UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Iolanda dos Ramos Hilário Tomás

Relatório de Estágio e Monografia intitulada "Novas moléculas antienvelhecimento de aplicação tópica"

referentes à Unidade Curricular "Estágio",
sob a orientação da Dr.ª Teresa Mónica Ferreira e do Dr. Filipe Silva
e Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Manuel Cruz Silva,
apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2018

Iolanda dos Ramos Hilário Tomás

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Novas moléculas antienvelhecimento de aplicação tópica", referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob orientação da Dr.ª Teresa Mónica Ferreira, Dr. Filipe Silva e da Professora Doutora Maria Manuel Cruz Silva apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018

· U C ·

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Iolanda dos Ramos Hilário Tomás, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas com o nº 2012151740, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Novas moléculas antienvelhecimento de aplicação tópica" apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 06 de setembro de 2018

Iolanda dos Ramos Hilário Tomás

(Iolanda dos Ramos Hilário Tomás)

Agradecimentos

À Professora Doutora Maria Manuel Cruz Silva por toda disponibilidade, atenção e compreensão durante a orientação da presente Monografia, e também por me ter proporcionado a oportunidade de explorar um tema que me é tão interessante.

Aos orientadores de Estágio em Farmácia Comunitária, Dr.ª Teresa Mónica Ferreira, e de Estágio em Indústria Farmacêutica, Dr. Filipe Silva, Dr.ª Sónia Santos, Dr.ª Joana Ramos por me terem proporcionado estágios de excelência que tanto contribuíram para a minha formação e aprendizagem.

A toda a equipa Farmácia António Lucas não só por todos os conhecimentos transmitidos e pela forma como me integraram na equipa, mas todo por todo o apoio, paciência e compreensão durante uma fase delicada da minha vida. O meu mais sincero obrigada por todo o carinho.

A todos os colaboradores dos Laboratórios BASI, em especial à Direção Técnica, Garantia de Qualidade, e Controlo de Qualidade, pela disponibilidade, conhecimentos transmitidos e profissionalismo demonstrado.

A todos os docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pela sua contribuição para o meu percurso académico. É um orgulho pertencer a tão nobre academia.

À minha família, em especial aos meus avós que tornaram este sonho possível, pelo amor e apoio incondicional. Quem sou e quem serei devo-o a vós.

À minha amiga e colega de casa, Marta Santos, por todo a amizade, carinho e companheirismo durante esta aventura de 5 anos que foi a nossa passagem por Coimbra.

Aos meus amigos, em especial às minhas amigas Angélica Graça, Maria Graça, Filipa Félix, Mariana Estriga e Joana Gomes que nunca deixaram de acreditar em mim, mesmo quando duvidei. Pela constante presença e por toda a força, coragem, e amor um sincero obrigado. Ao vosso lado não há obstáculo que não pareça ultrapassável.

Às minhas colegas e amigas da Licenciatura em Ciências Bioanalíticas pela amizade e companheirismo durante todo o meu percurso académico.

A Coimbra, a cidade que levarei para sempre no coração.

A todos, muito obrigada!

Índice

Parte I - Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária 7
Lista de Abreviaturas 8
1. Introdução 9
2. Farmácia António Lucas 10
3. Análise SWOT 11
3.1 Pontos fortes 12
3.1.1 Formação interna inicial e integração na equipa 12
3.1.2 Aprendizagem prática do sistema informático Sifarma 12
3.1.3 Desenvolvimento de competências em contexto prático 13
3.1.3.1 Encomendas e armazenamento 13
3.1.3.2 Medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas 14
3.1.3.3 Controlo dos prazos de validade 14
3.1.3.4 Gestão de devoluções 15
3.1.3.5 Receituário 15
3.1.3.6 Atendimento ao público 16
3.1.3.7 Serviços Farmacêuticos 17
3.1.3.8 Preparação individualizada da medicação 18
3.2 Pontos fracos 19
3.2.1 Inexistência de preparação de medicamentos manipulados 19
3.2.1 Administração de medicamentos injetáveis 19
3.3 Oportunidades 20
3.3.1 Formação adicional em equipamentos de preparação individualizada de medicação, e em medicação homeopática 20
3.3.2 Integração e consolidação de conhecimentos obtidos em unidades curriculares lecionadas durante o plano curricular 20
3.3.3 Acompanhamento e autonomia no aconselhamento farmacêutico e serviços farmacêuticos. 21
3.4 Ameaças 21
3.4.1 Falta de preparação em aconselhamento e vendas de MNSRM 21
4. Conclusão 23
5. Referências Bibliográficas 24
ANEXOS 25
Parte II - Relatório de Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica 28
Lista de abreviaturas 29

1. Introdução **30**
2. Laboratórios BASI **31**
3. Análise SWOT **32**
3.1 Pontos fortes **33**
3.1.1 Formação interna inicial **33**
3.1.2 Aprendizagem de diversos conteúdos não abordados ou não aprofundados durante o plano curricular **33**
3.1.3 Presença notória de farmacêuticos na indústria **33**
3.1.4 Observação e participação na realidade diária de uma indústria farmacêutica **34**
3.1.4.1 Suporte documental do controlo de qualidade 34
3.1.4.2 Resposta a auditorias 34
3.1.4.3 Libertação de lotes 34
3.1.4.4 Validação de limpeza 35
3.1.4.5 *Holding time* de matérias-primas 35
3.1.5 Acompanhamento e autonomia no desempenho de tarefas **36**
3.2 Pontos fracos **36**
3.2.1 Período de estágio curto **36**
3.3 Oportunidades **37**
3.3.1 Realização de um estágio curricular diferenciador relativamente a outros estudantes do mesmo curso **37**
3.3.2 Passagem por vários setores diferentes da indústria **37**
3.3.3 Integração de conhecimentos obtidos em unidades curriculares lecionadas durante o plano curricular **37**
3.4 Ameaças **37**
3.4.1 Perceção limitada do que é a realidade diária na indústria farmacêutica e das funções que os farmacêuticos podem realizar dentro da mesma **37**
4. Conclusão **39**
5. Referências Bibliográficas **40**
Parte III - Novas moléculas antienvelhecimento de aplicação tópica **41**
Resumo **42**
Abstract **43**
Lista de abreviaturas **44**
1. Introdução **45**
2. Constituintes da pele e o impacto do envelhecimento **46**
2.1 Epiderme **46**
2.2 Queratinócitos **47**
2.3 Melanócitos **47**

2.4 Derme 48
2.5 Vasculatura dérmica 48
2.6 Apêndices da pele – Glândulas sudoríparas e sebáceas 49
2.7 Função imune da pele 49
2.8 Relevância do fotótipo 49
3. Mecanismos do envelhecimento cutâneo 50
3.1 Envelhecimento intrínseco 50
3.2 Envelhecimento extrínseco 50
3.3 Fatores hormonais 51
3.4 Mecanismos do envelhecimento cutâneo 51
3.4.1 Disfunção mitocondrial 51
3.4.2 Instabilidade genómica 51
3.4.3 Senescência celular 52
3.4.4 Encurtamento dos telómeros 52
3.4.5 Perda de proteostase 52
3.4.6 Exaustão das células estaminais 53
4. Cosmética Molecular 53
4.1 D-Ribose 53
4.2 Retinóides e associações com retinóides 53
4.3 Derivados de ceramidas 54
4.4 Vitaminas e seus derivados 55
4.5 Coenzima Q10 55
4.6 Peptídeos 56
4.7 Extratos Botânicos 58
4.8 Extratos de Células Estaminais 60
4.9 Fatores de crescimento e citocinas 61
4.10 Alfa-Hidroxiácidos 62
4.11 BHCP 63
4.12 Moléculas de origem marítima 63
4.13 Inibidores da tirosinase 64
5. Conclusão 65
6. Referências bibliográficas 66

Parte I - Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas

ATDPS-DD – Equipamento responsável pela preparação da medicação

IMC – Índice De Massa Corporal

MICF– Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM – Medicamentos sujeitos a receita médica

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

PNV – Plano Nacional de Vacinação

PVP – Preço de venda ao público

SAMS – Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários do Centro

SNS – Sistema Nacional de Saúde

1. Introdução

O presente relatório surge no âmbito da unidade curricular "Estágio Curricular" que integra o plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. O estágio decorreu na Farmácia António Lucas localizada no Entroncamento, tendo início no dia 8 de abril de 2018 e término no dia 31 de julho de 2018, sob a orientação da Dr.ª Teresa Mónica Simões Lucas Ferreira, mestre em Ciências Farmacêuticas. Ao longo do período de duração de estágio tive o privilégio de ser instruída e de trabalhar em conjunto com uma equipa de profissionais extraordinariamente competentes e multidisciplinares.

