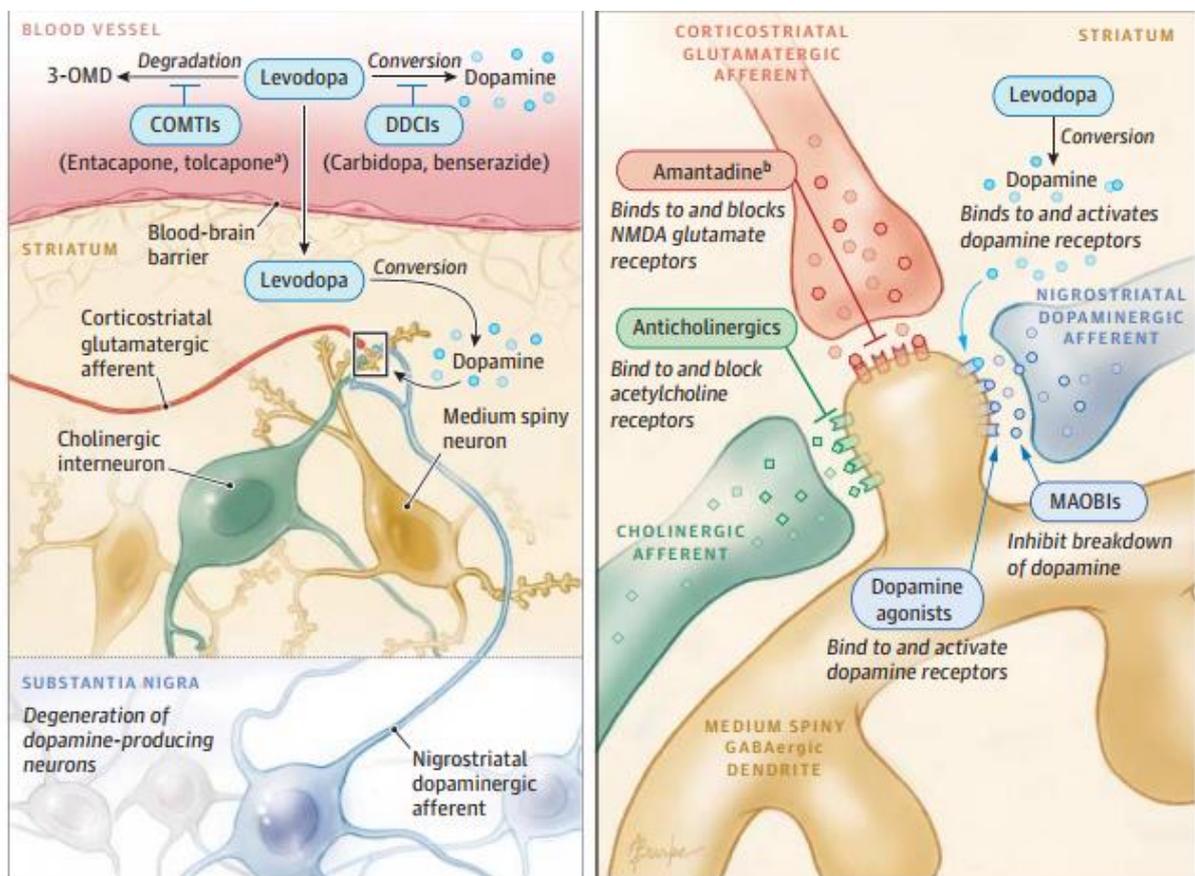


Figura 1 - Local de ação dos fármacos utilizados no tratamento dos sintomas motores da Doença de Parkinson. A levodopa é transportada na circulação periférica atravessando a barreira hematoencefálica onde é posteriormente convertida em dopamina. Os inibidores da dopa-descarboxilase (DDCIs) e os inibidores da catecol-orto-metil-transferase (COMTIs) previnem a degradação da levodopa a nível periférico. Agonistas dopaminérgicos e inibidores da monoaminoxidase B (MAOBIs) promovem efeitos dopaminérgicos. Os anticolinérgicos irão atuar em recetores de outros neurotransmissores no estriado. (retirado de Connolly e Lang, 2014)

Como terapia de primeira linha é utilizada a levodopa, precursor da dopamina que atravessa a barreira hematoencefálica, geralmente associada a um inibidor da dopa-descarboxilase periférica, como a carbidopa. Esta associação impede a descarboxilação da levodopa em tecidos periféricos, a qual implicaria a administração de doses muito elevadas para se observar redução da sintomatologia. Podem ainda ser utilizados agonistas dopaminérgicos sozinhos ou em associação com a levodopa (Dong *et al.*, 2016 ; Bravo e Nassif, 2006).

A terapia de segunda linha baseia-se na utilização de anticolinérgicos centrais, antagonistas dos recetores muscarínicos da acetilcolina. Os anticolinérgicos bloqueiam a atividade parassimpática, antagonizando a ação da acetilcolina, que se encontra estimulada na DP devido à diminuição da dopamina. Os anticolinérgicos são eficazes sobre o tremor e a rigidez muscular observada nos doentes (Dong *et al.*, 2016 ; Bravo e Nassif, 2006).

Na terapia de terceira linha são utilizados inibidores da monoamino oxidase (MAO)-B ou inibidores da catecol-orto-metil-transferase (COMT) em associação com a levodopa. Ambos permitem a inibição da degradação da dopamina, que já se encontra reduzida na DP (Dong *et al.*, 2016 ; Bravo e Nassif, 2006).

1.2. Mecanismos neuropatológicos subjacentes à Doença de Parkinson

Apesar da intensa investigação realizada nos últimos anos, a causa da morte neuronal na DP não se encontra ainda esclarecida. No entanto, estudos com moléculas que mimetizam a doença, bem como estudos *postmortem*, sugerem fortemente que a disfunção mitocondrial, o stress oxidativo e a neuroinflamação desempenham um papel crucial na degenerescência dos neurónios dopaminérgicos na DP (Antunes *et al.*, 2005). Estes mecanismos irão ser discutidos de seguida.

1.2.1. Disfunção mitocondrial

A disfunção mitocondrial parece desempenhar um papel crítico na morte dos neurónios dopaminérgicos observada na DP (Hauser e Hastings, 2013).

Efetivamente, estudos *postmortem* demonstraram que os doentes parkinsonianos apresentam uma diminuição significativa (cerca de 20 a 30%) e específica da atividade do complexo I da cadeia transportadora de eletrões mitocondrial na região da substância nigra. Várias são as explicações propostas para esta diminuição de atividade, nomeadamente a exposição a agentes tóxicos como pesticidas que inibem diretamente o complexo I e a acumulação de

mutações pontuais e deleções no ADN mitocondrial. No entanto, estas são apenas algumas hipóteses, não se sabendo ainda com certeza qual a origem desta alteração (Hauser e Hastings, 2013 ; Jenner, 2012).

A inibição do complexo I resulta numa deficiente produção de ATP, abertura do poro de permeabilidade transitória e libertação do citocromo c, o qual leva à ativação de caspases, e consequentemente à morte celular. Associada a estas alterações observa-se ainda o aumento das proteínas pró-apoptóticas como a Bax e a diminuição das proteínas anti-apoptóticas como a Bcl-2 (Hauser e Hastings, 2013 ; Jenner, 2012).

A inibição do complexo I resulta, também, num aumento da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), como o radical anião superóxido ($O_2^{\bullet-}$) e peróxido de hidrogénio (H_2O_2), podendo levar a uma situação de *stress oxidativo*.

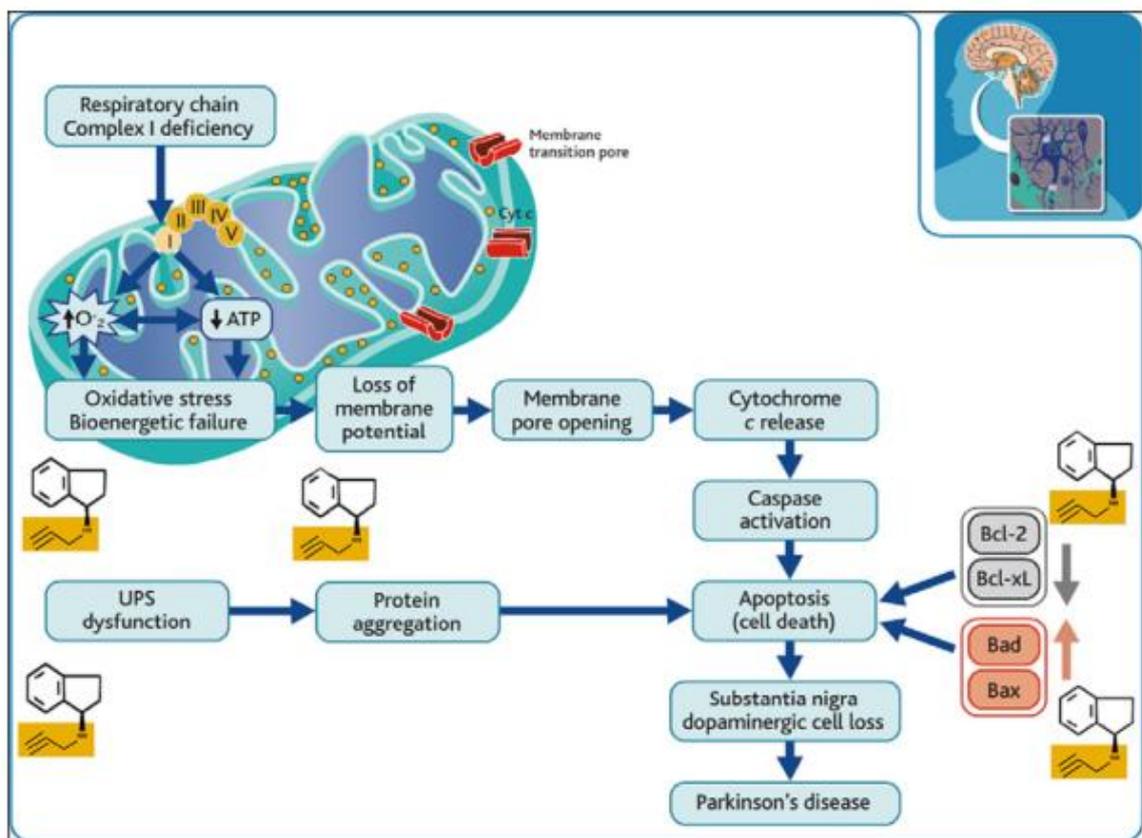


Figura 2 – Disfunção Mitocondrial e a degenerescência dos neurónios dopaminérgicos. A inibição do complexo I da cadeia respiratória irá provocar uma diminuição de ATP e consequentemente perda do potencial de membrana. A abertura do poro de permeabilidade transitória permite a libertação do citocromo c, provocando a ativação de caspases. Esta ativação em conjunto com a diminuição das proteínas anti-apoptóticas e o aumento das pró-apoptóticas irá provocar a apoptose da célula (retirado de Jenner, 2012).

1.2.2. Stress Oxidativo

As espécies reativas de oxigênio (ROS), como o $O_2^{\bullet-}$ e o H_2O_2 , e as espécies reativas de nitrogênio, como o óxido nítrico ($\bullet NO$), desempenham um papel chave na regulação celular, atuando como moléculas sinalizadoras na regulação de importantes funções celulares, sendo cruciais, nomeadamente, para o normal funcionamento do sistema nervoso. No entanto, quando em elevada concentração, estas espécies reativas são responsáveis por uma desregulação de vias de sinalização redox e de expressão génica e/ou modificações estruturais em biomoléculas, tais como ácidos nucleicos, lípidos e proteínas, afetando a sua funcionalidade, desencadeando uma situação de *stress* oxidativo, o qual parece desempenhar um importante papel na neurodegenerescência (Hauser e Hastings, 2013 ; Espinet *et al.*, 2015).

A grande pergunta que se impõem é o porquê do sistema nervoso ser especialmente vulnerável ao *stress* oxidativo. Em primeiro lugar, o metabolismo neste tecido é bastante elevado, sendo aqui utilizado cerca de 20% do oxigênio consumido por todo o organismo. Este elevado consumo de oxigênio gera ROS em elevada concentração, sendo que os danos celulares gerados são mais dificilmente reparados, visto que o tecido nervoso possui uma capacidade limitada de regeneração. Em segundo lugar, existe uma grande concentração de ácidos gordos poli-insaturados particularmente suscetíveis a oxidação. Em terceiro lugar, algumas áreas cerebrais são bastante ricas em ferro, como é o caso da substância nigra, o qual está envolvido na produção de radicais livres, como o radical hidroxilo (HO^{\bullet}). Em quarto lugar, o cérebro apresenta, comparativamente a outros órgãos como o rim ou o fígado, baixos níveis de importantes enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD), a glutatíon peroxidase (GPx) e a catalase (Espinete *et al.*, 2015).

A. Evidências do envolvimento do stress oxidativo na Doença de Parkinson

As evidências do envolvimento do *stress* oxidativo na patogénese da DP, resultam, entre outras, das seguintes observações:

a) Aumento seletivo de hidroperóxidos lipídicos e de aldeído malónico (marcadores da peroxidação lipídica) (Dexter *et al.*, 1989 ; Dexter *et al.*, 1994), um grande aumento de grupos carbonilo em proteínas (marcador da oxidação proteica) (Alam *et al.*, 1997) e um grande aumento de proteínas nitradas, nomeadamente a α -sinucleína, na substância nigra de doentes parkinsónicos comparativamente a indivíduos saudáveis (Good *et al.*, 1998).

b) Níveis muito elevados de um marcador do dano oxidativo do ADN, a 8-hidroxi-2-desoxiguanosina, nos neurónios da substância nigra de doentes parkinsónicos comparativamente a indivíduos saudáveis (Alam *et al.*, 1997 ; Zhang *et al.*, 1999).

c) Elevação seletiva e significativa do ferro na substância nigra de doentes parkinsónicos (Sofic *et al.*, 1991 ; Gorell *et al.*, 1995).

Adicionalmente, os níveis de Glutatião (GSH), um importante antioxidante intracelular, também se encontram significativamente reduzidos, quer nos neurónios dopaminérgicos quer nas células da glia da substância nigra na DP, constituindo a alteração bioquímica que mais precocemente se observa nesta doença, ocorrendo mesmo antes da diminuição dos níveis de dopamina (Jenner, 2007). Esta depleção de GSH ocorre exclusivamente na substância nigra dos doentes parkinsónicos, não se observando em mais nenhuma área cerebral destes doentes. Neste contexto, é importante realçar que a depleção de GSH se encontra associada a uma inibição seletiva do complexo I mitocondrial nas células neuronais (Jha *et al.*, 2000 ; Hsu *et al.*, 2005 ; Nunes *et al.*, 2011).

B. Mecanismos de stress oxidativo na Doença de Parkinson

O Stress Oxidativo e a Dopamina

O facto de na Doença de Parkinson ocorrer a morte específica dos neurónios dopaminérgicos sugere o possível envolvimento da própria dopamina na neurodegeneração observada nesta doença (Antunes *et al.*, 2005).

Efetivamente, o próprio metabolismo da dopamina pode induzir uma situação de *stress oxidativo* e, assim, contribuir para a vulnerabilidade dos neurónios dopaminérgicos. Este metabolismo tem por base a ação de duas enzimas, a catecol-o-metil transferase (COMT) e a monoaminoxidase (MAO). A dopamina é desaminada oxidativamente pela enzima MAO, localizada na membrana externa mitocondrial, ao derivado aldeídico, o 3,4-dihidroxifenilacetaldeído (DOPAL), formando-se, neste processo, H₂O₂. A dopamina pode ainda sofrer metilação pela enzima COMT, existente na microglia, originando a 3-metoxitiramina que sofre posteriormente a ação da MAO (Segura-Aguilar *et al.*, 2014 ; Olgúin *et al.*, 2016).