O farmacêutico comunitário, uma das saídas profissionais com maior visibilidade e reconhecimento, tem um papel fundamental na prevenção e tratamento da doença, na garantia de uma utilização correta do medicamento, na promoção da adesão a terapêutica, no acompanhamento de doentes crónicos entre outros, dada a sua proximidade com o doente e a comunidade em que se insere. Por outras palavras temos que o farmacêutico exerce um papel de extrema responsabilidade, o qual deve exercer com a maior competência, zelo, e rigor sem nunca descurar o principal foco que deverá sempre ser o doente.

É desta forma indispensável a realização do estágio curricular em farmácia comunitária de modo a garantir a consolidação de conhecimentos adquiridos no decorrer do curso e aplicação prática dos mesmos em contexto de dia-a-dia e a aquisição de novos conhecimentos teóricos e práticos essenciais para o futuro ambiente profissional. O estágio curricular terá então o objetivo de assegurar uma boa preparação do futuro profissional de saúde de modo assumir futuramente esta função.

Este relatório de estágio, apresentado sob a forma de análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*) pretende fazer uma apreciação que se divide numa análise ao ambiente interno, que inclui as forças e fraquezas, e ao ambiente externo, onde se incluem as oportunidades e ameaças. Desta forma pretendo com base numa avaliação retrospetiva, e numa reflexão crítica e pessoal descrever a minha experiência durante o estágio na Farmácia António Lucas, a integração no ambiente profissional e a aplicação de conhecimentos obtidos durante o plano de estudos na prática diária da farmácia comunitária.

2. Farmácia António Lucas

A Farmácia António Lucas tem sede na avenida Dr. José Eduardo Victor das Neves, uma localização estratégica junto à tão notória estação ferroviária do Entroncamento. Trata-se da farmácia mais antiga do concelho com distinto reconhecimento pela comunidade, o que transparece na sua elevada taxa de fidelização dos utentes e forte afluência diária.

A farmácia é caracterizada pelo seu serviço de excelência, e equipa extremamente profissional, competente e sempre dedicada aos seus utentes constituída por cinco farmacêuticos, dos quais faz parte a diretora técnica e também orientadora do meu estágio curricular Dr.ª Teresa Mónica Ferreira, dois técnicos de farmácia, e três técnicos auxiliares de farmácia.

Na Farmácia António Lucas os utentes têm ao seu dispor um variado leque de serviços farmacêuticos tais como vacinação e administração de medicamentos injetáveis, aconselhamento em nutrição, podologia, e acupuntura, recolha de medicação fora de prazo, fora de uso e embalagens usadas (projeto ValorMed), linha verde de aconselhamento para situações de ostomia, realização de testes rápidos de glicémia, triglicéridos, colesterol, e cotinina incluindo aconselhamento pré e pós teste, e avaliação de IMC e tensão arterial. A farmácia também dispõe de equipamento próprio para realizar a preparação individualizada de medicação.

Na conjuntura atual, devido à existência de um utente mais informado e com interesse em terapias alternativas, verifica-se aumento da procura de medicação homeopática. A Farmácia António Lucas distingue-se das restantes farmácias do conselho pelo aconselhamento e venda de produtos homeopáticos.

3. Análise SWOT

A análise SWOT é usualmente definida como uma ferramenta que possibilita o diagnóstico estratégico de uma empresa, no entanto pode ser utilizada como uma ferramenta de diagnóstico pessoal em diversas situações como é o caso do estágio curricular. As letras SWOT referem-se a "*Strenghts*" (Pontos fortes), "*Weaknesses*" (Pontos fracos), "*Opportunities*" (Oportunidades), e "Threats" (Ameaças). Enquanto a análise dos pontos fortes e dos pontos fracos resulta numa avaliação a nível interno, a análise das oportunidades e ameaças origina uma avaliação à envolvente externa.[1]

Pontos fortes
"*Strenghts*"

- Formação interna inicial e integração na equipa;
- Aprendizagem prática do sistema informático Sifarma;
- Desenvolvimento de competências em contexto prático.

Pontos fracos
"*Weaknesses*"

- Inexistência de preparação de medicamentos manipulados;
- Adiministração de injetáveis.

Ameaças
"*Treats*"

- Falta de preparação em aconselhamento e vendas de MNSRM.

Oportunidades
"*Opportunities*"

- Formação adicional em equipamentos de preparação individualizada de medicação, e em medicação homeopática;
- Integração e consolidação de conhecimentos obtidos em unidades curriculares lecionadas durante o plano curricular;
- Acompanhamento e autonomia no aconselhamento farmacêutico e serviços farmacêuticos.

3.1 Pontos fortes

3.1.1 Formação interna inicial e integração na equipa

Uma vez que já haveria realizado um estágio de verão voluntário na Farmácia António Lucas, no primeiro dia de estágio foi-me apenas dado a conhecer os novos membros da equipa e as alterações feitas aos espaços da farmácia evidenciando os novos serviços farmacêuticos disponibilizados pela farmácia nomeadamente os sistemas da preparação individualizada da medicação, e a nova sala de realização de consulta farmacêutica. Não obstante da realização do estágio de verão foi-me relembrada a formação interna inicial no que respeita aos espaços de BackOffice, e arrumação dos vários produtos.

A equipa da Farmácia António Lucas é composta por profissionais altamente competentes e dinâmicos cuja simpatia, motivação, espírito de cooperação facilitaram a minha integração e consequente realização do estágio em si. Um fator crucial para o sucesso do estágio foi a disponibilidade de cada um dos membros da equipa para responder a toda e qualquer questão que pudesse surgir no decorrer quer do aconselhamento farmacêutico quer do funcionamento do BackOffice e ajudar-me em qualquer dificuldade que fosse passível de ocorrer.

3.1.2 Aprendizagem prática do sistema informático Sifarma

A utilização de um software informático no quotidiano de uma farmácia é essencial para a gestão e funcionamento da mesma. O software informático utilizado pela Farmácia António Lucas é o Sifarma. O Sifarma permite auxiliar na gestão de stocks, na realização e entrada de encomendas, fecho e faturação, devoluções, gestão de prazos de validade, histórico de vendas, gestão de psicotrópicos, atendimento entre outros. A nível do atendimento esta ferramenta possibilita a dispensa através de receitas manuais, receitas eletrónicas materializadas e leitura de receitas médicas eletrónicas (desmaterializadas), a consulta de informações detalhadas sobre os medicamentos como confirmar o princípio ativo, indicação terapêutica, interações medicamentosas, contra-indicações, efeitos adversos mais frequentes, confirmar posologia, e também viabiliza a reserva de medicação não disponível em stock na farmácia agilizando o processo de venda e auxiliando o farmacêutico de modo a que efetue o melhor aconselhamento possível, com menor incidência de erros. Permite também o acompanhamento do histórico utentes da farmácia no que respeita as suas patologias e medicação. Uma das grandes vantagens do uso deste software é a confirmação dos produtos presentes na venda, num passo anterior ao pagamento, o que assegura que os produtos disponibilizados são os presentes na venda.