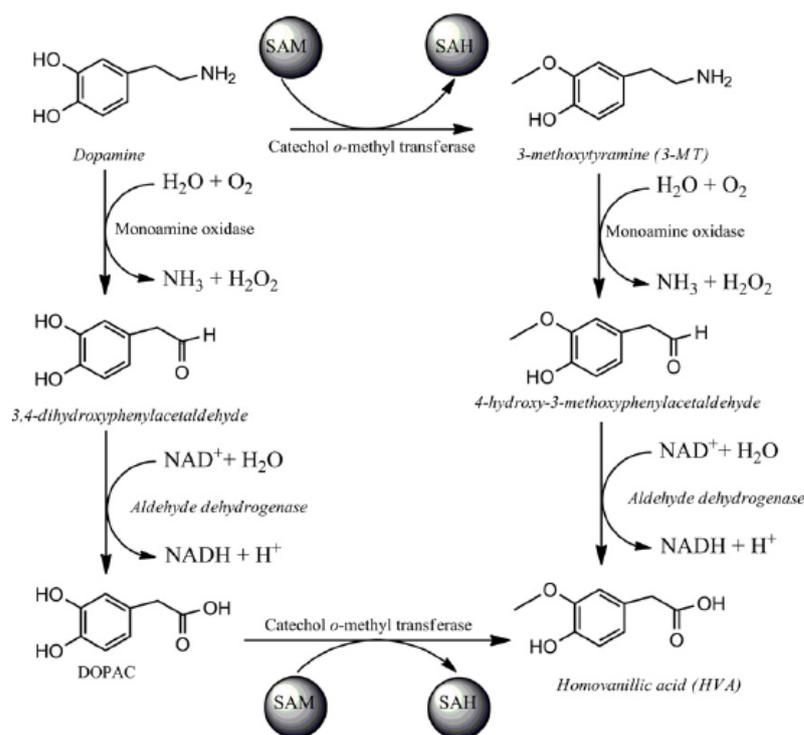


Figura 3 - Metabolismo da dopamina catalisada pela monoaminoxidase e pela catecol-o-metil transferase (retirado de Segura-Aguilar *et al.*, 2014).

Além do mais, a dopamina pode sofrer auto-oxidação, principalmente na presença de iões metálicos, em condições aeróbias, produzindo quinonas e semi-quinonas e espécies reativas de oxigênio como o $\text{O}_2^{\bullet-}$ e o H_2O_2 . As quinonas e semi-quinonas resultantes da oxidação da dopamina podem, por sua vez reagir com o GSH, cisteína livre e resíduos de cisteína em proteínas, o que leva à depleção de GSH e à alteração crítica da funcionalidade de muitas proteínas (Antunes *et al.*, 2005; Segura-Aguilar *et al.*, 2014 ; Olguín *et al.*, 2016).

O Stress Oxidativo e o Óxido Nítrico

O óxido nítrico ($\bullet\text{NO}$) é um radical livre gasoso, altamente difusível através de membranas biológicas, que possui um papel essencial na fisiologia do SNC, atuando como mensageiro, molécula sinalizadora e neurotransmissor. Em condições normais a sua produção é altamente regulada e desempenha um papel importante na regulação de várias funções celulares, sendo um importante mediador fisiológico (Zhang, Dawson e Dawson, 2000 ; Zhou e Zhu, 2009 ; Doherty, 2011 ; Shefa *et al.*, 2017). No entanto, quando a sua produção é excessiva ou inapropriada, o $\bullet\text{NO}$ torna-se tóxico, havendo evidências de que desempenha um importante papel na neurodegenerescência (Nunes *et al.*, 2005).

A síntese do $\bullet\text{NO}$ é catalisada pela enzima sintase do óxido nítrico (NOS), da qual se conhecem, pelo menos, três isoformas, a neuronal (nNOS), a endotelial (eNOS) e a indutível

(iNOS). A eNOS e a nNOS são isoformas constitutivas, enquanto a iNOS, isoforma da NOS mais associada à neurodegenerescência, é induzida em resposta a diversos estímulos como proteínas e ARN de origem patogénica ou citocinas pró-inflamatórias. A iNOS, contrariamente às isoformas endotelial e neuronal, produz uma elevada concentração de $\bullet\text{NO}$ durante longos períodos de tempo, estando envolvida no dano tecidual (Zhang, Dawson e Dawson, 2000).

O $\bullet\text{NO}$ reage muito rapidamente com $\text{O}_2\bullet$ gerando peroxinitrito (ONOO^-), espécie muito reativa e, conseqüentemente, nefasta, levando a uma situação de stress oxidativo (Doherty, 2011 ; Shefa *et al.*, 2017). Efetivamente, o peroxinitrito é um forte agente oxidante e nitrante que reage com uma série de biomoléculas como proteínas, lípidos e ácidos nucleicos, provocando alterações estruturais e funcionais, nomeadamente, inativação de canais iónicos, nitração de moléculas com alteração da sua função, nomeadamente de enzimas e desregulação de vias de sinalização celular (Akyol *et al.*, 2004 ; Shefa *et al.*, 2017).

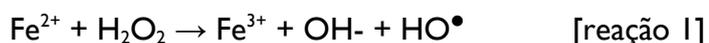
A investigação relativa à relação entre o $\bullet\text{NO}$ e a DP revelou um aumento na expressão de iNOS e nNOS, na produção de $\bullet\text{NO}$, na formação de ONOO^- pelos neutrófilos, na nitração de resíduos de tirosina e na libertação de citocinas neurotóxicas pela microglia ativada (Zhou e Zhu, 2009 ; Doherty, 2011 ; Koppula *et al.*, 2012). Vários estudos *in vitro*, estudos com animais e análises *postmortem* de cérebros de doentes parkinsonianos demonstraram-se também o efeito do $\bullet\text{NO}$ em componentes celulares associados à DP:

- O $\bullet\text{NO}$ altera a solubilidade da Parkina, um componente do complexo E3 ubiquitina ligase, causando a sua agregação intracelular e a perda da sua função neuroprotetora. A Parkina é responsável pela marcação de proteínas disfuncionais para degradação. A sua S-nitrosilação também inibe a sua atividade (Doherty, 2011).
- A S-nitrosilação da peroxiredoxina 2, uma enzima com propriedades antioxidantes, conduz à perda de atividade exacerbando o stress oxidativo (Doherty, 2011).
- O $\bullet\text{NO}$ causa modificações na proteína inibidora da apoptose ligada ao X (XIAP), comprometendo a sua atividade anti-caspase 3 (Doherty, 2011).

O Papel do Ferro no Stress Oxidativo

Vários estudos têm indicado que a acumulação de ferro é um dos mecanismos neuropatológicos associados à DP. O conteúdo total deste metal na substância nigra é superior ao observado noutras áreas do cérebro, sendo que este teor é ainda superior na DP (Muñoz *et al.*, 2016 ; Sian-Hülsmann *et al.*, 2011).

Vários são os potenciais mecanismos apontados como razão deste aumento do teor em ferro na DP, nomeadamente, alterações na homeostasia do ferro, na ferritina e na neuromelanina (Sian-Hülsmann *et al.*, 2011). O ferro livre, nomeadamente o Fe^{2+} , pode tornar-se altamente neurotóxico. Efetivamente, o Fe^{2+} reage com o H_2O_2 , via reação de Fenton (reação I), originando um radical livre extremamente reativo, o radical hidroxilo (HO^\bullet) (Sian-Hülsmann *et al.*, 2011).



O Stress Oxidativo e a Disfunção Mitocondrial

Grande parte da produção de espécies reativas ocorre ao nível da mitocôndria, na cadeia transportadora de eletrões. Efetivamente estima-se que aproximadamente 90% do oxigénio consumido pelas células é utilizado na mitocôndria, onde, em circunstâncias normais, cerca de 1-2% do mesmo é reduzido a O_2^\bullet (Chance, Sies e Boveris, 1979).

A inibição do complexo I observado na DP, provoca um aumento da produção de O_2^\bullet , o qual ao reagir com o $^\bullet\text{NO}$, também em elevada concentração na DP, tal como já discutido anteriormente, leva à formação de ONOO^- , poderoso agente oxidante e nitrante. Estas espécies reativas em elevada concentração podem, por sua vez, induzir e agravar o dano mitocondrial, gerando-se um ciclo vicioso (Nunes *et al.*, 2005; Hauser e Hastings, 2013).

C. O Stress Oxidativo e modificações estruturais e funcionais das proteínas

A formação de proteínas disfuncionais é bastante frequente no Sistema Nervoso devido ao elevado metabolismo e utilização de oxigénio que facilitam a produção de ROS e a consequente indução de danos nas proteínas (McNaught, 2007 ; Espinet *et al.*, 2015).

Entre as proteínas mais afetadas encontra-se a α -sinucleína e a tau, sendo que a sua agregação se encontra associada a disfunção neuronal. A acumulação da tau encontra-se associada a danos na mitocôndria, afetando o complexo I e provocando uma aumento na geração de ROS e depleção de ATP. Já a α -sinucleína encontra-se associada à formação de agregados insolúveis depositados na forma de inclusões nucleares e à qual se dá o nome de corpos de Lewy (Espinete *et al.*, 2015 ; Ciechanover e Kwon, 2017).

Acredita-se que citotoxicidade da α -sinucleína possa estar relacionada com interferência na proteólise. Em condições normais a α -sinucleína é substrato do Sistema Ubiquitina-Proteossoma (SUP). No entanto, em vários estudos *in vivo* e *in vitro* foi demonstrado que a α -sinucleína, quando se encontra numa forma alterada, é resistente à degradação pela SUP e

pode mesmo causar a inibição deste sistema. A grande consequência verificada é a acumulação de α -sinucleína bem como de outras proteínas (McNaught, 2007).

A Homeostasia das Proteínas é de especial importância tendo em conta que os neurónios têm uma capacidade de regeneração limitada e que o controlo das proteínas é mais difícil devido à estrutura celular única (McNaught, 2007 ; Ciechanover e Kwon, 2017).

1.2.3. Neuroinflamação e ativação da microglia

As células da microglia são células fagocíticas e imunocompetentes do sistema imunitário presentes no tecido neuronal, altamente sensíveis a alterações na homeostasia do Sistema Nervoso. Assim, em caso de inflamação, infeção, isquemia, trauma ou neurodegeneração, a microglia é rapidamente ativada (Zhang *et al.*, 2005 ; Whitton, 2007 ; Li e Zhang, 2015).

Esta ativação envolve uma profunda alteração da sua morfologia que passa de uma forma ramificada para uma forma amebóide semelhante à dos macrófagos, um aumento da expressão de recetores de superfície, bem como, a produção de fatores neurotróficos e principalmente de fatores neurotóxicos, tais como citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral (TNF)- α , interferon (IFN)- γ e interleucinas (IL)-1 e 6, enzimas pró-inflamatórias (iNOS e a Ciclooxygenase-2 (COX2)), e espécies reativas de oxigénio e de nitrogénio (Zhang *et al.*, 2005 ; Wojtera *et al.*, 2005 ; Whitton, 2007 ; Perry, 2012).

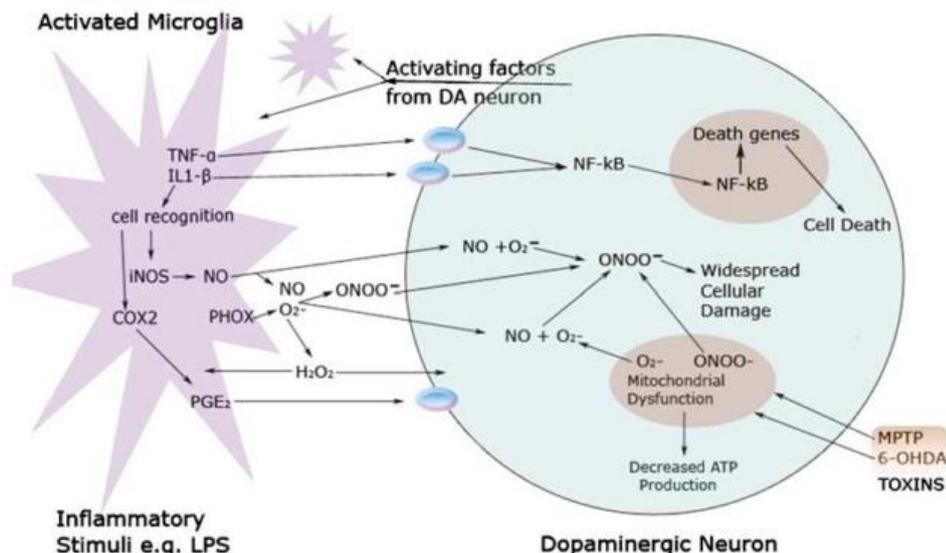


Figura 4 - Interação entre a microglia e os neurónios dopaminérgicos. A microglia ativada produz citocinas, prostaglandinas e ROS, podendo desempenhar um importante papel na neurodegenerescência. (retirado de Whitton, 2007)

Em situações agudas, a inflamação limita o dano ao tecido e permite um restabelecimento rápido da homeostasia, mas quando de forma crônica, a inflamação pode causar danos irreversíveis no tecido neuronal (Tansey, McCoy e Frank-Cannon, 2012). Assim, uma ativação exagerada e descontrolada da microglia é responsável por uma produção exacerbada de mediadores inflamatórios, ROS e RNS, podendo, pois, desempenhar um papel crucial na neurodegenerescência observada nas doenças neurodegenerativas, incluindo na DP. Neste contexto, é importante referir que a substância nigra contém cerca de 6 vezes mais microglia do que qualquer outra região do SNC, sendo portanto os neurónios dopaminérgicos particularmente influenciados pelas células microgliais (Qian, Flood e Hong, 2010 ; More *et al.*, 2013). Além do mais, uma intensa microgliose é consistentemente observada nos doentes parkinsonianos, sugerindo um importante papel das células microgliais na patogénese da DP.

É ainda de salientar que a fagocitose da α -sinucleína, e conseqüente ativação da NADPH oxidase, irá provocar a produção de ROS. Assim, a neurotoxicidade gerada pela α -sinucleína possui a capacidade de ativar a microglia, funcionando como estímulo para alterações morfológicas (Zhang *et al.*, 2005 ; Sawada *et al.*, 2011 ; Whitton, 2007).

A. Cascatas de Sinalização Celular relevantes na neuroinflamação

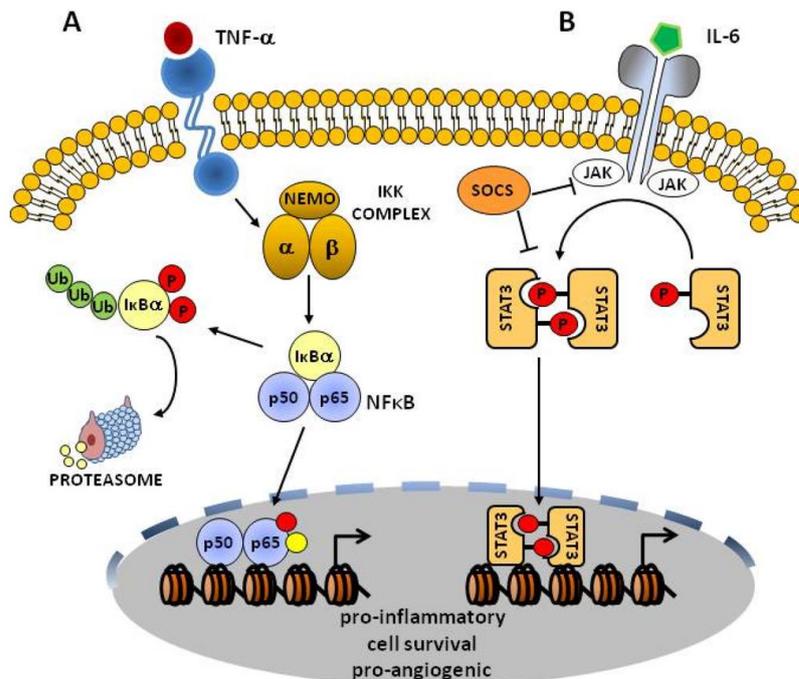


Figura 5 - Representação esquemática das vias de sinalização chave na microglia ativada. As vias mais relevantes são a via do NF- κ B e a via do JAK/STAT. A ativação da microglia resulta na produção de diversas moléculas pró-inflamatórias, sendo que a neuroinflamação resultante se encontra associada a diversas patologias do SNC, tal como a DP (retirado de Valin e Pablos, 2015).

Via de Sinalização Celular do Fator Nuclear κ B (NF- κ B)

O fator nuclear κ B (NF- κ B) é um fator de transcrição que possui um papel essencial na regulação de vários genes importantes na resposta inflamatória e na imunidade inata (Kim, Lee e Lee, 2014). Após a sua ativação inicia-se a produção de diversas citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão celular (seletinas) e proteínas de fase aguda (proteína C-reativa (PCR) e fibrinogénio) (Joseph, Edirisinghe e Burton-freeman, 2014).

A ativação desta via de sinalização foi detetada na SN em pacientes com DP e em modelos animais da doença, sendo de referir que esta ativação ocorre principalmente na microglia ativada (Qian, Flood e Hong, 2010). Num outro estudo foi demonstrado o aumento da translocação nuclear do NF- κ B nos neurónios dopaminérgicos de pacientes com DP (Hunot *et al.*, 1997).

Em condições normais, o NF- κ B encontra-se no citoplasma associado à I κ B, uma proteína inibitória. Na presença de estímulos como citocinas, quimiocinas, vírus e *stress* oxidativo, entre outros, o complexo enzimático cinase do I κ B (IKK) é fosforilado e conseqüentemente ativado, sendo responsável pela fosforilação da proteína I κ B. Quando fosforilada esta proteína é degradada pelo proteossoma e o NF- κ B é libertado, translocando para o núcleo, onde vai ativar a transcrição de vários genes envolvidos na resposta inflamatória através da ligação a sequências específicas no ADN, levando, assim, ao aumento da expressão de citocinas pro-inflamatórias (TNF α , IL-1B) e de enzimas inflamatórias como a iNOS e a COX2 (Haim, Ben *et al.*, 2015 ; Kopitar-Jerala, 2015).

Via de Sinalização Celular das JAK/STAT

Esta é uma via de sinalização celular cuja ativação descontrolada e exagerada tem, sido implicada na patogénese de várias doenças com uma forte componente inflamatória, como é o caso da DP (Ishii *et al.*, 2009).

A ligação de citocinas, nomeadamente do IFN- γ , ou de fatores de crescimento a recetores transmembranares específicos induz a dimerização do recetor, permitindo a autofosforilação e conseqüente ativação das Janus Cinases (JAK), proteínas associadas à porção citoplasmática dos recetores transmembranares. Quando ativadas as JAK fosforilam resíduos de tirosina específicos no domínio citoplasmático do recetor, gerando locais de ligação para as proteínas STAT (Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição). Assim, as STAT são recrutadas para o recetor onde vão ser fosforiladas pelas JAK, especificamente no resíduo de tirosina 701. Uma vez fosforiladas as STAT dissociam-se do recetor, dimerizam e

translocam para o núcleo onde se ligam a locais específicos do ADN, ativando genes que codificam mediadores pró-inflamatórios, como citocinas e enzimas pró-inflamatórias e mediadores da morte celular (Seif *et al.*, 2017).

As terapias farmacológicas, atualmente utilizadas na Doença de Parkinson visam apenas minimizar os sintomas da doença, apresentando ainda graves efeitos secundários, o que torna imperativo o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que previnam ou inibam a progressão da neurodegenerescência. Do que foi aqui exposto, resulta claro que moléculas capazes de prevenir a ativação exacerbada da microglia, inibir cascatas inflamatórias, evitar a disfunção mitocondrial e o *stress* oxidativo, podem vir a constituir importantes alternativas terapêuticas eficazes e seguras.

2. Polifenóis

2.1. Estrutura e Classes

Os polifenóis são metabolitos secundários das plantas produzidos com o objetivo de proteger a planta de agressões exteriores como os raios UV, fungos, bactérias, etc. Podem ser encontrados em abundância em frutas, vegetais, nozes, cacau, chá e vinho tinto. Apresentam uma estrutura química constituída por um ou mais anéis aromáticos, aos quais se encontram ligados grupos hidroxilo e podem ser essencialmente classificados como flavonoides ou não flavonoides. Os não flavonoides são um grupo muito heterogéneo subdividido em várias classes, sendo as principais os ácidos fenólicos, os estilbenos e os linhanos (Weinreb *et al.*, 2004 ; Landete, 2013 ; Tangney e Rasmussen, 2013 ; Carluccio *et al.*, 2014).

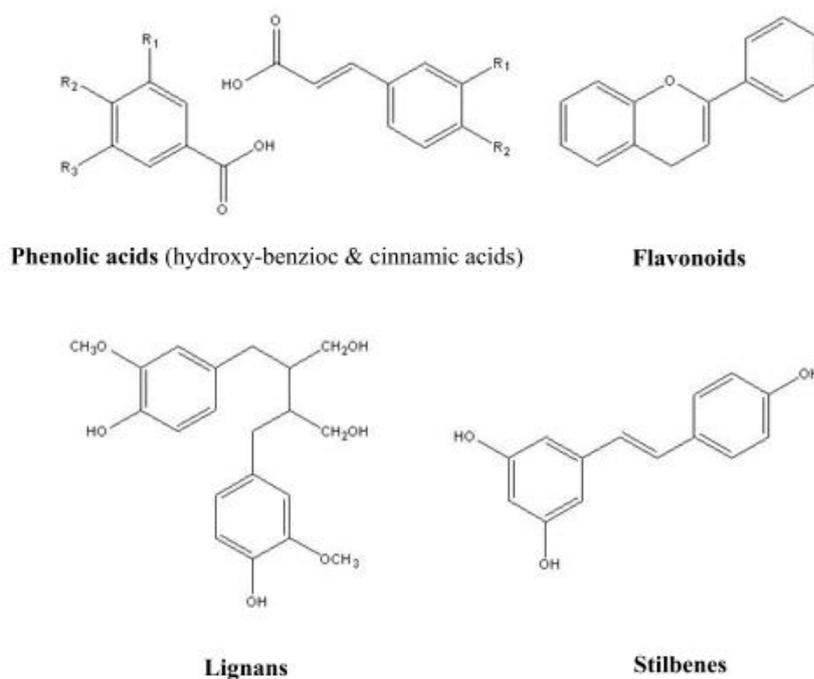


Figura 6 – Diferentes grupos de polifenóis e as suas estruturas químicas retirado de (Li *et al.*, 2014)

Os flavonóides possuem uma estrutura característica com dois anéis benzénicos (A e B) ligados por um anel heterocíclico oxigenado (C). Os flavonóides são o grupo mais representativo dos polifenóis, podendo ainda ser subdivididos em várias subclasses como flavonas, isoflavonas, flavonóis, flavanonas, antocianinas e flavanóis (Weinreb *et al.*, 2004 ; Landete, 2013 ; Tangney e Rasmussen, 2013 ; Carluccio *et al.*, 2014).

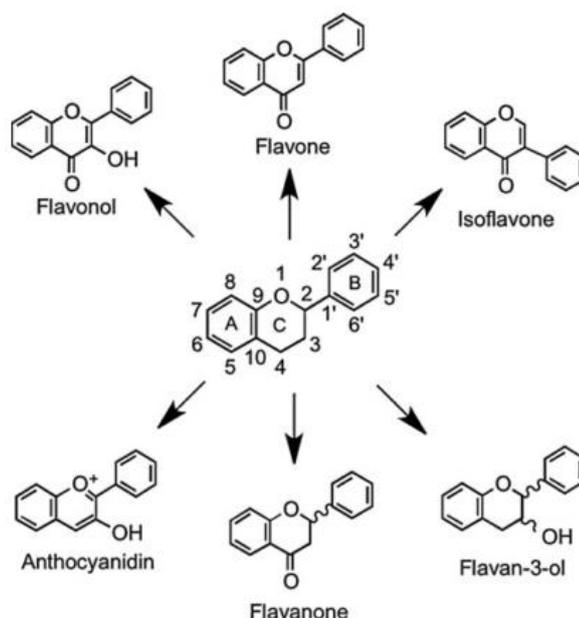


FIG. 1. Structure of the flavonoid skeleton.

Figura 7 – Estrutura dos flavonóides (retirado de (Rio, Del *et al.*, 2013))

2.2. Modulação dos mecanismos moleculares subjacentes à Doença de Parkinson por polifenóis da dieta

Vários estudos têm demonstrado os efeitos benéficos da utilização de polifenóis na prevenção e tratamento de diversas doenças. Recentemente, tornou-se evidente que os polifenóis exercem as suas ações benéficas através da capacidade de modular vias de sinalização celular e a expressão de genes, regulando nomeadamente a secreção e produção de moléculas pró-inflamatórias (Spencer *et al.*, 2012 ; Moosavi *et al.*, 2015 ; Hussain *et al.*, 2016). Neste contexto, os polifenóis podem vir a constituir inovadoras estratégias terapêuticas na doença de Parkinson.

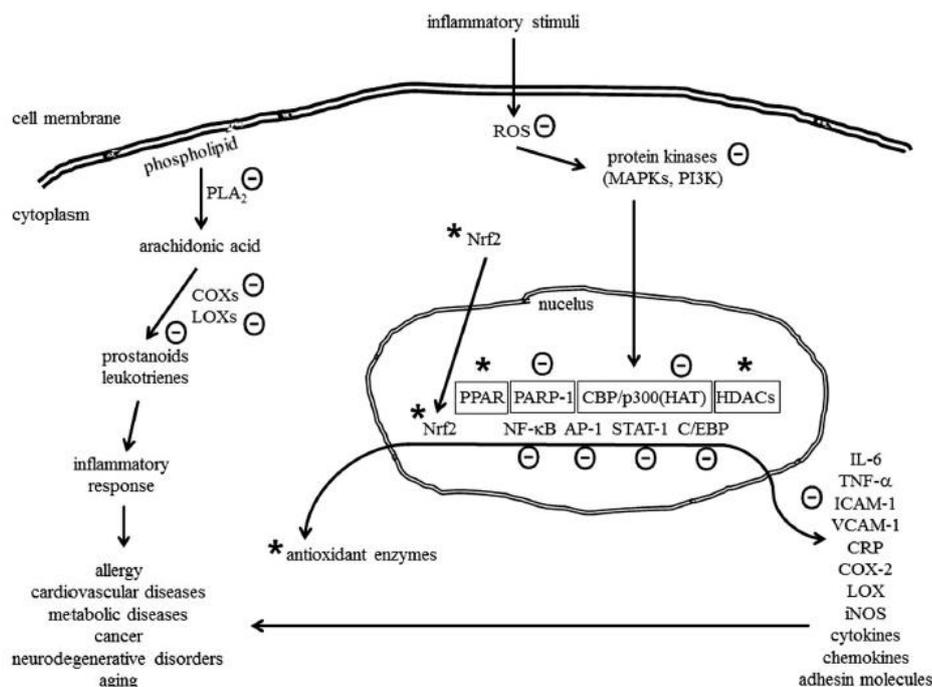


Figura 8 - Mecanismos envolvidos nos efeitos anti-inflamatórios dos polifenóis. Um estímulo inflamatório induz inflamação através diversos mecanismos, tal como apresentado na figura. Os Polifenóis irão promover o seu efeito através da regulação da expressão de enzimas antioxidantes, promovendo a via de sinalização do Nrf2, e da inibição de fatores de transcrição NF-κB, AP-1, STAT-1 e C/EBP, responsáveis por modular a expressão de moléculas e enzimas pró-inflamatórias como IL-6, TNF-α, COX-2 e LOX entre outros. Na figura, as vias em que os polifenóis exercem o seu efeito inibitório encontram-se assinaladas com (-) enquanto as vias em que se verifica um efeito promotor se encontram assinaladas com (*) (retirado de Kim, Lee e Lee, 2014).

2.2.1. Modulação da Disfunção Mitocondrial

Tal como visto anteriormente, a disfunção mitocondrial é um dos fatores chave na patologia da DP, observando-se uma inibição do complexo I da cadeia transportadora de eletrões mitocondrial e uma redução da síntese de ATP nos doentes parkinsónicos. Vários têm sido os polifenóis que demonstraram ter efeitos benéficos nesta disfunção mitocondrial.

Em modelos animais da doença de parkinson, a quercetina demonstrou aumentar a atividade do complexo I e a silibinina aumentou a atividade do complexo IV e da ATP sintase (Geed *et al.*, 2014). Já extratos de *Selaginella delicatula* demonstraram aumentar significativamente a atividade do complexo I e II bem como a expressão de ATPases (Chandran e Muralidhara, 2013). A utilização de Resveratrol em células em cultura apresentou resultados bastante positivos nomeadamente através da melhoria da função mitocondrial, aumentando a produção de ATP, a atividade do complexo I e o consumo de O₂, bem como diminuindo a produção de ROS (Reglodi *et al.*, 2015).

2.2.2. Ação Antioxidante e a via de sinalização do Nrf2

Embora, inicialmente os efeitos benéficos dos polifenóis tenham sido atribuídos às suas propriedades antioxidantes, a sua baixa biodisponibilidade bem como a intensa metabolização que sofrem e que bloqueia os grupos responsáveis pela atividade antioxidante observada *in vitro*, tornam pouco provável que os polifenóis possam atuar como antioxidantes diretos *in vivo*. No entanto, os polifenóis poderão atuar como antioxidantes indiretos, promovendo um aumento das defesas antioxidantes celulares, nomeadamente através da ativação da via de sinalização celular do Nrf2 (do inglês, *Nuclear factor-erythroid 2-related factor*). Esta capacidade dos polifenóis ganha uma particular relevância na DP, doença na qual, tal como já discutido anteriormente, o *stress* oxidativo e a diminuição do conteúdo de GSH parecem desempenhar um papel crucial no seu desenvolvimento.

O fator de transcrição Nrf2 regula a expressão de genes que codificam enzimas de fase II e outras enzimas antioxidantes, tendo, por isso um papel importante na defesa celular (Spencer, 2008 ; Moosavi *et al.*, 2015).

Em condições normais, o Nrf2 encontra-se no citoplasma associado a uma proteína repressora, o Keap1, (do inglês *Kelch-like ECH-associated protein*). O Keap 1, por sua vez, encontra-se ligado a um complexo ubiquitina-ligase, Rbx-1, promovendo a ubiquitinação do Nrf2 e a sua consequente e constante degradação pelo proteossoma.

A oxidação ou modificações covalentes de grupos tiólicos em resíduos específicos de cisteína do Keap1 induzem alterações conformacionais deste, que resultam em incapacidade de ubiquitinação e degradação do Nrf2 pelo proteossoma. Além do mais, o próprio Keap 1, uma vez modificado, sofre ubiquitinação e degradação pelo proteossoma, o que permite a estabilização e translocação do Nrf2 para o núcleo, onde se irá ligar a genes específicos, iniciando a transcrição de genes que codificam enzimas de fase II, enzimas antioxidantes como a heme oxigenase I e enzimas responsáveis pela homeostasia do Glutatião. O Nrf2 encontra-se ainda associado à regulação da interleucina anti-inflamatória IL-10 e ao fator anti-apoptótico Bcl-2 (Haim, Ben *et al.*, 2015).