Uma vez que já tinha contactado com este software durante o estágio de verão voluntário na mesma farmácia e na formação de utilização do Sifarma proporcionada pela FFUC a adaptação a este software no âmbito do estágio curricular foi de certa forma fácil.

3.1.3 Desenvolvimento de competências em contexto prático

Embora o aconselhamento farmacêutico e a dispensa de medicamentos sejam as atividades mais visíveis em farmácia comunitária, é fundamental que sejam asseguradas todas a tarefas realizadas no BackOffice para um bom funcionamento da farmácia. No decorrer do estágio foi-me possível experienciar as várias tarefas a realizar dentro de uma farmácia comunitária desde o BackOffice até ao atendimento ao público, acompanhando todo o circuito do medicamento dentro da farmácia.

3.1.3.1 Encomendas e armazenamento

Uma significativa parte do meu estágio constou na participação do processo de receção e tratamento de encomendas. Diariamente são realizadas encomendas a distribuidores, tais como a OCP, ou PLURAL, ou diretamente a laboratórios farmacêuticos por intermédio dos delegados de informação médica correspondentes. Adicionalmente à encomenda diária são enviadas para a farmácia as várias encomendas instantâneas decorrentes do atendimento quando não há disponibilidade em stock de determinado produto. As encomendas entregues fazem-se acompanhar da respetiva fatura e são direcionadas para uma área própria para o tratamento da receção da encomenda. A receção consiste na leitura ótica dos vários produtos através do software Sifarma e consequente confirmação no que concerne a identificação do produto, quantidades encomendadas e dispensadas, preço, prazo de validade e estado de embalagem. No decorrer da receção é também efetuada a marcação de preço de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) cujo preço de venda ao público (PVP) não está estabelecido. Após o processo de receção os produtos são alocados nos locais designados em condições controladas de temperatura, humidade de modo a garantir a sua estabilidade e conservação.

Considero que tenha sido muito vantajoso para o meu estágio a realização destas tarefas uma vez que me permitiu conhecer os vários produtos existentes em stock na farmácia e a sua localização, associar os vários princípios ativos dos medicamentos aos seus respetivos nomes comerciais e facilitar a familiarização com o software Sifarma. Esta função, devido ao seu contacto mais próximo com os vários produtos, tornou-se fundamental na agilização e melhoria do meu atendimento e aconselhamento farmacêutico.

3.1.3.2 Medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas

Os medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas apresentam um circuito diferente na farmácia quando comparada aos restantes medicamentos. Quando encomendados pelas farmácias a encomenda apresenta uma requisição especial numerada e em duplicado. Esta requisição deve ser carimbada e assinada pela Direção Técnica permanecendo o exemplar original na posse da farmácia e o duplicado enviado para o fornecedor correspondente. Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos são posteriormente armazenados em cofre dado a sua natureza legal delicada.

Segundo o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro e o Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos só podem ser cedidos ao público mediante apresentação de receita médica cuja data de emissão não tenha ultrapassado dez dias. De modo a ceder esta medicação é obrigatório que fique registado na farmácia (através do software Sifarma), a identificação da receita, identificação do doente, e do adquirente caso difiram. A farmácia é obrigada por lei a manter estes registos de entrada e saída em arquivo por prazo não superior a cinco anos, sendo os mesmos enviados para o INFARMED mensalmente.[2,3]

Uma das tarefas que realizei foi o manuseamento e organização destes documentos de modo a garantir que toda a documentação era armazenada em conformidade.

3.1.3.3 Controlo dos prazos de validade

Mensalmente é realizado um controlo dos prazos de validade a partir de listagens obtidas através do software Sifarma. As listagens emitidas compreendem todos os produtos cujo prazo de validade expira nos 3 meses seguintes. Estes produtos são segregados dos restantes para posterior devolução ao respetivo fornecedor. Caso a devolução não seja aceite, serão qualificados como quebras. Este processo é essencial para garantir a qualidade do atendimento, uma vez que garante que o utente receba sempre produtos com um prazo de validade adequado a sua utilização.

Na Farmácia António Lucas foi-me permitido participar do processo de controlo de validades. Esta função, juntamente com a receção e armazenamento de produtos foram cruciais para a familiarização dos vários produtos e conhecimento da sua localização o que, como disse anteriormente, agilizou e melhorou o meu atendimento ao público.

3.1.3.4 Gestão de devoluções

A devolução de produtos a distribuidores ou laboratórios farmacêuticos é uma das tarefas que faz parte do dia-a-dia de uma farmácia comunitária. A devolução pode ser consequência de um prazo de validade curto ou expirado, de produtos não encomendados e enviados, de engano no pedido pela farmácia, de danificações nas embalagens enviadas, ou de uma circular da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) que indique a recolha de medicamentos. O processo de devolução é realizado através do software Sifarma. A partir do Sifarma é emitida uma nota de devolução que deve ser impressa em triplicado, o original e o duplicado são anexados ao produto devolvido e o triplicado permanece arquivado na farmácia.

No meu estágio fui confrontada com todos estes motivos de devolução, inclusivamente a aplicação da Circular Informativa N.º 096/CD/550.20.001 de 04/07/2018, na sequência da suspensão da comercialização de vários lotes de medicamentos que continham como princípio ativo o inibidor da enzima de conversão da angiotensina, valsartan, após deteção de uma impureza do mesmo.[4]

3.1.3.5 Receituário

Durante a realização do meu estágio foi possível entrar em contacto com vários tipos de receitas, as receitas eletrónicas, as receitas eletrónicas materializadas, e as receitas manuais. Quando se trata de receitas eletrónicas materializadas ou manuais é necessário que precedentemente à dispensa seja feita uma verificação dos vários campos da receita de modo a garantir que a mesma se encontra válida e que não existam incertezas quanto a medicação prescrita. Após faturação deve ser impresso no verso da receita o respetivo documento de faturação, juntamente com as assinaturas do utente, profissional responsável pela venda, data da dispensa e carimbo da farmácia. As receitas são armazenadas na farmácia e organizadas de acordo com o organismo responsável (SNS, SAMS, etc.)

Mensalmente é de caracter obrigatório o envio do receituário, do qual constam as receitas eletrónicas materializadas e as receitas manuais, para o Centro de Conferência de Faturas do SNS e para os vários organismos. Previamente a este envio todas as receitas que constam do receituário são conferidas de modo a garantir que apresentam todos os campos obrigatórios devidamente preenchidos, tais como data de emissão da receita, assinatura e vinheta do médico, número de embalagens prescritas dentro do limite máximo, número do SNS do utente ou subsistema de saúde aplicável, regime de exceção, se aplicável, respetivo documento de faturação impresso no verso, assinatura do utente, assinatura do profissional

que realizou a venda, data da dispensa e carimbo da farmácia. As receitas que apresentem erros e sejam passiveis de correção são separadas para posterior retificação com o doente, médico ou organismo. Posteriormente as receitas, já separadas por organismo, são agrupadas em lotes de 30 receitas organizadas de forma sequencial. Para cada lote de 30 receitas é impresso o verbete de identificação do lote.

A realização destas tarefas durante o meu estágio permitiu-me não só ter um maior conhecimento acerca dos vários tipos de receitas e dos vários sistemas de saúde existentes como também uma maior preparação na deteção de erros passíveis de ocorrer neste tipo de receitas.