A fosforilação de resíduos específicos de serina ou teonina do Nrf2 por cinases específicas leva também à dissociação do Nrf2 do Keap1, permitindo a sua translocação para o núcleo.

Alguns estudos demonstram que, após a ingestão de doses elevadas de polifenóis, especialmente quando o *stress* oxidativo é elevado, ocorre um aumento da regulação do Nrf2. Os indutores polifenólicos do Nrf2 são considerados moduladores efetivos na

prevenção e tratamento de doenças associadas a processos inflamatórios (Kim, Lee e Lee, 2014 ; Kaulmann e Bohn, 2016).

Em muitos estudos foi claramente demonstrado que os polifenóis da dieta, nomeadamente a luteonina, quercetina e a epigallocatequina-3-galato, entre outros, têm capacidade de ativar a via Nrf2 em neurónios, microglia e astrócitos (Caruana, Cauchi e Vassallo, 2016).

Os polifenóis, particularmente os que têm na sua estrutura um grupo catecol, como é o caso da luteolina e da quercetina podem, fisiologicamente, sofrer oxidação, formando-se a respetiva quinona ou semiquinona, resultando, ainda deste processo, a produção de ROS. Como as quinonas possuem propriedades eletrofílicas reagem com resíduos de cisteína no Keap1, formando adutos. Além do mais, as ROS produzidas podem também oxidar os resíduos de cisteína do Keap1. Estas modificações estruturais, tal como referido atrás, conduzem à dissociação do complexo Nrf2-Keap1 e à consequente translocação do Nrf2 para o núcleo (Ishii *et al.*, 2009 ; Lee-Hilz *et al.*, 2006 ; Metodiewa *et al.*, 1999).

Os polifenóis parecem, pois, atuar como uma espécie de “toxinas fracas” que colocam as células em alerta e induzem a expressão das defesas celulares, permitindo que a célula responda rapidamente de uma forma mais eficiente quando sujeita a posteriores estímulos tóxicos. Tal mecanismo protetor designa-se por hormesis (Surh, Kundu e Na, 2008).

2.2.3. Modulação da neuroinflamação

Uma ativação exagerada e desregulada das cascatas inflamatórias do NF- κ B e das Jak/STAT, nomeadamente na microglia, tal como já referido, parece desempenhar um papel crucial na neurodegenerescência observada na doença de Parkinson, pelo que a inibição destas vias de sinalização celular podem constituir importantes estratégias terapêuticas.

Modulação da Via de Sinalização Celular do NF- κ B

Entre os vários polifenóis que demonstraram ter efeitos na via de sinalização do NF- κ B encontram-se catequinas, EGCG, quercetina e procianidinas. Vários estudos têm demonstrado que os polifenóis podem modular esta via de sinalização atuando essencialmente de duas formas: inibindo a ativação do complexo enzimático IKK e consequentemente impedindo a fosforilação e degradação do I κ B, proteína essencial para a translocação nuclear do NF- κ B, e/ ou interagindo diretamente com o NF- κ B, impedindo a sua ligação ao ADN e inibindo, assim, a transcrição génica (Kim, Lee e Lee, 2014). A curcumina, o resveratrol e a quercetina mostraram estar associados à prevenção da fosforilação do I κ B, (Rangarajan, Karthikeyan e Dheen, 2016). O resveratrol e a curcumina

mostraram ainda inibir o NF- κ B através do bloqueio da sua translocação para o núcleo (Rahman, Biswas e Kirkham, 2006).

Modulação da Via de Sinalização Celular do JAK/STAT

Vários estudos têm demonstrado que vários polifenóis da dieta podem inibir esta via de sinalização associada à inflamação mediada pela microglia (Rangarajan, Karthikeyan e Dheen, 2016).

Em modelos de microglia em cultura, a apigenina e a luteonina inibiram marcadamente a fosforilação da STAT-1 (Nunes *et al.*, 2017; Kim, Lee e Lee, 2014). A teoflavina, constituinte do chá verde, demonstrou reduzir a fosforilação da STAT-1, protegendo os neurónios (Kim, Lee e Lee, 2014). A gínesteína e a quercetina, mostraram, também, a capacidade de inibir a STAT-1, através da inibição da fosforilação da mesma (Kim, Lee e Lee, 2014 ; Rangarajan, Karthikeyan e Dheen, 2016). Além disso, a luteína, a curcumina, o resveratrol e a quercetina mostram ter a capacidade de diminuir a transcrição de genes inflamatórios induzidos pela STAT (Rangarajan, Karthikeyan e Dheen, 2016).

Como a via do NF- κ B e a via das Jak/STAT se encontram envolvidas na ativação de diversos genes inflamatórios, os polifenóis que inibem a sua ativação exagerada permitirão diminuir a produção desregulada de mediadores pro-inflamatórios (Kim, Lee e Lee, 2014).

Considerações Finais

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, afetando de forma bastante profunda a qualidade de vida dos doentes. Apesar disso, e da intensa investigação que tem vindo a ser desenvolvida nos últimos anos, não se conhecem ainda as causas específicas da doença. Além do mais, a terapia farmacológica utilizada atualmente é ainda muito limitada e apenas permite o controlo dos sintomas da doença, não sendo, em grande parte dos casos, suficiente para melhorar substancialmente a vida dos doentes, e não possuindo a capacidade de retardar o avanço da doença. A sua utilização encontra-se ainda associada a vários efeitos adversos.

Nos últimos anos tem-se verificado muitos progressos no estudo de alternativas à medicação convencional, com o principal objetivo de procurar novas moléculas que permitam não só retardar a doença mas também tratar a mesma. Entre os grupos de moléculas mais estudadas encontram-se os polifenóis, os quais devido à sua capacidade de modular vias de sinalização celular e a expressão de genes, poderão prevenir a ativação exacerbada da microglia, evitar a disfunção mitocondrial e o *stress* oxidativo, mecanismos moleculares que parecem desempenhar um importante papel na doença de Parkinson. Torna-se, pois, essencial um investimento em investigação nesta área, sendo que os polifenóis se apresentam como uma das alternativas mais promissoras para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas eficazes e seguras.

Bibliografia

AKYOL, Omer; ZOROGLU, Salih S.; ARMUTCU, Ferah; SAHIN, Semsettin; GUREL, Ahmet - Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. **In Vivo**. 18:3 (2004) 377–390.

ALAM, Z. I.; JENNER, A.; DANIEL, S. E.; LEES, A. J.; CAIRNS, N.; MARSDEN, C. D.; JENNER, P.; HALLIWELL, B. - Oxidative DNA Damage in the Parkinsonian Brain: An Apparent Selective Increase in 8-Hydroxyguanine Levels in Substantia Nigra. **Journal of Neurochemistry**. 69:3 (1997) 1196–1203.

ALAM, Zafar I.; DANIEL, Susan E.; LESS, Andrew J.; MARSDEN, David C.; JENNER, Peter; HALLIWELL, Barry - A Generalised Increase in Protein Carbonyls in the Brain in Parkinson's but Not Incidental Lewy Body Disease. **Journal of Neurochemistry**. 69:3 (1997) 1326–1329.

ANTUNES, F; NUNES, C; LARANJINHA, J; CADENAS, E. - Redox interactions of nitric oxide with dopamine and its derivatives. **Toxicology**. 208:2 (2005) 207-212.

BRAVO, Patrício; NASSIF, Melissa - Doença de Parkinson: Terapêutica atual e avançada. **Revista Infarma**. 18(2006) 25–29.

CARLUCCIO, Maria Annunziata; CALABRISO, Nadia; SCODITTI, Egeria; MASSARO, Marika; DE CATERINA, Raffaele - Mediterranean Diet Polyphenols. **The Mediterranean Diet**. 1:3 (2014) 291–300.

CARUANA, Mario; CAUCHI, Ruben; VASSALLO, Neville - Putative Role of Red Wine Polyphenols against Brain Pathology in Alzheimer's and Parkinson's Disease. **Frontiers in Nutrition**. 3:August (2016).

CHANCE, Britton; SIES, Helmut; BOVERIS, Alberto - Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. **Physiological reviews**. 59:3 (1979) 527–605.

CHANDRAN, Girish; MURALIDHARA - Neuroprotective Effect of Aqueous Extract of *Selaginella delicatula* as Evidenced by Abrogation of Rotenone-Induced Motor Deficits, Oxidative Dysfunctions, and Neurotoxicity in Mice. **Cellular and Molecular Neurobiology**. 33:7 (2013) 929–942.

CIECHANOVER, Aaron; KWON, Yong Tae - Protein Quality Control by Molecular Chaperones in Neurodegeneration. **Frontiers in Neuroscience**. 11:April (2017) 1–18.

CONNOLLY, Barbara S.; LANG, Anthony E. - Pharmacological Treatment of Parkinson Disease. **Jama**. 311:16 (2014) 1670–1683.

DELONG, Mahlon - Parkinson's Disease. **Neurobiology of Disease**. 7:5 (2000) 559–560.

DEXTER, D. T.; CARTER, C. J.; WELLS, F. R.; JAVOY-AGID, F.; AGID, Y.; LEES, A.; JENNER, P.; MARSDEN, C. D. - Basal Lipid Peroxidation in Substantia Nigra Is Increased in Parkinson's Disease. **Journal of Neurochemistry**. 52:2 (1989) 381–389.

DEXTER, David T.; HOLLEY, Anne E.; FLITTER, William D.; SLATER, Trevor F.; WELLS, F. Raymond; DANIEL, Susan E.; LEES, Andrew J.; JENNER, Peter; MARSDEN, C. David. -

- Increased levels of lipid hydroperoxides in the Parkinsonian Substantia nigra: An HPLC and ESR study. **Movement Disorders**. 9:1 (1994) 92–97.
- DOHERTY, Gayle Helane - Nitric oxide in neurodegeneration: Potential benefits of non-steroidal anti-inflammatories. **Neuroscience Bulletin**. 27:6 (2011) 366–382.
- DONG, Jie; CUI, Yanhua; LI, Song; LE, Weidong. - Current Pharmaceutical Treatments and Alternative Therapies of Parkinson's Disease. **Current Neuropharmacology**. 14 (2016) 339–355.
- ESPINET, Carme; GONZALO, Hugo; FLEITAS, Catherine; MENAL, Maria Jose; EGEA, Joaquim - Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Neurotrophic Approach. **Current Drug Targets**. 16:1 (2015) 20–30.
- GEED, Milind; GARABADU, Debapriya; AHMAD, Ausaf; KRISHNAMURTHY, Sairam - Silibinin pretreatment attenuates biochemical and behavioral changes induced by intrastriatal MPP+ injection in rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. 117 (2014) 92–103.
- GILMORE, TD - Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives. **Oncogene**. 25:51 (2006) 6680–6684.
- GOOD, P F; HSU, A; WERNER, P; Perl, D P; OLANOW, C W - Protein nitration in Parkinson's disease. **Journal of neuropathology and experimental neurology**. 57:4 (1998) 338–42.
- GORELL, J M; ORDIDGE, R J; BROWN, G G; DENIAU, J C; BUDERER, N M; HELPERN, J A - Increased iron-related MRI contrast in the substantia nigra in Parkinson's disease. **Neurology**. 45:6 (1995) 1138–43.
- HAIM, Lucile Ben; CARRILLO-DE-SAUVAGE, Maria-Angeles; CEYZERIAT, Kelly; ESCARTIN, Carole - Elusive roles for reactive astrocytes in neurodegenerative diseases. **Frontiers in Cellular Neuroscience**. 9:August (2015) 1–27.
- HAUSER, David N.; HASTINGS, Teresa G. - Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease and monogenic parkinsonism. **Neurobiology of Disease**. 51 (2013) 35–42.
- HSU, Michael; SRINIVAS, Bharath; KUMAR, Jyothi; SUBRAMANIAN, Rajagopalan; ANDERSEN, Julie - Glutathione depletion resulting in selective mitochondrial complex I inhibition in dopaminergic cells is via an NO-mediated pathway not involving peroxynitrite: Implications for Parkinson's disease. **Journal of Neurochemistry**. 92 (2005) 1091–1103.
- HUNOT, S; BRUGG, B; RICARD, D; Michel, P; MURIEL, M P; RUBERG, M; FAUCHEUX, B A; AGID, Y; HIRSCH, E C. - Nuclear translocation of NF-kappaB is increased in dopaminergic neurons of patients with parkinson disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. 94:14 (1997) 7531–6.
- HUSSAIN, Tarique; TAN, Bie; YIN, Yulong; BLACHIER, Francois; TOSSOU, Myrlene C B; RAHU, Najma - Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? **Hindawi Publishing Corporation**. 2016 (2016) 1–9.
- ISHII, Takeshi; ISHIKAWA, Miki; MIYOSHI, Noriyuki; YASUNAGA, Mayuko; AKAGAWA,

Mitsugu; UCHIDA, Koji; NAKAMURA, Yoshimasa - Catechol type polyphenol is a potential modifier of protein sulfhydryls: Development and application of a new probe for understanding the dietary polyphenol actions. **Chemical Research in Toxicology**. 22:10 (2009) 1689–1698.

JENNER, Peter - Oxidative stress and Parkinson's disease. **Handbook of Clinical Neurology**. 83 (2007) 507–520.

JENNER, Peter - Mitochondria, monoamine oxidase B and Parkinson's disease. **Basal Ganglia**. 2 (2012) 3–7.

JHA, Nandita; JURMA, Octavian; LALLI, Giovanna; LIU, Yi; PETTUS, Edward Harvey; GREENAMYRE, John Timothy; LIU, Rui-Ming; FORMAN, Henry Jay; ANDERSEN, Julie Kay. - Glutathione Depletion in PC12 Results in Selective Inhibition of Mitochondrial Complex I Activity. **Journal of Biological Chemistry**. 275:34 (2000) 26096–26101.

JOSEPH, Shama V.; EDIRISINGHE, Indika; BURTON-FREEMAN, Britt M. - Berries: Anti-inflammatory Effects in Humans. **Journal of agricultural and food chemistry**. 62 (2014) 3886–3903.

KASTEN, Meike; CHADE, Annabel; TANNER, Carolina M. - **Epidemiology of Parkinson's disease** 83:2 (2007) 129-151.

KAULMANN, Anouk; BOHN, Torsten - Bioactivity of Polyphenols: Preventive and Adjuvant Strategies toward Reducing Inflammatory Bowel Diseases - Promises, Perspectives, and Pitfalls. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. 2016 (2016) 1–29.

KIM, Han-joon; JEON, Beom S.; PAEK, Sun Ha - Nonmotor Symptoms and Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. **Journal of Movement Disorders**. 8:2 (2015) 83–91.

KIM, Jiyong; LEE, Ki Won; LEE, Hyong Joo - **Polyphenols Suppress and Modulate Inflammation: Possible Roles in Health and Disease**. 1 (2014) 393-408

KOPITAR-JERALA, Nataša - Innate Immune Response in Brain, NF-Kappa B Signaling and Cystatins. **Frontiers in Molecular Neuroscience**. 8:December (2015) 1–9.

KOPPULA, Sushruta; KUMAR, Hemant; KIM, In Su; CHOI, Dong Kug - Reactive oxygen species and inhibitors of inflammatory enzymes, NADPH oxidase, and iNOS in experimental models of parkinson's disease. **Mediators of Inflammation**. 2012 (2012) 1–16.

LANDETE, J. M. - Dietary Intake of Natural Antioxidants: Vitamins and Polyphenols. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. 53:7 (2013) 706–721.

LEE-HILZ, Yee Y.; BOERBOOM, Anne Marie J F; WESTPHAL, Adrie H.; VAN BERKEL, Willem J H; AARTS, Jac M M J G; RIETJENS, Ivonne M C M - Pro-oxidant activity of flavonoids induces EpRE-mediated gene expression. **Chemical Research in Toxicology**. 19:11 (2006) 1499–1505.

LI, An-Na; LI, Sha; ZHANG, Yu-Jie; XU, Xiang-Rong; CHEN, Yu-Ming; LI, Hua-Bin - Resources and biological activities of natural polyphenols. **Nutrients**. 6 (2014) 6020–6047.

- LI, Ting; ZHANG, Shengxiang - Microgliosis in the Injured Brain: Infiltrating Cells and Reactive Microglia Both Play a Role. **The Neuroscientist**. (2015) 1–6.
- MCNAUGHT, Kevin St P. - Protein-handling dysfunction in Parkinson's disease. **Handbook of clinical neurology**. 83 (2007) 571–90.
- METODIEWA, D; KOCEVA-CHYLA, A; KOCHMAN, A; SKOLIMOWSKI, J; JÓZWIAK, Z - Antiproliferative and cytotoxic effects of N,N-diethylaminoethyl ethers of flavanone oximes: a comparison with anthracycline(s), anthraquinone and nitroxides action. **Anticancer research**. 19:2A (1999) 1255–60.
- MOOSAVI, Fatemeh; HOSSEINI, Raziieh; SASO, Luciano; FIRUZI, Omidreza - Modulation of neurotrophic signaling pathways by polyphenols. **Drug Design, Development and Therapy**. 10 (2015) 23–42.
- MORE, Sandeep Vasant; KUMAR, Hemant; KIM, In Su; SONG, Soo Yeol; CHOI, Dong Kug - Cellular and molecular mediators of neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease. **Mediators of Inflammation**. 2013 (2013).
- MUNOZ, Yorka; CARRASCO, Carlos M.; CAMPOS, Joaquín D.; AGUIRRE, Pabla; NUNEZ, Marco T. - Parkinson's Disease: The Mitochondria-Iron Link. **Parkinson's Disease**. 2016 (2016) 1–21.
- NUNES, C; ALMEIDA, L; BARBOSA, RM; LARANJINHA, J. - Luteolin suppresses the JAK/STAT pathway in a cellular model of intestinal inflammation. **Food Funct**. 8:1 (2017) 387-396.
- NUNES, C; ALMEIDA, L; LARANJINHA, J. - Synergistic inhibition of respiration in brain mitochondria by nitric oxide and dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC). Implications for Parkinson's disease. **Neurochem Int**. 47:3 (2005) 173-82.
- NUNES, C; BARBOSA, RM; ALMEIDA, L; LARANJINHA, J. - Nitric oxide and DOPAC-induced cell death: from GSH depletion to mitochondrial energy crisis. **Mol Cell Neurosci**. 48:1 (2011) 94-103.
- OLGUIN, H.; GUZMAN, D.; GARCIA, E.; MEJIA, G. - The role of dopamine and its dysfunction as a consequence of oxidative stress. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. 2016 (2016).
- PERRY, V.Hugh - Innate Inflammation in Parkinson ' s Disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. 2 (2012) 1–11.
- QIAN, Li; FLOOD, Patrick M.; HONG, Jau Shyong - Neuroinflammation is a key player in Parkinson's disease and a prime target for therapy. **Journal of Neural Transmission**. 117:8 (2010) 971–979.
- RAHMAN, Irfan; BISWAS, Saibal K.; KIRKHAM, Paul A. - Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. **Biochemical Pharmacology**. 72:11 (2006) 1439–1452.
- RANGARAJAN, Parakalan; KARTHIKEYAN, Aparna; DHEEN, S. T. - Role of dietary phenols in mitigating microglia-mediated neuroinflammation. **NeuroMolecular Medicine**. 18:3

(2016) 453–464.

REGLODI, Dora; RENAUD, Justine; TAMAS, Andrea; TIZABI, Youssef; SOCIAS, Benjamin; DEL-BEL, Elaine; RAISMAN-VOZARI, Rita - Novel tactics for neuroprotection in Parkinson's disease: Role of antibiotics, polyphenols and neuropeptides. **Progress in Neurobiology**. (2015) 1–75.

RIO, Daniele DEL; RODRIGUEZ-MATEOS, Ana; SPENCER, Jeremy P.E.; TOGNOLINI, Massimiliano; BORGES, Gina; CROZIER, Alan - Dietary (Poly)phenolics in Human Health: Structures, Bioavailability, and Evidence of Protective Effects Against Chronic Diseases. **Antioxidants & Redox Signaling**. 18:14 (2013) 1818–1892.

SAWADA, Hirohide; SUZUKI, Hiromi; ONO, Kenji; IMAMURA, Kazuhiro; NAGATSU, Toshiharu; SAWADA, Makoto - Role of Microglia in Inflammatory Process in Parkinson's Disease. **Etiology and Pathophysiology of Parkinson's Disease**. (2011) 373–381.

SEGURA-AGUILAR, Juan; PARIS, Irmgard; MUNOZ, Patricia; FERRARI, Emanuele; ZECCA, Luigi; ZUCCA, Fabio A - Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease. **Journal of Neurochemistry**. 129:6 (2014) 898–915.

SEIF, Farhad; KHOSHMIRSAFA, Majid; AAZAMI, Hossein; MOHSENZADEGAN, Monireh; SEDIGHI, Gholamreza; BAHAR, Mohammadali - The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. **Cell Communication and Signaling**. 15:1 (2017) 23.

SHAHED, Joochi; JANKOVIC, Joseph - Motor symptoms in Parkinson's disease. **Handbook of Clinical Neurology**. 83 (2007) 329–342.

SHEFA, Ulfuara; YEO, Seung Geun; KIM, Min Sik; SONG, In Ok; JUNG, Junyang; JEONG, Na Young; HUH, Youngbuhm - Role of Gasotransmitters in Oxidative Stresses, Neuroinflammation, and Neuronal Repair. **BioMed Research International**. 2017 (2017) 1–15.

SIAN-HÜLSMANN, Jeswinder et al., deve ler-se “SIAN-HULSMANN, Jeswinder; MANDEL, Silvia; YOUDIM, Moussa B H; RIEDERER, Peter - The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. **Journal of Neurochemistry**. 118 (2011) 939–957.

SOFIC, E.; PAULUS, W.; JELLINGER, K.; RIEDERER, P.; YOUDIM, M. B H - Selective Increase of Iron in Substantia Nigra Zona Compacta of Parkinsonian Brains. **Journal of Neurochemistry**. 56:3 (1991) 978–982.

SPENCER, Jeremy P. E. - Flavonoids: modulators of brain function? **British Journal of Nutrition**. 99:E-S1 (2008) 60–77.

SPENCER, Jeremy P E; VAFEIADOU, Katerina; WILLIAMS, Robert J.; VAUZOUR, David - Neuroinflammation: Modulation by flavonoids and mechanisms of action. **Molecular Aspects of Medicine**. 33:1 (2012) 83–97.

SURH, Young Joon; KUNDU, Joydeb Kumar; NA, Hye Kyung - Nrf2 as a master redox switch in turning on the cellular signaling involved in the induction of cytoprotective genes by some chemopreventive phytochemicals. **Planta Medica**. 74:13 (2008) 1526–1539.

- TANGNEY, Christy; RASMUSSEN, Heather E. - Polyphenols, Inflammation, and Cardiovascular Disease. **Current Atherosclerosis Reports**. 15:5 (2013) 1689–1699.
- TANSEY, Malú; MCCOY, Melissa; FRANK-CANNON, Tammy – Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson’s disease: potential environmental triggers, pathways, and targets for early therapeutic intervention. **Exp Neurol**. 208:1 (2017) 1–25.
- VALIN, Alvaro; PABLOS, José L. - The role of the transcriptional regulation of stromal cells in chronic inflammation. **Biomolecules**. 5:4 (2015) 2723–2757.
- WEINREB, Orly *et al.* - Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer’s and Parkinson’s diseases. **Journal of Nutritional Biochemistry**. 15 (2004) 506–516.
- WHITTON, P. S. - Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson’s disease. **British journal of pharmacology**. 150 (2007) 963–76.
- WOJTERA, Marcin; SIKORSKA, Beata; SOBOW, Tomasz; LIBERSKI, Pawel P - Microglial cells in neurodegenerative disorders. **Folia Neuropathol**. 43:4 (2005) 311–321.
- ZHANG, Jing; PERRY, George; SMITH, Mark A; ROBERTSON, David; OLSON, Sandra J; GRAHAM, Doyle G; MONTINE, Thomas J - Parkinson’s disease is associated with oxidative damage to cytoplasmic DNA and RNA in substantia nigra neurons. **The American journal of pathology**. 154:5 (1999) 1423–9.
- ZHANG, Wei; WANG, Tongguang; PEI, Zhong; MILLER, David S.; WU, Xuefei; BLOCK, Michelle L.; WILSON, Belinda; ZHANG, Wanqin; ZHOU, Yong; HONG, Jau-Shyong; ZHANG, Jing - Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson’s disease. **FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**. 19 (2005) 533–42.
- ZHANG, Yi; DAWSON, Valina L.; DAWSON, Ted M. - Oxidative stress and genetics in the pathogenesis of Parkinson’s disease. **Neurobiology of disease**. 7 (2000) 240–50.
- ZHOU, Li; ZHU, Dong-Ya - Neuronal nitric oxide synthase: Structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. **Nitric Oxide**. 20:4 (2009) 223–230.

Parte B: Relatório de Estágio Curricular na
PHAGECON – Serviços e Consultoria
Farmacêutica



Orientação
QPPV Deputy Vanessa Fachada

Catarina Isabel Capela Pires

Julho de 2017

Introdução

O estágio na PHAGECON - Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda teve a duração de três meses e foi realizado sob a orientação da *Qualified Person for Pharmacovigilance (QPPV)* Deputy Vanessa Fachada. Estagiar nesta empresa em expansão permitiu-me experienciar uma área que, certamente, me auxiliará a traçar um percurso profissional diferente. Contactei com a realidade empresarial, graças a todo o acolhimento e simpatia dos colaboradores da empresa que me proporcionaram momentos de aprendizagem, permitindo assim consolidar conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do meu percurso universitário. Consegui ter uma visão global do complexo funcionamento organizacional de uma empresa e perceber o contributo de cada colaborador para o bom funcionamento geral da mesma.

Com a elaboração do presente relatório procurei fazer uma análise crítica e reflexiva sobre as atividades exercidas durante o período de estágio, apontando os conhecimentos que adquiri e expondo também as dificuldades encontradas e as experiências vivenciadas. Foi, sem dúvida, uma etapa marcante no meu percurso como futura farmacêutica e contribuiu de forma prática e refletida para a minha formação profissional e pessoal bem como permitiu consolidar conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC).

Começo por fazer uma breve introdução ao setor, seguido da apresentação da empresa, a sua história e a sua estrutura organizacional, analiso também a minha participação como estagiária, expondo as minhas perceções e conclusões sobre os resultados obtidos, dificuldades encontradas e experiências vivenciadas através de uma análise SWOT.

A.1. As entidades reguladoras do setor do medicamento

Com vista à proteção da saúde pública, à garantia de qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos de uso humano e veterinário comercializados na União Europeia e à uniformização dos critérios científicos que permitem a autorização de comercialização destes nos vários países da União Europeia, surge em 1995 a Agência Europeia para Avaliação de Produtos Médicos (EMEA) cujo nome foi posteriormente alterado para Agência Europeia do Medicamento (EMA) em 2004. A EMA tem como principal objetivo a proteção e promoção da saúde humana e animal através da avaliação e supervisão dos medicamentos para uso humano e veterinário.

Em Portugal, o organismo de tutela dos medicamentos e da atividade farmacêutica foi durante muitos anos a Direção Geral de Saúde. Em 1985 surge a Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos mas só em 1993 foi criado o INFARMED, com total autonomia financeira e administrativa e com a responsabilidade de supervisionar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento ao longo de todo o seu circuito tendo por base as diretivas europeias. A nível internacional, o INFARMED assume a responsabilidade de relação com outras instituições nomeadamente a EMA, a Comissão Europeia e a Organização Mundial de Saúde.

A.2. Os Assuntos Regulamentares em Portugal

O mercado do medicamento é um dos mais regulados devido à necessidade de proteger a saúde pública e assegurar a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. Os Assuntos Regulamentares (AR) nascem da necessidade de certificar estas três vertentes antes da entrada no mercado. Para que seja autorizada a comercialização, a empresa deve garantir uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM) atribuída por um Estado-membro da União Europeia, tal como referido na Diretiva 65/65/CE. A AIM possui uma validade de cinco anos sendo necessária renovação posteriormente. A Autorização pode ser revogada caso se verifiquem alterações no âmbito da Farmacovigilância. Para obtenção desta AIM, as autoridades regulamentares do medicamento, no caso nacional o INFARMED, deve assegurar a avaliação deste com base em critérios científicos e tendo sempre por base a proteção da saúde pública.

A nível europeu a obtenção de AIM pode ser feita a partir de quatro tipos de procedimentos, Procedimento Centralizado, Procedimento Descentralizado, Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Nacional. O suporte de um pedido de AIM, documentação necessária à submissão deste pedido, possui normas uniformizadas a nível internacional.

O *International Council for Harmonisation (ICH)* tem como missão a uniformização dos requisitos técnicos dos medicamentos para uso humano. Com o ICH surgiu o Dossiê Técnico Comum (CTD) e o seu formato eletrónico (eCTD), cuja função é agregar toda a informação necessária ao pedido de AIM num único documento de forma clara e perceptível facilitando a sua avaliação. O CTD encontra-se subdividido em 5 Módulos específicos:

- Módulo I: Informação administrativa e Informações de prescrição (específica para cada região);

- Módulo 2: Sumário geral do CTD (incluindo resumo de qualidade e visão geral dos aspetos clínicos e pré-clínicos);
- Módulo 3: Informação da Qualidade;
- Módulo 4: Relatórios dos ensaios não clínicos;
- Módulo 5: Relatórios dos ensaios clínicos.

O profissional de AR surge como uma ajuda crucial ao longo de todo este processo, permitindo às empresas farmacêuticas ultrapassarem todos os desafios regulamentares e técnicos com mais destreza, e auxiliando no processo de organização desta informação. Este profissional deve possuir competências multidisciplinares nomeadamente: compreensão do processo de desenvolvimento farmacêutico, capacidade de trabalhar em equipas multidisciplinares, conhecimento e compreensão do ambiente político e comercial, conhecimento e compreensão do quadro regulamentar farmacêutico, capacidade para gerir projetos e trabalhar com prazos muito apertados e capacidade de negociação com as autoridades reguladoras.

A.3. A Farmacovigilância em Portugal

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), Farmacovigilância (FV) é definida como a “ciência e todas as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou outros problemas relacionados com o medicamento”. Segundo a Diretiva 2010/84/EU, uma reação adversa é definida como “reação nociva e não intencional a um medicamento”.

Na década de 60, após a Tragédia da Talidomida, resultante da administração deste a doentes grávidas, sente-se a necessidade de monitorizar e vigiar continuamente os medicamentos após o início da sua comercialização. Em 1968, com a criação de um projeto-piloto desenvolvido pela OMS, dão-se os primeiros passos para a criação de um Sistema Internacional de Farmacovigilância. Os principais objetivos seriam desenvolver um sistema para detetar, registar e avaliar reações adversas medicamentosas (RAMs). A partir deste projeto-piloto começam a surgir Sistemas Nacionais de Farmacovigilância.