3.1.3.6 Atendimento ao público

O atendimento ao público, o pilar da farmácia comunitária, constituiu grande parte do meu estágio. Esta tarefa demonstrou ser igualmente desafiante e recompensadora, uma vez que implica um contacto próximo com o utente assumindo uma posição de elevada responsabilidade, mas que uma vez realizada com rigor e competência tem um impacto positivo significativo no utente e na comunidade. O contacto direto com o utente possibilita a consolidação e aplicação prática de vários conhecimentos teóricos adquiridos em várias unidades curriculares ao longo do curso. No entanto, de modo a poder ajudar os utentes e garantir que compreendem todas as informações essenciais para um uso racional do medicamento quer em regime de prescrição médica, quer por indicação farmacêutica devemos adaptar a linguagem ao tipo de utente que encontramos e às suas necessidades. No ato de dispensa é fundamental que se transmita informação correta, simples, e aplicável acerca do medicamento, posologia, interações, possíveis efeitos adversos e algumas precauções a tomar durante a toma. É tambem essencial conseguir responder às possíveis questões que o utente tenha de modo a garantir a sua satisfação e minimizar a ocorrência de erros.

Durante a realização desta tarefa fui confrontada com diversas situações desde receitas eletrónicas desmaterializada, receitas materializadas, receitas manuais, automedicação, e indicação farmacêutica. Em regime de prescrição médica procurei sempre realizar uma análise crítica da prescrição, responder a qualquer questão que o utente tivesse relativamente à medicação prescrita, e aconselhar precauções a tomar de modo a eliminar ou minimizar qualquer potencial problema decorrente da terapêutica. O aconselhamento farmacêutico de MNSRM ou outros produtos farmacêuticos foi, sem dúvida, a componente mais desafiante do atendimento ao público uma vez que não tinha inicialmente uma perceção completa das várias opções passiveis de aconselhamento. Em situações que requerem aconselhamento

farmacêutico é crucial fazer as questões certas de modo a averiguar o início dos sintomas, qual a sintomatologia, as patologias já existentes, qual a medicação que é feita recorrentemente, e as preferências dos utentes para que o aconselhamento seja o mais correto possível, com a menor incidência de erros. É importante ter discernimento para distinguir situações clínicas simples autolimitadas que podem ser solucionadas com MNSRM e medidas não farmacológicas, de situações que requerem avaliação médica. Deparei-me ainda com várias situações de automedicação que não seriam as mais aconselhadas, havendo a necessidade de expor ao doente a situação e procurar aconselhar alternativas que vão de encontro as suas necessidades e que sejam mais adequadas à sua situação clínica. Durante o atendimento ao público fui sempre recorrendo aos farmacêuticos responsáveis cada vez que surgiam questões de modo a garantir que não eram transmitidas informações erradas ou aconselhadas terapêuticas não adequadas.

3.1.3.7 Serviços Farmacêuticos

A Farmácia António Lucas apresenta uma vasta gama de serviços farmacêuticos aos seus utentes. Considero que um dos pontos fortes do meu estágio foi a possibilidade participar ativamente na realização de alguns destes serviços, tais como participação no projeto ValorMed, execução de testes rápidos de parâmetros bioquímicos e cotinina, aconselhamento pré e pós teste, e medição do IMC e tensão arterial dos utentes.

O projeto ValorMed tem como objetivo a recolha de medicação fora de prazo, fora de uso e embalagens usadas. O papel do farmacêutico neste projeto consiste na divulgação deste serviço aos utentes, e sensibilização dos mesmos para o tipo de produtos que podem ser entregues assim como advertir para a importância desta recolha. Durante o meu estágio tentei sempre exercer este papel com os utentes ainda que a maioria já fosse conhecedora do serviço e participasse ativamente no projeto.

A determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, bem como o posterior aconselhamento era algo com que já estava familiarizada devido a formações anteriores e ao estágio de verão voluntário realizado na mesma farmácia no ano anterior. Este serviço é de extrema importância para a promoção de hábitos de vida saudável para uma melhor qualidade de vida. A proximidade com o utente no gabinete de realização destas determinações permite que o utente se sinta mais confortável a realizar certas questões relativamente a medicação, posologia, patologias ou hábitos diários as quais procurei sempre esclarecer. Uma das determinações que apenas tive a oportunidade de realizar durante o estágio foi o teste rápido

de cotinina. Este teste é por norma pedido por companhias de seguro para detetar a presença de nicotina ou cotinina salivar avaliando os hábitos tabagísticos ou exposição passiva ao fumo.

3.1.3.8 Preparação individualizada da medicação

Um dos serviços farmacêuticos da Farmácia António Lucas é a preparação individualizada da medicação (PIM) para posterior distribuição em lares do concelho. Os dados clínicos dos utentes são cedidos, confirmados e atualizados com informações clínicas provenientes dos profissionais de saúde das instituições e posteriormente processados pelo software Sifarma e por software próprio da PIM, de nome Iberdose. Neste software ficará a versão online do cardex dos utentes, ou seja, a informação da medicação que o utente faz, dosagens e posologia. A PIM é realizada semanalmente para os dois lares em dias específicos acordados entre as instituições e a farmácia. Na sala onde estão os equipamentos e é realizada a produção da PIM é obrigatório o uso de bata, luvas, máscara e touca para evitar contaminações.

Anteriormente à produção per si são segregados os medicamentos necessários para a produção dos vários utentes e alocados na sala designada para a PIM. O equipamento responsável pela PIM (ATDPS-DD) utiliza cannisters recarregáveis para fazer esta preparação. (**Anexo 2**) Cada cannister corresponde a um medicamento específico, identificado por princípio ativo, dosagem, lote, prazo de validade e código de barras no software próprio da ATDPS-DD. (**Anexo 3**) Cada vez que o cannister é recarregado, o software exige leitura ótica do cannister, código de barras do medicamento, e confirmação de dados como lote e prazo de validade. Só se deve utilizar lotes diferentes uma vez que o cannister esteja vazio. Caso se trate de uma medicação pontual para a qual não exista cannister, o software permite a introdução desta medicação por tabuleiro durante a produção. Nesta etapa anterior à produção os cannisters passíveis de recarregar são recarregados para agilizar o processo de produção.

Em primeiro lugar, no dia de produção, são confirmados todos os cardex dos utentes e realizadas alterações se necessário. Seguidamente é dada a ordem de produção semanal para a instituição em questão através do software Iberdose. A ATDPS-DD seleciona de forma automatizada os medicamentos a utilizar, de acordo com o cardex de cada utente no Iberdose, e separa-os em bolsas plásticas que são identificadas por nome de utente, dia e hora da toma, informação acerca dos medicamentos incluídos na saqueta (principio ativo, dosagem, forma farmacêutica, cor, forma, lote e prazo de validade da embalagem original), instituição à qual o utente pertence e um código identificador da saqueta. (**Anexo 4**) Gradualmente, à medida que as bolsas saem da máquina, um outro equipamento vai organizando em rolo as várias

bolsas. (**Anexo 5**) Quando se atinge um determinado número de bolsas a ATDPS-DD informa que há necessidade de cortar o rolo, e inicia um novo rolo após ordem no software próprio da máquina.