Em Portugal, este sistema surgiu em 1992 acompanhado pela criação do Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF). O CNF é composto por várias Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF): URF Porto, URF Coimbra, URF Lisboa, URF Setúbal e Santarém,

URF Guimarães, URF Beira Interior e URF Algarve e Alentejo. O CNF coordena toda a atuação da FV, bem como questões ligadas à segurança dos medicamentos. É ainda responsável pela publicação trimestral do Boletim de Farmacovigilância, que inclui avisos referentes a RAM e alertas de segurança.

É um dever dos profissionais de saúde e da indústria farmacêutica notificar RAM, com principal destaque para RAM graves. Uma RAM grave é aquela que causa a morte, que coloca a vida em risco, que motiva ou prolonga a hospitalização, que provoca incapacidade permanente ou significativa, que causa anomalia congénita ou requer intervenção para prevenir dano permanente. O sistema de notificação de suspeita de RAM é assim um meio de monitorizar o medicamento através dos profissionais de saúde, que contactam no dia-a-dia com os resultados efetivos da medicação na vida dos doentes.

I. PHAGECON – Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda

A PHAGECON inclui-se num sólido e prestigiado Grupo farmacêutico de capitais privados sediado em Mortágua, com mais de 60 anos de história em algumas das suas empresas e presente em mais de 20 países. Este Grupo desenvolve atividades na cadeia de valor do produto farmacêutico incluindo a Área Industrial (Produção e Desenvolvimento), Distribuição, Promoção de Produtos Farmacêuticos, Consultoria Farmacêutica e Tecnologias de Informação.

O grupo encontra-se estruturado em três áreas de negócios distintas, no âmbito do setor farmacêutico, nomeadamente: Área Industrial (onde se incluem as empresas Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica, S.A. e Paracélsia – Indústria Farmacêutica, S.A), Distribuição e Logística (onde se incluem as empresas FHC Farmacêutica S.A., Overpharma - Produtos Médicos e Farmacêuticos, Lda.e Empifarma - Produtos Farmacêuticos) e Consultoria, Tecnologias de informação e Serviços (onde se incluem as empresas PHAGECON e Zeone Informática, Lda) .

Fundada em Janeiro de 2006, a PHAGECON surge no contexto de uma crescente exigência no sector farmacêutico e disponibiliza uma gama de serviços especializados de consultoria em diversas áreas (Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância, Assuntos Médicos e Científicos, Assuntos Farmacêuticos, Traduções, Formação e outros Serviços de Suporte). Esta companhia portuguesa desenvolve a sua atividade a nível nacional e internacional e possui uma valiosa plataforma de conhecimento técnico e científico. A PHAGECON suporta a sua atividade em princípios basilares, nomeadamente: Qualidade, Confidencialidade, Excelência, Eficiência e Profissionalismo.

Se na fase inicial esta empresa era apenas composta por três colaboradores e sediada em Coimbra, atualmente, e após a mudança do escritório para Lisboa no final de 2015, a empresa encontra-se em constante expansão e conta já com uma equipa constituída por aproximadamente trinta colaboradores. Destaca-se ainda o prémio Gazela, recebido pela empresa em 2014 e 2015, cujo objetivo é galardoar as empresas com o crescimento mais rápido na Região de Coimbra.

Internamente, a PHAGECON encontra-se estruturada em quatro departamentos, Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância, Assuntos Científicos e Garantia de Qualidade. Enquanto estagiária na PHAGECON tive oportunidade de realizar tarefas muito

diversificadas em todos os departamentos, com especial destaque para o departamento de Farmacovigilância.

1.1. Departamento de Assuntos Científicos

O Departamento de Assuntos Científicos encontra-se responsável pela elaboração de documentação técnica e médica incluindo *medical writing*, apoio fármaco-económico (*market access*, preços e participações) e, não só relativo a medicamentos mas também de outro tipo de produtos como dispositivos médicos (DM), cosméticos e biocidas.

Neste departamento participei na revisão de preços de vários medicamentos na revisão de SOP de empresas e na preparação de RCM, FI e IECRCM de medicamentos.

1.2. Departamento de Assuntos Regulamentares

O Departamento de Assuntos Regulamentares assegura a total conformidade das empresas e dos seus produtos com os requisitos legais aplicáveis durante todo o ciclo de vida do medicamento, incluindo o planeamento estratégico para submissão da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), análise de possíveis lacunas na documentação, elaboração dos documentos específicos do dossiê de AIM e preparação do mesmo para submissão, lançamento do produto e preparação do material promocional e atividade de manutenção da AIM bem como traduções técnicas e científicas.

Neste departamento estive envolvida nas confirmações das especificações da Cartonagem, FI, RCM, Rótulos e Fichas de Segurança e sua tradução, na verificação de alterações à cadeia de fabrico, na confirmação de especificações de lote bem como na verificação da Codificação DM e das especificações de suplementos alimentares.

1.3. Departamento de Farmacovigilância

O Departamento de Farmacovigilância apresenta uma solução integrada que permite apoiar as Empresas Farmacêuticas nos desafios que vão aparecendo relacionados com os requisitos de Farmacovigilância bem como garantir a existência de um sistema de Farmacovigilância enquanto Titular de AIM. É da sua responsabilidade todas as funções relacionadas com a implementação de um Sistema de Farmacovigilância, elaboração de relatórios CIOMS, relatórios de risco-benefício, monitorização de literatura local ou internacional, deteção de sinal, implementação de medidas de segurança relacionadas com decisões do PRAC,

realização de auditorias aos sistemas de Farmacovigilância das empresas, bem como elaboração de PSUR e de RMP.

Neste departamento participar na realização de Pesquisa Bibliográfica Nacional e Internacional, bem como na elaboração de RMP, PSUR, Adendas Clínicas e formulários CIOMS.

I.4. Departamento de Garantia de Qualidade

O Departamento de Garantia de Qualidade está encarregue pela implementação e melhoria de sistemas de qualidade, de acordo com todos os requisitos de legislação nacional e internacional bem como de *guidelines* desenvolvidas por várias Organizações de Qualidade. Adicionalmente, este departamento é ainda responsável pela certificação ISO, realização de auditorias internas e externas e pela implementação de procedimentos internos de acordo com as GDP e GMP.

I.5. Outros Serviços

Tendo como objetivo adaptar-se às necessidades específicas dos clientes a PHAGECON possui ainda uma vertente de formação por profissionais da área, tendo como intuito melhorar a perceção das empresas clientes relativamente aos assuntos regulamentares e farmacovigilância, bem como aumentar o conhecimento prático de novos colaboradores que se vão juntando à empresa.

Durante o meu estágio participei em formações referentes a Farmacovigilância, Alterações à AIM e Revisão QRD.

2. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta de gestão e planeamento muito utilizado por empresas para fazer uma análise estratégica e de ambiente. O termo SWOT refere-se às iniciais dos pontos a ser analisados: *Strengths* (Pontos Fortes ou Forças), *Weaknesses* (Pontos Fracos ou Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças) respetivamente. O principal objetivo desta análise é fazer um estudo interno e externo identificando as principais vantagens e prioridades de melhoria, permitindo estabelecer opções estratégicas.

Esta análise é subdividida na análise Externa e na análise Interna. A análise interna corresponde neste caso particular aos aspetos que diferenciam o estagiário, nomeadamente o desempenho deste e refere-se às Forças e Fraquezas. A análise externa refere-se a fatores relativos ao meio envolvente, nomeadamente do local de estágio ou do próprio mercado de trabalho e diz respeito às Oportunidades e Ameaças.

Após uma análise cuidada de todo o estágio, a tabela I representa a síntese das forças e fraquezas bem como das oportunidades e ameaças.

Tabela I - Síntese da Análise SWOT

Forças	Fraquezas
<ul style="list-style-type: none">• Experiência prática nos vários departamentos;• Empenho e autonomia	<ul style="list-style-type: none">• Plano Curricular• Conhecimento de Inglês
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">• Plano de estágio bem definido• Equipa jovem e dinâmica• Formação ao longo do estágio• Localização e Organização	<ul style="list-style-type: none">• Estágio de curta duração• Inexistência de um programa de apoio ao estágio curricular

2.1. Forças

Experiência prática nos vários departamentos da empresa

Sem dúvida que o que mais marcou o estágio foi a possibilidade de desenvolver trabalho com elementos de todos os departamentos, permitindo-me adquirir conhecimentos gerais

em várias vertentes e ter uma ideia mais enriquecedora e global dos serviços e consultadoria farmacêutica. A conceção teórica que possuía sobre esta área mudou bastante com esta oportunidade.

Apesar do trabalho ser realizado em equipa verifica-se uma divisão interna de funções, bem como uma calendarização de todas as tarefas, tendo sempre em conta os prazos impostos para as várias tarefas. A minha formação passou pelo contacto direto com os vários elementos da equipa, que me explicavam as suas funções e demonstravam de forma mais prática a realização destas, sendo-me de seguida proposta a realização destas mesmas tarefas de forma independente. Todo o meu trabalho era revisto por dois elementos da equipa, aliás esta dupla verificação é um processo padrão para todos os documentos elaborados pela empresa.

Como resultado da realização destas tarefas adquiri um conjunto de competências e conhecimentos que passo a descrever de seguida.

Pesquisa de Literatura Científica Nacional e Internacional

Após a submissão de uma AIM torna-se obrigatória a implementação de um sistema de Farmacovigilância ao qual se encontra associada a pesquisa de literatura científica. Esta pesquisa é geralmente feita semanalmente em revistas, publicações científicas e em bases de dados nacionais e internacionais. O objetivo é encontrar todos os artigos que descrevam Reações Adversas a Medicamentos (RAM) ou informações relevantes para a Farmacovigilância como informação de segurança, uso *off-label*, sobredosagem, utilização indevida, erros de medicação, falta de eficácia ou utilização de medicamentos em populações especiais como crianças, idosos ou grávidas.

A pesquisa é feita para as substâncias ativas dos clientes que subcontratam este serviço bem como para aquelas que a PHAGECON é o titular de AIM. Os resultados são classificados como importante ou não, sendo que os considerados como importantes são incluídos num *software* validado e desenvolvido internamente com essa finalidade sendo posteriormente enviado um relatório ao cliente.

Realização de PSUR, RMP e Adendas Clínicas

Um PSUR (Periodic Safety Update Report) é um relatório de segurança onde é estabelecida a relação benefício/risco para o medicamento em questão. O titular da AIM tem de submeter este relatório periodicamente, sendo que a frequência de elaboração e

submissão se encontra estabelecida na *EURD List*, publicada mensalmente no *site* da EMA. No caso do medicamento não se encontrar nesta lista o PSUR é entregue de seis em seis meses até ser colocado no mercado e durante os dois primeiros anos, nos dois anos seguintes a periodicidade de entrega é anual, passando posteriormente a ser feita de três em três anos. No caso de genéricos, medicamentos de uso estabelecido ou homeopáticos, a submissão do PSUR só é necessária caso seja estabelecida essa condição na AIM ou caso a autoridade competente o exija.

Um RMP (Risk Management Plan) é um plano de gestão de risco e apesar de possuir secções em comum com o PSUR é diferente deste. O PSUR inclui uma avaliação geral dos medicamentos, reações adversas e sinais (suspeitas de reação). O RMP reflete as conclusões do PSUR e apenas inclui sinais se estes forem classificados como importantes. O RMP é submetido quando se verificam alterações no binómio benefício/risco e se torna essencial apresentar novas medidas de gestão de risco, ou por exemplo quando ocorre alteração de dosagem, via de administração ou indicações. Concluindo, um PSUR é um relatório periódico de avaliação da relação benefício/risco enquanto um RMP é um plano de gestão de risco quando ocorre alteração na relação benefício/risco.

Uma Adenda Clínica é um complemento ao módulo 2.5 do CTD (Common Technical Document) sendo necessário apresentar quando se procede à renovação de AIM ou alteração dos seus termos. O CTD é um formato de documento que resume todas as informações de eficácia, segurança e qualidade de um medicamento. A sua estrutura é semelhante à do PSUR e a informação contida é referente ao período entre a concessão de AIM e a sua renovação.

Contacto com a *EudraVigilance*

A *EudraVigilance* (EV) é a base de dados de monitorização e processamento de informação de FV na União Europeia (UE), nomeadamente a avaliação de reações adversas suspeitas. É subdividida em dois módulos, EVCTM, referente à fase de ensaios clínicos, e a EVPM, o módulo de pós-autorização. O xEVMPD é o dicionário eletrónico de informação de medicamentos de uso humano e inclui todas as informações importantes referentes ao mesmo.

As ICSR são inseridas na base de dados do EV pelo titular da AIM, os seus afiliados, o departamento de pesquisa ou centros regionais de FV.

Notificações de RAM

Tal como referido anteriormente, uma RAM é, segundo a OMS, “reação nociva e não intencional a um medicamento”. No departamento de FV o contacto com notificações destas reações é diário, quer seja através da pesquisa literária, notificações espontâneas ou notificações do titular da AIM.

O procedimento dita que para cada ICSR (*Individual Case Safety Report*) que é identificado seja feito o preenchimento do formulário CIOMS, que possui este nome devido a ter sido desenvolvido pelo *Council for International Organizations of Medical Sciences*. Este formulário é constituído por quatro partes, a informação de reação, a informação do medicamento suspeito, o histórico médico e a medicação concomitante do doente e a informação do fabricante. É essencial que o máximo de informação esteja presente. No caso de o ICSR sofrer atualização o seguimento do caso é feito no seguimento do mesmo formulário. Todos os ICSR são submetidos no banco de dados da EV.

Tendo em conta que a PHAGECON possui clientes sediados em vários países dentro e fora do Espaço Económico Europeu, estive em contacto com ASPR (*Anonymized Single Patient Reports*), relatórios de suspeita de RAM provenientes de notificações submetidas à MHRA (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agent*), a entidade regulamentar do medicamento no Reino Unido. No departamento de FV participei na elaboração de vários formulários CIOMS bem como na submissão de informações referentes a ICSR na base de dados da EV.

Alterações de AIM

Ao longo de todo o ciclo de vida do medicamento verificam-se necessidades de alteração na informação submetida aquando do pedido de AIM. Segundo o Jornal Oficial da União Europeia (2.8.2013/C223/9) existem vários tipos de alterações. Estas alterações são classificadas como maiores ou menores dependendo do impacto na informação já aprovada, no risco para a saúde pública e no impacto na qualidade, segurança e eficácia.

As alterações do tipo Ia (menores) não necessitam de aprovação prévia, sendo necessária a sua notificação num espaço de doze meses. As alterações tipo Ib (menores) necessitam de ser notificadas, aguardando trinta dias para serem aceites pelas entidades competentes. As alterações tipo II (maiores) exigem a aprovação pela entidade competente antes da sua execução.

As alterações podem ainda ser subdivididas em alterações administrativas (como por exemplo o nome/endereço do titular ou fabricante/importador ou o nome do medicamento), alterações de qualidade (relacionadas com a substância ativa, o produto acabado ou o fabrico), alterações de segurança, eficácia e Farmacovigilância ou alterações específicas de dossiês principais do plasma e antigénios específicos das vacinas (DPP/DPAV).

Cada tipo de alteração encontra-se associada a diferentes necessidades de submissão de documentação sendo este processo realizado no *site* do INFARMED, na plataforma SMUH. Durante o período de avaliação destas alterações pode ser requerida a apresentação de informação adicional. O SMUH (Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano) é constituído por várias aplicações:

- SMUH-AIM, onde é feita a pré-submissão eletrónica de pedidos de AIM e a consulta da situação de pedidos referentes a procedimentos nacionais;
- SMUH-ALTER, onde é feita a submissão eletrónica de pedido de alteração de termos de AIM;
- Formulário de confirmação/atualização da cadeia de fabrico.