A última fase da produção consiste na verificação de todas as bolsas de modo que sejam detetados todos os erros que possam ter ocorrido. Esta verificação é feita por duas fases. A primeira fase consiste na passagem de cada rolo de bolsas por um aparelho de nome Vizen cuja função consiste na captura de fotos de cada saqueta, e posterior análise consoante a cor e forma de cada comprimido. De modo a que esta verificação seja praticável é necessário criar uma base de dados com fotografias de cada forma farmacêutica usada na PIM, no software do Vizen. (**Anexo 6**) Após a passagem das bolsas pelo aparelho, o software do mesmo emite um relatório de erros, com registos fotográficos de cada saqueta em que foi detetado um possível erro. A segunda fase de verificação é feita pelo farmacêutico responsável. Cabe ao farmacêutico analisar os registos de erros do Vizen de modo a diferenciar erros reais de pequenas falhas, como por exemplo comprimidos que fiquem em posições que não sejam suscetíveis a identificação pela base de dados do Vizen. Após retificação dos erros existentes as bolsas são separadas por utente, e alocadas em recipientes plásticos apropriados que incluem a identificação do utente e da instituição correspondente. Estes recipientes são posteriormente enviados para as respetivas instituições. Os equipamentos são limpos após cada produção de modo a evitar a acumulação de pós nas bolsas e nos equipamentos.

3.2 Pontos fracos

3.2.1 Inexistência de preparação de medicamentos manipulados

Segundo o Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril um medicamento manipulado é "qualquer fórmula magistral ou preparado oficinal preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico".[5] Hoje em dia, apesar da evolução da indústria farmacêutica, ainda existe uma procura de medicamentos manipulados para responder a situações em que há necessidade de uma terapêutica que não existe no mercado ou quando há necessidade de personalizar a medicação. Um ponto fraco a apontar ao meu estágio decorre de não me ter sido possível observar ou realizar a preparação de medicamentos manipulados uma vez que a Farmácia António Lucas não dispõe atualmente desse mesmo serviço.

3.2.1 Administração de medicamentos injetáveis

Um dos serviços que apresenta maior procura pelos utentes é a administração de medicamentos injetáveis e vacinas não incluídas no PNV. No entanto, de acordo com a

Deliberação nº139/CD/2010, apenas os farmacêuticos com formação complementar específica reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos podem realizar este serviço.[6] Na Farmácia António Lucas deparei-me com vários pedidos para a utilização deste serviço, sendo notório o grau de confiança dos utentes nos farmacêuticos da equipa, no entanto, nem sempre estavam disponíveis profissionais com a formação para o realizar. Na minha opinião considero um ponto fraco, esta formação não fazer parte do plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), de modo a que todos os farmacêuticos pudessem exercer este serviço.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Formação adicional em equipamentos de preparação individualizada de medicação, e em medicação homeopática

Como referido anteriormente, um dos serviços que a Farmácia António Lucas apresenta é a preparação individualizada da medicação. Apesar deste serviço ainda não estar disponível para todos os utentes da farmácia é um serviço com muito potencial e muito vantajoso para as instituições para o qual é feito. Uma grande oportunidade que usufruí durante o estágio foi a formação nos vários equipamentos e softwares da PIM, e a possibilidade de trabalhar de forma autónoma nas várias fases que constituem a produção, o que na minha opinião constitui uma grande vantagem na minha formação profissional.

Uma vez que a Farmácia António Lucas é uma das farmácias do concelho que realiza venda e aconselhamento de produtos homeopáticos foi-me proporcionada uma formação em medicação homeopática que consistiu na apresentação dos vários produtos existentes na farmácia, em que situações deveria ser feito o aconselhamento dos mesmos, qual a posologia apropriada e quais as precauções a dar aos utentes aquando a dispensa desta medicação. Dado que a homeopatia, uma terapia alternativa cada vez mais procurada pelos utentes, não é abordada durante o ciclo de estudos do MICF creio que a formação nesta área foi muito útil tanto para o meu desenvolvimento profissional como para o meu desempenho durante o atendimento ao público.

3.3.2 Integração e consolidação de conhecimentos obtidos em unidades curriculares lecionadas durante o plano curricular

No decorrer do estágio curricular na Farmácia António Lucas tive a oportunidade de consolidar e aplicar em contexto de prática profissional vários conhecimentos adquiridos em várias unidades curriculares do MICF. Os conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares no âmbito das farmacologias, "Farmacoterapia", "Farmácia Clínica" e "Intervenção

Farmacêutica em Auto-cuidados de Saúde e Fitoterapia" possibilitaram a compreensão das terapêuticas prescritas pelos médicos, realização de uma análise crítica das prescrições, e são fundamentais para o aconselhamento ao utente quer em regime de prescrição, quer por indicação farmacêutica.

Destaco também a unidade curricular de "Dermofarmácia e Cosmética" uma vez que os conhecimentos adquiridos me permitiram aconselhar aos utentes as formulações de solares mais adequadas às situações, realizar um bom aconselhamento em dermofarmácia e cosmética tentando simultaneamente introduzir técnicas de vendas cruzadas pertinentes e ajudar a conciliar as preferências pessoais dos utentes com este aconselhamento.

As unidades curriculares de "Deontologia e Legislação Farmacêutica" e "Organização e Gestão Farmacêutica" também me auxiliaram no decorrer do meu estágio no que respeita a aplicação da legislação farmacêutica em vigor.

3.3.3 Acompanhamento e autonomia no aconselhamento farmacêutico e serviços farmacêuticos.

A oportunidade de realizar atendimento ao público de forma autónoma, ainda que sempre sobre a supervisão dos farmacêuticos responsáveis em postos de atendimento adjacentes, foi muito proficiente para o meu desenvolvimento profissional. Apesar das dificuldades iniciais na associação dos nomes comerciais aos princípios ativos, e no aconselhamento de alguns MNSRM que me eram desconhecidos, graças à instrução imprescindível da equipa de excelência da Farmácia António Lucas, fui gradualmente ultrapassando as dificuldades e assumindo uma postura mais confiante o que se refletiu no meu atendimento.

3.4 Ameaças

3.4.1 Falta de preparação em aconselhamento e vendas de MNSRM

O plano de estudos do MICF prepara-nos para o aconselhamento farmacêutico da maioria dos princípios ativos e patologias, de alguns produtos de fitoterapia, e para aconselhamento de dermofarmácia e cosmética. No entanto as farmácias possuem uma elevada diversidade de produtos para os quais não senti estar preparada. Embora compreenda que seja impossível abranger no ciclo de estudos todas as áreas de produtos que a farmácia comunitária engloba, e cada vez mais o plano de estudos se adequar de modo a abranger estas áreas creio faltar formação no que respeita a produtos tais como produtos de uso veterinário, produtos homeopáticos, puericultura, suplementos alimentares, dispositivos médicos e produtos de alimentação especial. Quando confrontada com a solicitação dos utentes para

aconselhamento deste tipo de produtos senti dificuldades e necessidade de recorrer ao auxílio dos vários elementos da equipa da Farmácia António Lucas. Denoto também uma falta de formação em vendas que se torna crucial no ambiente de farmácia comunitária, principalmente na conjuntura atual, com a concorrência das parafarmácias existentes. Durante o estágio, devido à formação dada pelos vários membros da farmácia consegui deter um maior conhecimento acerca destes produtos e de como os aconselhar, assim como algumas estratégias de vendas que considero fundamentais no contexto profissional da farmácia comunitária.

Considero esta lacuna uma ameaça uma vez que ao interromper o atendimento para questionar os membros da equipa da farmácia acerca dos produtos solicitados, os utentes perdiam confiança no meu atendimento prejudicando o meu desempenho. Uma maior formação em produtos de uso veterinário, produtos homeopáticos, puericultura, suplementos alimentares, dispositivos médicos e produtos de alimentação especial seria uma mais valia para o desempenho dos futuros profissionais no contexto da prática farmacêutica.

4. Conclusão

A concretização do estágio curricular em farmácia comunitária na Farmácia António Lucas permitiu-me perceber em contexto prático o papel do farmacêutico em farmácia comunitária e a função de elevada responsabilidade que este acarreta. Esta experiência demonstrou ser extremamente enriquecedora, recompensadora e desafiante quer a nível pessoal quer a nível profissional.

A farmácia é, na maioria das vezes, o estabelecimento que os utentes procuram em primeira instância em situação de doença e onde procuram assistência de qualidade com profissionais qualificados Reconheço que minha a passagem na Farmácia António Lucas me consciencializou para o impacto que a farmácia comunitária tem na comunidade e como exerce um papel fundamental principalmente para os utentes sem possibilidades monetárias para procurar outro tipo de aconselhamento em saúde. O farmacêutico, um profissional diferenciado, no qual a população tem notória confiança, não só dispensa medicação como também assegura a passagem de informação crítica para o uso racional do medicamento, prevenção da doença, promoção de um estilo de vida saudável com o nobre objetivo da melhoria da qualidade de vida dos utentes.

Concluo esta análise agradecendo à equipa de excelência que me recebeu na Farmácia António Lucas pela disponibilidade, e acompanhamento prestado, mas acima de tudo pelas competências inestimáveis transmitidas, uma vez que permitiram aprimorar o meu desempenho enquanto futura farmacêutica.

5. Referências Bibliográficas

1. EMPRESAS – Análise SWOT: o que é e para que serve? Disponível em: https://www.economias.pt/analise-swot-o-que-e-e-para-que-serve/. (Consultado a: 26 Fevereiro 2018)

2. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/068-DL_15_93_VF.pdf. (Consultado a: 1 Setembro 2018)

3. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/070-DR_61_94_2ALT.pdf. (Consultado a: 1 Setembro 2018)

4. Circular Informativa N.º 096/CD/550.20.001 de 04/07/2018. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/2409555/Recolha+de+lotes+de+medicamentos+contendo+valsartan/dcb07240-171e-4ab4-8c8e-4931b333f2b9. (Consultado a: 1 Setembro 2018)

5. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL_95_2004.pdf. (Consultado a: 1 Setembro 2018)

6. Deliberação nº139/CD/2010. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/139_CD_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a. (Consultado a: 2 Setembro 2018)

ANEXOS

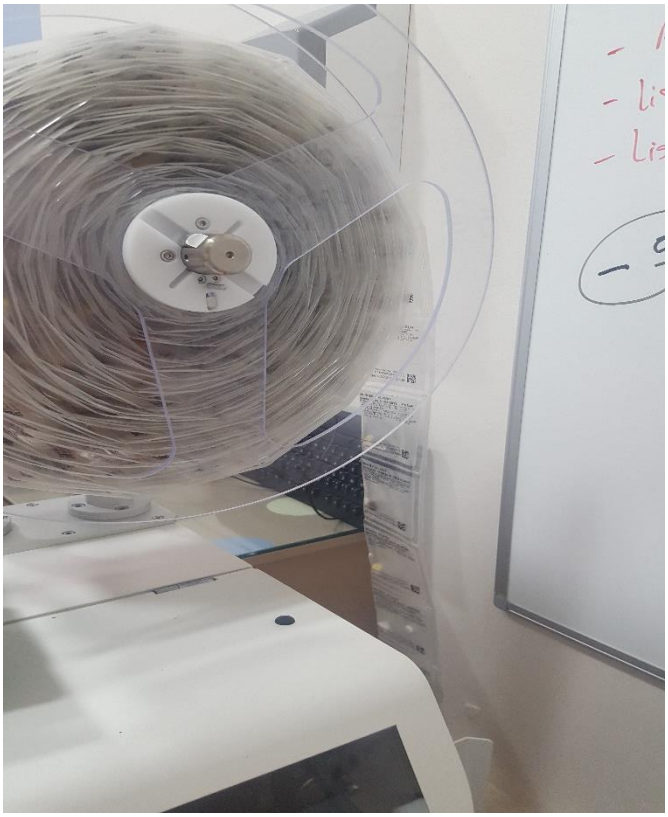
Anexo 1 – Desemblistadora manual

Anexo 2 - ATDPS-DD (Equipamento que realiza PIM)

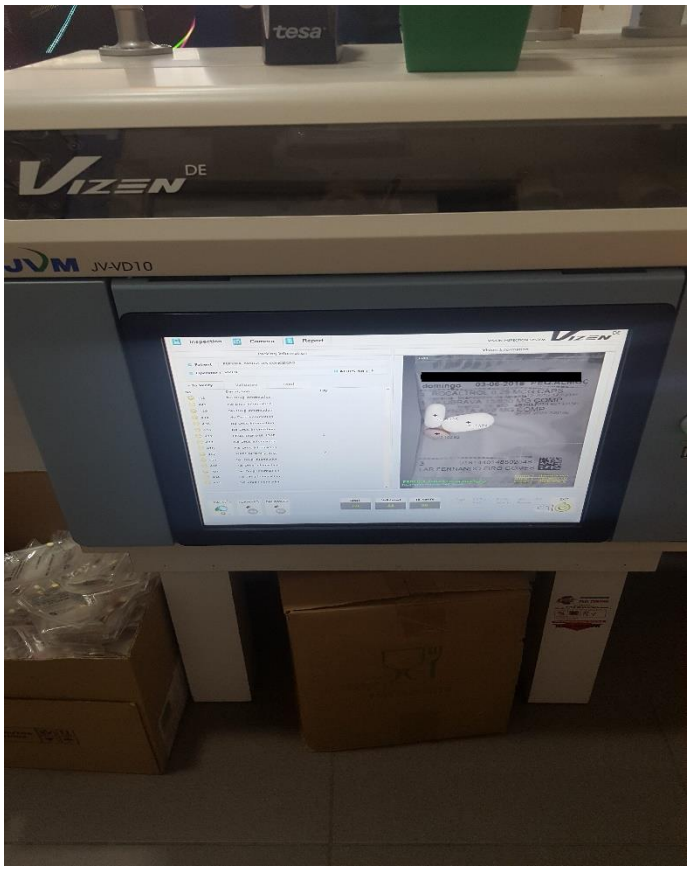
Anexo 3 – Exemplo de um cannister da ATDPS-DD e software da ATDPS-DD

Anexo 4 – Exemplo de bolsas da PIM

Anexo 5 – Rolo de saquetas



Anexo 6 – Vizen (Equipamento de conferência de erros)



Parte II - Relatório de Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica

Lista de abreviaturas

API – Princípio Ativo Farmacêutico (*Active Pharmaceutical Ingredient*)

CA – Ações Corretivas (*Corrective Actions*)

GMP – Boas práticas de fabrico (*Good Manufacturing Practises*)

HT – *Holding Time*

NC – Não Conformidades

NOAEL – Nível para o qual não são observados efeitos adversos (*No-Observed-Adverse-Effects-Level*)

PA – Ações Preventivas (*Preventive Actions*)

PDE – Exposição diária permitida (*Permitted Daily Exposure*)

Plano CAPA - Plano de Ações Corretivas e Ações Preventivas (*Corrective Actions and Preventive Actions Plan*)

1. Introdução

O presente relatório surge no âmbito da unidade curricular "Estágio Curricular" que integra o plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. O estágio decorreu nos Laboratórios BASI localizados no Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira em Mortágua, tendo início no dia 8 de janeiro de 2018 e término no dia 29 de março de 2018.

Ao longo do período de duração do estágio tive o privilégio de passar por vários setores da empresa tais como o suporte ao Controlo de Qualidade no qual fui orientada pela Dr.ª Joana Ramos, Direção Técnica no qual fui orientada pelo Dr. Filipe Silva, e Garantia da Qualidade no qual fui orientada pela Dr.ª Sónia Santos.