A submissão deve ser antecedida da verificação de todas as alterações anteriores submetidas e se estas se encontram devidamente registadas na plataforma. É também preciso ter em atenção que após submissão as informações não podem ser alteradas.

No estágio mostraram-me com detalhe todo o processo de submissão de alterações, bem como permitiram verificar as alterações necessárias às atualizações de várias cadeias de fabrico.

Revisão de Qualidade de Documentos (QRD)

A EMA (*European Medicines Agency*) desenvolveu modelos específicos para utilizar em procedimentos de pedido de AIM. Estes modelos incluem o formato a adotar para o RCM (Resumo das Características do Medicamento), FI (Folheto Informativo) e Rotulagem, bem como informações sobre legibilidade, *Braille* e excipientes de declaração obrigatória, entre outras informações. Estes documentos incluem todas as informações e as menções oficiais a ser incluídas, nomeadamente títulos, declarações padrão, formato e estilo de apresentação.

Estes documentos são parte integrante do pedido de AIM e por isso a uniformização e coerência entre os diferentes medicamentos é de extrema importância. Como os pedidos de AIM ou de alterações à mesma são parte integrante do dia-a-dia da empresa, o RCM, FI e Rotulagem são documentos essenciais nestes casos, tornando-se essencial assegurar que cumpram todas as conformidades. Durante o estágio executei a revisão e a alteração destes documentos. Estive ainda envolvida na preparação de IRCRCM (Informações essenciais compatíveis com o Resumo de Características do Medicamento), o texto que consta nas peças publicitárias direcionadas a profissionais de saúde e que inclui obrigatoriamente várias seções constantes no RCM.

Dispositivos Médicos e Suplementos Alimentares

Um Dispositivo Médico é definido como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, material ou outro artigo, utilizado isoladamente ou combinado, incluindo os suportes lógicos necessários para o seu bom funcionamento, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:

- Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença,
- Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência,
- Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico,
- Controlo da conceção,

Cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios.”

Os DM podem ser subdivididos em várias classes: I, IIa, IIb e III. Os DM não necessitam de autorização prévia à comercialização. O fabricante assegura a conformidade através de um ON (Organismo Notificado), coloca o DM no mercado e notifica o INFARMED. Posteriormente o INFARMED avalia, pode fazer um pedido de elementos ou esclarecimentos e se necessário sugerir alterações. Para notificação do INFARMED é utilizada a plataforma DMFAB, sendo o titular responsável pela verificação da mesma. A plataforma surgiu em 2009 e inclui processos e funcionalidades associadas às atividades de registo DM/DIV pelos fabricantes/mandatários. Na prática verificam-se alguns erros

informáticos e dificuldades técnicas que não permitem uma utilização eficaz da mesma. Quando é aprovado, o DM passa a ter um código próprio disponibilizado no site do INFARMED. A Codificação dos Dispositivos Médicos (CDM) assenta na identificação única de dispositivos e é independente dos distribuidores/fabricantes. Associado ao pedido de CDM é necessário anexar o rótulo e o folheto de instruções respetivo, tendo em conta as especificações destes documentos.

Quando as empresas pretendem descontinuar a produção e comercialização de um DM, tendo em conta que os registos se encontram incompletos na plataforma, torna-se necessário preencher todas as informações do DM previamente. No estágio além de verificar os rótulos e folhetos de instruções de DM ainda fiz a verificação de atribuição CDM no site do INFARMED.

Os Suplementos Alimentares são considerados géneros alimentícios com algumas especificidades e que se destinam a complementar ou suplementar uma alimentação considerada normal. Não podem alegar nem fazer referência a propriedades profiláticas de prevenção ou cura de doença. Os suplementos alimentares são regulados pelo DGAV (Direção Geral da Alimentação e Veterinária) e devem corresponder a alguns critérios. O processo de notificação tem de incluir um dossiê de notificação que inclui a tabela de notificação, uma cópia do rótulo e um folheto informativo ao consumidor caso aplicável. A tabela de notificação deve incluir informações relativas ao fabrico e comercialização do produto, não sendo necessário apresentar qualquer tipo de ensaios de qualidade, segurança ou eficácia. De forma a facilitar o processo, o DGAV disponibiliza uma lista de confirmação de rotulagem que inclui todos os requisitos a ser verificados. Após a entrega da notificação o tempo de resposta máximo para comercialização é de sessenta dias. Na minha passagem pela PHAGECON fiz a verificação de especificidades da rotulagem de alguns suplementos, utilizando a lista de confirmação disponibilizada pela DGAV.

Empenho e Autonomia

Durante todo o meu percurso universitário estive envolvida em diversos Projetos e Associações que me permitiram desenvolver várias competências e qualidades a nível pessoal e profissional. Destaco o meu empenho e autonomia como aqueles que mais caracterizaram estes três meses de estágio.

Ao longo de todo o estágio considero ter demonstrado empenho em todas as tarefas que me foram propostas. Evidenciei vontade de progredir, uma atitude positiva face a novos

desafios, tentando ultrapassar todos os obstáculos que foram surgindo de forma independente e interessada.

2.2. Fraquezas

Plano Curricular

Ao longo do meu percurso universitário fui contactando com várias unidades curriculares associadas a esta saída profissional do MICF, nomeadamente Deontologia e Legislação Farmacêutica, Assuntos Regulamentares e do Medicamento, Gestão e Garantia de Qualidade e Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia. O que verifiquei é que apenas contactamos com conceitos muito teóricos, por isso a nossa visão do mercado de trabalho e da realidade profissional é bastante limitada. Outra falha curricular que me deparei ao longo do estágio foram os Dispositivos Médicos, pois temos um contacto muito reduzido com eles quer seja a nível de prática farmacêutica quer seja a nível de legislação.

Apesar disso, considero que os conhecimentos adquiridos durante o MICF foram essenciais, sendo que o Estágio realizado na PHAGECON permitiu-me a consolidação de conhecimentos bem como uma visão mais prática e realística do mercado de trabalho.

Conhecimento de Inglês

Sendo o Português a minha língua materna e apesar de contactar com o Inglês desde tenra idade, deparei-me com algumas dificuldades na expressão escrita mas também na compreensão de alguns termos técnicos, que são terminologia específica da área.

Estas dificuldades foram limitando a rapidez e qualidade do meu trabalho mas ofereceram-me também uma oportunidade de melhoria através da prática diária.

2.3. Oportunidades

Plano de Estágio bem definido

Desde o início que o estágio na PHAGECON demonstrou ser bastante metódico. Na primeira semana foi-me entregue um plano das atividades a desenvolver durante essa semana, nomeadamente a leitura de legislação e normas, como as Diretrizes 201/84/EU, o Regulamento 1235/2010 e vários módulos das *Good Pharmacovigilance Practices (GVP)*, bem

como de *Standard Operating Procedures* (SOP) da empresa associadas às funções que iria desempenhar.

Ao longo de todo o estágio foram-me ensinadas as tarefas a serem executadas pelo membro da equipa responsável pela mesma e posteriormente, de forma autónoma, era me solicitada a realização da mesma. É ainda importante referir a disponibilidade que toda a equipa apresentou para me esclarecer as dúvidas que foram surgindo ao longo de todo o processo de aprendizagem.

Equipa jovem e dinâmica

A PHAGECON apresenta-se com uma equipa jovem e dinâmica que além de experiência e dedicação demonstra também bastante qualidade no trabalho que realiza. A esta equipa são frequentemente associados novos elementos, com diferentes percursos profissionais, permitindo renovar a visão estratégica da equipa e adicionar novas ideias e novos métodos de trabalho, permitindo uma constante evolução.

Formação ao longo do Estágio

Na PHAGECON os colaboradores possuem uma formação contínua em vários temas pertinentes ligados à atividade da empresa. Para aqueles que acabam de chegar é uma excelente maneira de adquirir novos conhecimentos, enquanto para aqueles que integram a equipa há algum tempo torna-se uma excelente possibilidade de rever conceitos, melhorar os seus conhecimentos e aumentar as suas qualificações.

Durante o meu estágio participei em três formações, Formação Anual de Farmacovigilância, onde foram apresentados os conceitos essenciais a um bom profissional desta área, Formação sobre alterações de AIM, onde foram abordados os vários tipos de alterações previstos na legislação, e Formação sobre *Quality Review of Documents* (QRD), foram apresentados os vários Templates disponibilizados pela EMA e a forma correta de os utilizar.

Localização e Organização

A PHAGECON encontra-se localizada em Lisboa, um local excecional a nível de centralidade, acessibilidade, transportes e meios de comunicação, sendo o local ideal para uma empresa em constante progressão.

A empresa é bastante organizada. A nível de documentação, a rede interna encontra-se subdividida por departamento e clientes permitindo um rápido acesso à documentação por parte de todos os colaboradores. Apenas a documentação mais importante é guardada em formato físico, num local com as devidas condições de segurança, colocando sempre em primeiro lugar a confidencialidade e os dados do cliente. A nível de escritório, este é constituído por três espaços de trabalho, onde os colaboradores são subdivididos consoante o respetivo departamento permitindo uma otimização do trabalho em equipa.

É de salientar ainda a existência de um espaço de refeições que permite aos colaboradores levarem as suas próprias refeições, sendo uma alternativa mais económica.

2.4. Ameaças

Estágio de Curta Duração

O meu estágio na PHAGECON teve a duração de três meses. Apesar de ser tempo suficiente para conseguir ter uma ideia geral de todo o trabalho desenvolvido na empresa, não foi o suficiente para me integrar totalmente na equipa e conseguir desenvolver de forma confiante todas as tarefas que me foram propostas.

Como elemento de transição, os estagiários curriculares acabam por ter alguns constrangimentos, de salientar a ausência de um correio eletrónico integrado na rede da empresa, levando a algumas falhas na transmissão de informações internas, e a ausência de registo de entrada, pelo que havia necessidade de esperar por algum elemento da equipa para entrar nas instalações da empresa. A minha proposta de melhoria para este ponto passaria pela criação de um *email* geral para os estagiários curriculares, não sendo assim necessário fazer a renovação do mesmo para cada estagiário que passa pela empresa.

Inexistência de um programa de apoio financeiro ao estágio curricular

A cidade de Lisboa é cada vez mais um local importante a nível turístico na Europa. Nos últimos anos tem-se verificado um aumento do custo médio de vida nesta cidade. O facto de o estágio não ser remunerado e não existirem apoios específicos da Universidade torna esta oportunidade uma opção não viável para muitos dos estudantes. Tendo em conta que é uma oportunidade única de enriquecimento a nível curricular e profissional seria benéfico tentar criar protocolos com residências universitárias, de forma a tornar esta oportunidade mais acessível a todos os alunos.

Considerações Finais

Com a constante evolução do universo do medicamento e do farmacêutico torna-se essencial que os futuros profissionais adquiram variadas competências que melhorem o seu desempenho profissional e que nem sempre são contempladas nos planos curriculares do ensino superior. A oportunidade de ter desenvolvido o estágio curricular na empresa PHAGECON foi uma mais-valia para o meu desenvolvimento pessoal e profissional, na medida em que me possibilitou a introdução num contexto empresarial inovador e dinâmico. Tenho a certeza que tudo aquilo que aprendi durante o estágio será de extrema importância no meu futuro profissional e todas as competências que me foram proporcionadas serão uma contribuição positiva e extremamente diferenciadora na minha entrada no mercado de trabalho.

O Farmacêutico, como profissional de saúde, especialista do medicamento e agente da saúde pública, deve acompanhar o medicamento em todo o seu ciclo de vida. Torna-se essencial o contacto com todas as áreas profissionais em que pode estar envolvido para um conhecimento mais generalizado do processo. Assim sendo, destaco mais uma vez a importância da criação de protocolos de apoio ao estágio curricular, permitindo a todos os estudantes oportunidades iguais de formação bem como a necessidade de criação de uma rede de partilha de experiências de estágio, para que o nosso programa de estágios seja cada vez melhor e mais adequado a cada estudante e às suas escolhas.

Sem dúvida nenhuma, saio desta experiência uma pessoa mais enriquecida a nível profissional mas também pessoal e com um conhecimento muito mais aprofundado de tudo aquilo que envolve o medicamento antes da chegada às gavetas da farmácia e ao próprio consumidor bem como de todos os mecanismos de proteção da saúde pública.

Bibliografia

AGUIAR, AH. MARTINS, AA. CASTRO, F. SÉRIO, H. NORTE, J. CRUZ, JP. PITA, JR. GARCIA, M. LOPES, NV. REBELO, PB. FREIRE, P. GOMES, P. SIMÕES, S. COSTA, S. – **Farmacêuticos 2020 – Os desafios da próxima década.** (2012) Hollyfar, Lda.

PONCIANO **Preparação do processo de Autorização de Introdução no Mercado.** Filipa – (2013)

HERDEIRO, Maria Teresa et al. – **O sistema Português de Farmacovigilância.** Acta Médica Portuguesa. 25:4 (2012) 241-249.

Directiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro de 2010.

Directiva 65/65/CEE de 26 de Janeiro de 1965.

Diretrizes 201/84/EU.

Edição nº53 – Infarmed Newsletter (Janeiro 2013).

IAPMEI [Acedido a 21 de Junho de 2017] Disponível na internet: <https://www.iapmei.pt/>

INFARMED [Acedido a 25 de Junho de 2017] Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed>

International Council for Harmonisations of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [Consultado a 21 de Junho de 2017] Disponível na internet: <http://www.ich.org/home.html>

Jornal Oficial da União Europeia (2.8.2013/C223/9).

Laboratórios Basi [Consultado a 21 de Junho de 2017] Disponível na internet: <http://www.basi.pt/webbasi/home.aspx>

PHAGECON [Consultado a 21 de Junho de 2017] Disponível na internet: <http://www.phagecon.pt/>

Regulamento 1235/2010.

Regulamento (CEE) No 2309/93 do Conselho de 22 de Julho de 1993.

Parte C: Relatório de Estágio Curricular em
Farmácia Comunitária
Farmácia Outeiro do Linho



Orientação
Doutora Débora Marques da Vinha

Catarina Isabel Capela Pires

Julho de 2017

Introdução

A Diretiva 2013/55/UE, do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de Novembro de 2013 prevê a realização de estágio com a duração de seis meses em farmácia comunitária incluído na formação para adquirir o título de farmacêutico. Com esse intuito, e no âmbito da unidade curricular “Estágio Curricular”, realizei estágio na Farmácia Outeiro do Linho, situada em Valongo, no distrito do Porto.

A farmácia comunitária é um serviço especializado na prestação de cuidados de saúde primários e tem como princípio basilar a distribuição de medicamentos à população em condições que possam minimizar os riscos do seu consumo e que permitam avaliar os resultados clínicos obtidos com a terapia.

Ao longo deste relatório é feita uma análise crítica e reflexiva relativa às atividades exercidas durante o estágio bem como às capacidades e competências adquiridas, expondo também as dificuldades encontradas, sob a forma de uma análise SWOT.

I. Farmácia Outeiro do Linho

A Farmácia Outeiro do Linho (FOL) situa-se em Valongo, distrito do Porto e foi inaugurada a 27 de Outubro de 2003. A Farmácia é propriedade da Dra. Débora Marques da Costa Vinha, sendo a direção técnica também assegurada pela mesma. A FOL encontra-se situada numa zona urbana residencial com ótimos acessos, transportes públicos e muitos lugares de estacionamento, o que a torna um local de excelência para o acesso dos utentes. A FOL encontra-se aberta ao público entre as 9h e as 24h de segunda a sexta-feira e entre as 9h e as 19h ao sábado. A equipa técnica da FOL é constituída por quatro farmacêuticos (incluindo a Diretora Técnica), dois técnicos de farmácia e uma técnica de apoio à ação farmacêutica.