O contacto direto com o exercício da profissão farmacêutica possibilita a aquisição de novos conhecimentos teóricos e práticos essenciais para o futuro ambiente profissional onde nos iremos enquadrar. Considerando que a Indústria Farmacêutica constitui uma das saídas profissionais mais promissoras do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, e podendo o farmacêutico exercer diversas funções a nível desta, é de extrema importância que os estudantes tenham contacto com esta realidade através de estágio curricular.

Este relatório de estágio, apresentado sob a forma de análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*) pretende fazer uma apreciação que se divide numa análise ao ambiente interno, que inclui as forças e fraquezas, e ao ambiente externo, onde se incluem as oportunidades e ameaças. Desta forma pretendo com base numa avaliação retrospetiva, e numa reflexão crítica e pessoal descrever a minha experiência durante o estágio nos Laboratórios BASI, a integração no ambiente profissional e a aplicação de conhecimentos obtidos durante o plano de estudos na prática diária da Indústria Farmacêutica.

2. Laboratórios BASI

Os laboratórios BASI são reconhecidos não só como um fabricante nacional medicamentos, mas também como uma referência europeia de excelência no que toca à qualidade apoiada em tecnologias inovadoras, de forma competitiva e flexível. Estes são também os valores pelos quais a empresa se rege e nos quais baseia a sua missão. Presente em vários mercados, tais como Europa, Africa, Médio Oriente, América Latina e Sudoeste Asiático, esta Indústria Farmacêutica contempla um portfólio de cerca de 200 medicamentos humanos em 50 diferentes terapêuticas e em todas as formas farmacêuticas.[1]

A sua unidade de produção localizada em Mortágua possui linhas de fabrico de formas farmacêuticas semissólidas e líquidas.

O Controlo de Qualidade desta unidade é uma referência e assegura a uniformidade de todos os produtos produzidos. O laboratório de Controlo de Qualidade tem competências e capacidade para realização de análises físico-químicas, microbiológicas e estudos de estabilidade.[1]

Nesta unidade também é feito o desenvolvimento de produtos ao nível de formulação, validação do processo de fabrico, desenvolvimento de métodos analíticos, testes de estabilidade, scale-up e tech-transfer.[1]

3. Análise SWOT

A análise SWOT é usualmente definida como uma ferramenta que possibilita o diagnóstico estratégico de uma empresa, no entanto pode ser utilizada como uma ferramenta de diagnóstico pessoal em diversas situações como é o caso do estágio curricular. As letras SWOT referem-se a "*Strenghts*" (Pontos fortes), "*Weaknesses*" (Pontos fracos), "*Opportunities*" (Oportunidades), e "Threats" (Ameaças). Enquanto a análise dos pontos fortes e dos pontos fracos resulta numa avaliação a nível interno, a análise das oportunidades e ameaças origina uma avaliação à envolvente externa.[2]

Pontos fortes
"*Strenghts*"

- Formação interna inicial;
- Aprendizagem de diversos conteúdos não abordados ou não aprofundados durante o plano curricular;
- Presença notória de farmacêuticos na indústria.
- Observação e participação na realidade diária de uma indústria farmacêutica;
- Acompanhamento e autonomia no desempenho de tarefas.

Pontos fracos
"*Weaknesses*"

- Periodo de estágio curto.

Ameaças
"*Treats*"

- Percepção limitada do que é a realidade diária na indústria farmacêutica e das funções que os farmacêuticos podem realizar dentro da mesma;

Oportunidades
"*Opportunities*"

- Realização de um estágio curricular diferenciador relativamente a outros estudantes do mesmo curso;
- Passagem por vários setores diferentes da indústria;
- Integração de conhecimentos obtidos em unidades curriculares lecionadas durante o plano curricular.

3.1 Pontos fortes

3.1.1 Formação interna inicial

Anteriormente a qualquer atividade dentro dos Laboratórios BASI é facultada uma formação inicial a todos os estagiários e novos colaboradores da empresa. A formação tem por objetivo dar a conhecer a empresa e o grupo em que se insere (FHC - Farmacêutica, S.A), e transmitir informações gerais acerca do funcionamento da indústria. Em seguida foi-me proporcionada uma visita guiada às instalações dos Laboratórios BASI que incluiu a área de produção, armazém, laboratórios de controlo de qualidade, e áreas de escritórios adjacentes onde estão alocados os departamentos de suporte de controlo de qualidade, garantia da qualidade, gestão documental, gestão de produto e direção técnica. Posteriormente, fui convocada para formações mais específicas nos vários departamentos em que fui colocada nomeadamente suporte de controlo de qualidade, direção técnica e garantia da qualidade.

Considero que a informação adquirida nas várias formações foi de especial importância não só para elucidação acerca da estrutura física e organizacional da indústria, como também foi uma ajuda valiosa no desempenho das várias atividades que me foram propostas.

3.1.2 Aprendizagem de diversos conteúdos não abordados ou não aprofundados durante o plano curricular

Na unidade curricular "Gestão e Garantia da Qualidade" é-nos transmitida informação teórica relativamente a *guidelines* e GMPs. No entanto é difícil transpor essa informação para situações práticas. Durante o período de estágio na direção técnica observei a aplicação direta desses documentos na resposta a auditorias, desvios, reclamações e na elaboração de planos CAPA.

Durante o período na Garantia da Qualidade usufruí da oportunidade de acompanhar a aplicação da guideline da EMA "*Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities*".[3] Ao acompanhar o procedimento de validação de limpeza foi-me possível aprofundar determinados conceitos toxicológicos com os quais já tinha tido contacto na unidade curricular "Toxicologia e Análises Toxicológicas".

3.1.3 Presença notória de farmacêuticos na indústria

Considero uma mais-valia a presença marcada de vários farmacêuticos nos diversos setores da indústria, uma vez que me elucidou para as distintas funções que o farmacêutico pode realizar dentro da indústria.

3.1.4 Observação e participação na realidade diária de uma indústria farmacêutica

3.1.4.1 Suporte documental do controlo de qualidade

De modo a que o controlo de qualidade funcione de forma adequada é necessário que exista um suporte documental. É essencial que a informação em qualquer documento seja atribuível (deve estar devidamente datada e assinada), legível (deve poder ser entendida por qualquer colaborador em qualquer altura do ciclo de vida do documento), contemporânea (deve existir garantia da ordem cronológica, por isso o momento de elaboração ou de qualquer alteração deve ser registado de forma apropriada), original, precisa, completa e de confiança. Os documentos devem ser armazenados em arquivos próprios e estar sempre bem identificados para permitir uma consulta rápida e eficaz se necessário. A minha função neste departamento foi a de organizar estes documentos por código interno no arquivo correspondente, e separar os aquivos obsoletos sob a orientação da Dr.ª Joana Ramos.

3.1.4.2 Resposta a auditorias

Uma empresa está sujeita a auditorias internas e externas anualmente. As auditorias internas podem ser elaboradas por elementos internos e/ou externos à empresa. As auditorias externas podem ser feitas pelos Laboratórios BASI aos seus fornecedores/fabricantes ou pelos fornecedores/fabricantes aos Laboratórios BASI.[4]

Após a auditoria é emitido um relatório que identifica os desvios encontrados durante a mesma. O relatório apresenta todas as ocorrências registadas pelo auditor geralmente agrupadas em não conformidades críticas (NC com impacto no produto), maiores (NC que podem ter impacto no produto), menores (NC sem impacto no produto), e oportunidades de melhoria. O auditado tem de dar uma resposta formal com ações, prazos e responsáveis propostos para a resolução das NC (Plano CAPA). Deve também demonstrar dentro do prazo acordado que as não conformidades e/ou oportunidades de melhoria foram tratadas e as CA e PA implementadas. Foi-me dada a oportunidade de assistir a todos estes processos ao acompanhar o Dr. Filipe Silva e o Dr. José Teixeira nas suas atividades diárias.[4]

3.1.4.3 Libertação de lotes

Todos os lotes fabricados pelos Laboratórios BASI têm de ser analisados pelo diretor técnico para posterior libertação do lote para o mercado. A documentação de lote deve incluir todos os registos de produção (fabrico, embalamento, controlos em processo, etc.), o certificado de análise do API, o certificado de análise do produto acabado, as condições de

transporte e o certificado de conformidade assinado pelo diretor técnico. Tive a oportunidade de observar todo o processo de libertação de lote e de analisar toda a documentação necessária para o fazer durante o período que estive na Direção Técnica sob orientação do Dr. Filipe Silva.