A Farmácia é constituída por dois pisos, encontrando-se organizada em diferentes áreas. No piso térreo é situada a área de atendimento ao público, o gabinete da direção técnica e a área de receção e conferência de encomendas. No piso inferior é localizado o armazém, o laboratório, as instalações sanitárias e uma sala destinada a outros serviços farmacêuticos, nomeadamente a administração de injetáveis.

Como local de excelência no contacto com o utente e na educação e promoção da saúde, a FOL possui vários serviços disponíveis dos quais se destacam a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (colesterol total, triglicéridos, glicémia e tensão arterial); determinação de Altura, Peso e Índice de Massa Corporal através de balança digital; realização de teste de gravidez; administração de injetáveis e perfuração de orelhas. A FOL possui ainda um protocolo com a Casa Sonotone para a realização de rastreios auditivos e com um nutricionista para consultas de nutrição, possibilitando aos seus utentes o acesso a serviços de forma mais próxima com o intuito de melhorar a qualidade de vida dos utentes.

2. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta de gestão e planeamento muito utilizada por empresas para fazer uma análise estratégica e de ambiente. O termo SWOT refere-se às iniciais dos pontos a ser analisados: *Strengths* (Pontos Fortes ou Forças), *Weaknesses* (Pontos Fracos ou Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças) respetivamente. O principal objetivo desta análise é fazer um estudo interno e externo identificando as principais vantagens e prioridades de melhoria, permitindo estabelecer opções estratégicas.

Esta análise é subdividida na análise Externa e na análise Interna. A análise interna corresponde neste caso particular aos aspetos que diferenciam o estagiário, nomeadamente o desempenho deste e refere-se às Forças e Fraquezas. A análise externa refere-se a fatores relativos ao meio envolvente, nomeadamente do local de estágio ou do próprio mercado de trabalho e diz respeito às Oportunidades e Ameaças.

Após uma análise cuidada de todo o estágio, a tabela 2 representa a síntese das forças e fraquezas bem como das oportunidades e ameaças.

Tabela 2 - Síntese da Análise SWOT

Forças	Fraquezas
<ul style="list-style-type: none">• Consolidação de conhecimentos adquiridos no MICEF;• Empenho e Autonomia	<ul style="list-style-type: none">• Fracos conhecimentos sobre produtos de veterinária, nutrição, puericultura e dermocosmética;
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">• Inspeção do INFARMED;• Equipa acolhedora, simpática e com espírito de entreajuda• Presença de estagiários de diferentes universidades	<ul style="list-style-type: none">• Rotura de <i>stocks</i>• Farmácia sem plano de marketing• Plano de estágio pouco definido• Fraca Filosofia Kaizen

2.1. Forças

Consolidação de conhecimentos adquiridos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

O estágio permitiu-me ter uma visão integrada do exercício profissional farmacêutico e permitiu também o contacto direto com os utentes e outros profissionais de saúde. Como estagiária adquiri conhecimentos e competências na área do saber estar no local de trabalho através do atendimento ao público e na área do saber fazer com a aplicação dos conhecimentos adquiridos em situações concretas. Ao longo de todo o estágio adquiri conhecimentos gerais de todos os procedimentos em farmácia comunitária, seja na gestão, no armazenamento, na gestão de receituário e faturação ou mesmo na preparação de medicamentos manipulados. É ainda importante salientar o contacto com o sistema SIFARMA 2000 e todas as funcionalidades disponíveis ligadas à gestão diária, permitindo um atendimento personalizado e eficiente, desde a receção de encomendas, devoluções de produtos, gestão de stocks, registo de vendas e outras funções relacionadas com a atividade.

Foi ainda possível participar em diversas formações ministradas na própria farmácia ou em espaços externos, com vista a conhecer as gamas de produtos existentes na farmácia e as suas características específicas.

Ao longo de todo o estágio fui contando com o empenho da equipa da FOL em ensinar, tornando os dias mais desafiantes pelas constantes perguntas que iam surgindo de forma inesperada. Sem dúvida que estes momentos, bem como a experiência prática foram essenciais para consolidar os conhecimentos adquiridos nas várias unidades curriculares. Na FOL verifica-se uma divisão interna de funções e por isso o contacto com os vários elementos tornou-se enriquecedora pelos conhecimentos transmitidos

Empenho e Autonomia

Uma das principais responsabilidades de um farmacêutico é promover os cuidados de saúde e o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. O aconselhamento sobre o uso racional dos medicamentos e a monitorização dos doentes, entre outras atividades no âmbito dos cuidados farmacêuticos, são responsabilidades assumidas pelos farmacêuticos, enquanto profissionais que integram o sistema de saúde.

Na minha opinião, o meu estágio foi caracterizado pelo empenho e autonomia que sempre demonstrei. Realizei todas as tarefas que me foram propostas bem como apoiei a equipa

através da realização de tarefas que se iam mostrando necessárias e manteve um bom relacionamento com todos os elementos da equipa, Durante o meu percurso na universidade fui desenvolvendo competências e qualidades que considero terem sido determinantes no meu desempenho no estágio e na minha postura independente e interessada.

Demonstrei também curiosidade e vontade de aprender aceitando por isso, todos os novos desafios que me eram propostos. Subsequentemente, ao realizar novamente essas tarefas de forma responsável, procurava consolidar os conhecimentos adquiridos e clarificar possíveis dúvidas que delas adviessem, para que no futuro as conseguisse realizar de forma autónoma.

2.2. Fraquezas

Fracos conhecimentos sobre produtos veterinários, de nutrição, puericultura e dermatocósmética e falhas curriculares

Ao longo do estágio fui verificando que os meus conhecimentos sobre produtos veterinários e de dermatocósmética, apesar de serem abordados no plano curricular, não eram suficientes, dificultando muitas vezes o aconselhamento farmacêutico de produtos para casos específicos. Na Farmácia existe um vasto leque de produtos de cosmética o que garante ao cliente uma maior opção de escolha. É uma área muito complexa, pois existem várias marcas e diferentes gamas com características particulares que diferem de produto para produto. A procura destes produtos é elevada, o que obriga o farmacêutico a estar a par de todas as características dos diferentes produtos de forma a fazer um aconselhamento adequado e eficaz.

Além disso, as áreas de nutrição e puericultura são uma lacuna no plano curricular, sendo que o tempo de estágio não é o suficiente para que os alunos consigam realmente adquirir conhecimentos suficientes a este nível, trazendo alguma insegurança nesta área, principalmente no que respeita à falta de confiança na seleção e aconselhamento de produtos de venda livre.

Nas várias unidades curriculares foram abordados princípios ativos, sendo difícil a adaptação a uma realidade onde se identificam os medicamentos por nomes comerciais, tornando a comunicação e aconselhamento mais difícil pela necessidade de procura no sistema das informações do mesmo. Apesar disso senti sempre a responsabilidade de não

falhar e não cometer nenhuma imprudência pois sabia que um aconselhamento farmacêutico incorreto ou incompleto poderia ter consequências negativas na saúde dos utentes.

É de salientar ainda a falta de formação específica direcionada para o tipo de discurso a utilizar e o modo de interagir com o utente, onde foram sentidas algumas dificuldades iniciais durante o processo de dispensa de medicamentos ao público. Considero, por isso, que deveriam ser criadas algumas abordagens curriculares e/ou extracurriculares que ajudassem a treinar o discurso do estudante antes da realização do estágio curricular.

2.3. Oportunidades

Inspeção do INFARMED

Um dos momentos chave durante o meu estágio foi uma inspeção realizada pelo INFARMED, à FOL, para verificar o cumprimento da legislação aplicável às farmácias comunitárias e dos princípios das Boas Práticas de Farmácia. Esta inspeção debruçou-se sobre o controlo da validade de medicamentos, medicamentos com venda suspensa, registos de atividade incompletos, dispensa de medicamentos sem receita médica, análise de dados, entre muitos outros aspetos essenciais dentro da farmácia.

Considerarei esta inspeção como uma oportunidade, pois permitiu uma avaliação de todos os procedimentos internos, detetando falhas, evidenciando pontos fortes e podendo ser um ponto de partida para a melhoria para a qualidade dos produtos vendidos e serviços fornecidos pela farmácia. Fiquei também alertada para possíveis falhas e para práticas e procedimentos a ter com os utentes.

Equipa acolhedora, simpática e com espírito de entajuda

A equipa técnica da FOL é constituída por quatro farmacêuticos (incluindo a Diretora Técnica), dois técnicos de farmácia e uma técnica de apoio à ação farmacêutica. Os elementos desta equipa técnica são profissionais acolhedores, simpáticos sendo que dentro da equipa impera o espírito de entajuda. Na sua relação com os utentes são amáveis e eficientes profissionais de saúde o que torna o ambiente de trabalho muito tranquilo e acolhedor.

Este espírito de equipa permite um bom funcionamento da farmácia, em que todos se sentem motivados e satisfeitos. O ambiente criado com o utente é familiar, possibilitando um aconselhamento personalizado e sendo um dos motivos pelos quais muitos utentes se

dirigem à farmácia, havendo períodos do dia com muita afluência. Os clientes satisfeitos são uma mais-valia para a farmácia, pois tendem a tornar-se clientes habituais e fidelizados.

Presença de estagiários de diferentes faculdades

Durante a realização do estágio em Farmácia Comunitária tive a oportunidade de partilhar a experiência com outros dois estagiários de Universidades diferentes, o que me permitiu trocar ideias, desenvolver conhecimentos e experiências diferentes. Tínhamos em comum aprender, vencer as dificuldades e prepararmo-nos para o mercado de trabalho.

Considero que foi muito salutar, pois possibilitou trocas de ideias e experiências, complementaridade nas tarefas a executar e abordagens e soluções de diferentes problemas que iam surgindo. Fomentou também o espírito de ajuda porque acabou por se gerar uma relação de confiança e desenvolvimento de objetivos e expectativas comuns. A presença de estagiários de diferentes faculdades permitiu ainda comparar o programa de estágios das várias faculdades e dos critérios de avaliação do mesmo. De salientar que o aluno da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto durante o decorrer do seu estágio tem de desenvolver projetos direcionados para a educação para a saúde e para a melhoria da qualidade de vida do utente.

2.4. Ameaças

Rotura de stocks

A gestão de *stock* é um ponto fulcral na gestão financeira da farmácia. O *stock* não pode ser excessivo, devido ao esforço financeiro envolvido, mas também não deve ser baixo ao ponto de não ser possível cobrir a procura e atender às necessidades do utente. A boa gestão passa por encontrar o meio-termo entre as duas situações, tendo sempre em conta a sazonalidade e o poder de compra do utente.

O preço dos medicamentos nacionais tem-se também tornado desejável a mercados internacionais, aumentando as exportações. O que se verifica é que surgem produtos esgotados de forma cada vez mais frequente, dificultando o trabalho do farmacêutico em encontrar a medicação necessária aos utentes. De facto, uma das grandes falhas que fui notando ao longo do estágio foram as falhas de medicamentos na farmácia, devido à rotura de *stocks* nos fornecedores justificados pela incapacidade dos fabricantes produzirem de acordo com a procura.

Isto fez com que vários utentes ficassem sem medicação durante tempo indeterminado e tivessem de procurar, em conjunto com o médico, alternativas de tratamento. Isto é especialmente preocupante quando se trata de casos em que não existe medicação alternativa e que por isso impossibilita o tratamento podendo mesmo causar uma agravamento do estado de saúde do utente.

Farmácia sem plano de marketing

Um dos grandes pontos fracos da FOL é a falta de dinamismo, quer seja nas redes sociais, onde a página da rede social “Facebook” não acompanha o quotidiano da farmácia, nomeadamente ofertas promocionais, quer a nível físico, visto que a farmácia não investe em novos serviços ou em eventos direcionados para a promoção e educação para a saúde dentro da comunidade onde se inserem.

É cada vez mais importante a farmácia investir a este nível como meio de se diferenciar de outros espaços de venda de medicamentos mas também como meio de aproximar pessoas a este local primordial no contacto com profissionais de saúde. Uma das minhas sugestões seria a organização de dias comemorativos, rastreios e *workshops* sobre temas de saúde relevantes.

Plano de estágio pouco definido

Fui verificando ao longo do estágio que não havia um plano de estágio definido e que a inserção do estagiário nas várias funções e tarefas existentes na farmácia ocorria mais de forma espontânea e não de forma delineada. Detetei também que havia uma valorização maior pelo atendimento ao público em detrimento de outras tarefas, também elas importantes.

Fraca filosofia Kaisen

A filosofia Kaisen está assente na premissa “Hoje melhor do que ontem, amanhã melhor do que hoje” e refere-se a um processo de melhoria contínua dos procedimentos de trabalho. Os grandes objetivos são a melhoria da produtividade, custos, área de vendas, promoção e publicidade dos produtos, níveis de satisfação dos utentes e um aumento da qualidade do trabalho. Dentro de uma farmácia comunitária existe sempre espaço para melhoria e diferentes aspetos merecem mais atenção. Esta Filosofia trata-se de um processo que envolve todos os trabalhadores de uma organização, e deve fazer parte da rotina diária

de cada trabalhador, desde a base até ao topo e comporta a procura constante de pequenas formas de melhorar o trabalho.

Na FOL fui verificando que a existência de um ambiente de trabalho limpo e agradável, os funcionários estavam motivados, trabalham com espírito de equipa e pautados com determinados valores como a honestidade, o respeito e a interajuda. Mas, verifiquei que não há uma intervenção forte junto dos clientes relativamente a novos produtos e novidades, falta de alguns serviços como a entrega ao domicílio de medicamentos para idosos com dificuldades de se deslocarem, *workshops*, rastreios, dias comemorativos, página de *Facebook* e site atualizados e outros serviços diferenciados. Claro que tudo isto que fui referindo implica um investimento económico, mas também pode trazer retorno, mais inovação, mais qualidade, lucro e a fidelização e aumento de utentes.

Em relação ao espaço físico da farmácia, o espaço exterior estava bem asseado e bem organizado, no entanto o espaço interior não visível ao público, deveria melhorar a sua organização, principalmente a diminuição da acumulação de documentação menos importante, para minimizar a procura de informações e outros materiais e reduzindo consequentemente a desordem e melhorando a organização do espaço.

Na FOL existe um quadro de cortiça onde se encontram afixados os horários semanais. Uma das minhas sugestões de melhoria é a substituição deste por um quadro maior, onde além dos horários pudessem também ser afixadas as informações importantes, como o agendamento e partilha de formações e mesmo avisos internos, que normalmente não chegam a toda a equipa ao mesmo tempo.

Considerações Finais

O estágio em farmácia comunitária ficou marcado como uma das etapas mais importantes do meu percurso académico pelo impacto na minha futura prática profissional e no meu desenvolvimento pessoal. As minhas expectativas foram largamente superadas.

Durante os últimos meses tive a possibilidade de contactar com o mundo do trabalho, de ser inserida numa equipa extremamente acolhedora e poder contactar com os utentes. Não foram meses fáceis e foram vários os obstáculos que tive de ultrapassar, mas a equipa da FOL esteve sempre pronta a ajudar-me a superar as barreiras que foram surgindo. Este período foi extremamente enriquecedor devido a todos os conhecimentos práticos e teóricos que consegui adquirir.

Acabo o estágio bastante motivada com o futuro que se avizinha e sei que esta experiência me fez crescer enquanto profissional, devido a tudo aquilo que pude experienciar do normal funcionamento de uma farmácia comunitária e dos níveis de intervenção dos profissionais de saúde nesta vertente.

Bibliografia

Diretiva 2013/55/EU, do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de Novembro de 2013.

IAPMEI [Acedido a 21 de Junho de 2017] Disponível na internet: <https://www.iapmei.pt/>