3.1.4.4 Validação de limpeza

Em unidades de produção que produzam mais do que um produto a guideline "*Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities*" tem que estar implementada. O objetivo da validação de limpeza é garantir que não há exposição a resíduos de outros API's nos medicamentos de modo a assegurar a segurança das pessoas e dos animais expostos.[3]

De acordo com esta *guideline* a determinação de limites de exposição a um resíduo de API deve ser baseada no cálculo da exposição diária permitida (PDE). A determinação do PDE envolve a identificação e avaliação de risco, identificação dos efeitos críticos do API, determinação da dose para a qual não são observados efeitos adversos (NOAEL), como os efeitos críticos, e uso de fatores de ajuste para contabilizar diversas incertezas.[3,5]

A realização de um procedimento de validação de limpeza requer que seja feita uma análise de risco a todos os produtos fabricados com base em critérios como concentração, solubilidade, forma farmacêutica, dificuldade de limpeza, campanhas, dados toxicológicos, PDE e dose terapêutica máxima diária do produto. Através destes critérios é possível determinar quais os produtos considerados *"worst-case"*. É posteriormente feita uma validação de limpeza desses *"worst-case-products"*. Sempre que for introduzido um novo equipamento ou um novo produto, seja feita uma alteração *major* num equipamento existente ou uma alteração do tamanho de lote, ou se faça exclusão de um produto, deve ser avaliada a possibilidade de terem de ser feitas alterações no procedimento de validação de limpeza.[3,5]

Orientada pela Dr.ª Sónia Santos tive a oportunidade de elaborar, para alguns APIs, a estratégia de determinação de PDE, de acompanhar a elaboração do procedimento de validação de limpeza e de assistir à aplicação prática do procedimento nas áreas de produção.

3.1.4.5 *Holding time* de matérias-primas

Em qualquer processo de fabrico as matérias-primas são pesadas e colocadas em carrinhos de pesagem selados até se dar início ao processo de mistura. As matérias-primas podem perder qualidade durante este período. O *holding time* é o tempo máximo que a matéria-prima pode permanecer nestas condições sem que a sua qualidade seja afetada. É

determinado com base num protocolo de estudo de estabilidade do HT em que são determinados os tempos nos quais a matéria-prima deve ser analisada, as análises que devem ser feitas e as especificações a que esta análise deve cumprir. Sob a orientação da Dr.ª Sónia Santos elaborei um procedimento de HT de matérias-primas para as matérias-primas *worst-case-scenario*. Estas matérias-primas *worst-case-scenario* foram escolhidas com base num *score* obtido a partir da análise de dados de estabilidade recolhidos em várias bases de dados.

3.1.5 Acompanhamento e autonomia no desempenho de tarefas

Tive a oportunidade de realizar autonomamente várias tarefas, mas sempre sobre a orientação dos vários orientadores que me explicavam previamente o que tinha de ser feito, de que forma deveria ser feito e que material poderia consultar para o fazer. Apesar de ter a liberdade de trabalhar nas tarefas de forma autónoma qualquer dúvida era prontamente respondida pelos orientadores que sempre se mostraram disponíveis para tal.

Após conclusão das tarefas o conteúdo era revisto pelos orientadores garantindo que as tarefas estavam de acordo com o previsto. Sempre que aplicável eram-me sugeridas oportunidades de melhoria. Tanto a autonomia como as sugestões para melhoria contribuíram sem dúvida para o meu desenvolvimento profissional e pessoal.

3.2 Pontos fracos

3.2.1 Período de estágio curto

Embora seja impossível um período de estágio mais alargado no plano de estudos implementado para o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas considero que três meses de estágio são insuficientes para poder ter uma experiência profissional mais enriquecedora a nível de indústria uma vez que há muitos conhecimentos a adquirir.

Como se trata de uma saída profissional complexa na qual o farmacêutico pode exercer várias funções e o plano de estudos nos prepara para todas as vertentes do exercício da profissão farmacêutica e não especificamente para esta, sinto que seria necessário mais tempo de preparação para poder ingressar nesta área no futuro.

Seria muito vantajoso para os estudantes que o período de estágio curricular fosse mais alargado de modo a que fosse possível vivenciar as várias áreas da indústria uma vez que são várias as saídas profissionais que a indústria contempla.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Realização de um estágio curricular diferenciador relativamente a outros estudantes do mesmo curso

A oportunidade de poder realizar um estágio curricular em indústria farmacêutica é uma oportunidade única permitida pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra que permite aos seus alunos um fator diferenciador relativamente a outros estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas tornando-se a longo prazo numa vantagem competitiva no mercado de trabalho.

3.3.2 Passagem por vários setores diferentes da indústria

A passagem por diferentes departamentos permitiu-me ter contacto com várias funções, todas elas de extrema importância no dia-a-dia de uma indústria farmacêutica. Esta experiência diferenciada foi muito enriquecedora a nível profissional, uma vez que possibilitou desenvolver competências que de outra forma não seria possível, e se tornou um primeiro contacto bastante abrangente com este mundo profissional.

3.3.3 Integração de conhecimentos obtidos em unidades curriculares lecionadas durante o plano curricular

Considero que foi uma mais-valia a integração de conhecimentos obtidos nas unidades curriculares de "Toxicologia e Análises Toxicológicas", "Gestão e Garantia da Qualidade" e "Assuntos Regulamentares do Medicamento" uma vez que me facilitaram o desenvolvimento do meu trabalho enquanto estagiária nas várias tarefas que me foram atribuídas. O estágio, por sua vez, permitiu aplicar estes conhecimentos teóricos numa vertente prática.

3.4 Ameaças

3.4.1 Perceção limitada do que é a realidade diária na indústria farmacêutica e das funções que os farmacêuticos podem realizar dentro da mesma

Como já referi anteriormente, o plano de estudos atual do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas prepara-nos de forma geral para todas as vertentes do exercício da profissão farmacêutica e não especificamente para esta. Por esta razão temos uma visão limitada de quais as funções que o farmacêutico pode assumir nesta área e quais as várias tarefas a cumprir durante o dia que não sejam a produção de medicamentos per si.

A falta de experiência e conhecimentos nas várias áreas da indústria acabam por ser uma ameaça quer no desempenho durante a realização do estágio quer durante a entrada no mercado de trabalho.

Embora encare isto como uma ameaça, considero que foi um desafio muito benéfico para mim uma vez que me ajudou a aprender e a superar obstáculos em contexto de prática profissional.

4. Conclusão

No cômputo geral considero que o estágio em indústria farmacêutica demonstrou ser uma experiência desafiante e enriquecedora quer a nível profissional, quer a nível pessoal. Num mercado de trabalho tão exigente a experiência prévia nesta área é sempre uma mais-valia e um fator diferenciador, mesmo que a duração dessa mesma experiência seja limitada.

O balanço que faço da minha prestação nos Laboratórios BASI é positiva. Durante os três meses de estágio creio que demonstrei competências e proatividade em todas as tarefas que me foram propostas.

O estágio nos Laboratório BASI elucidou-me para os vários papeis que o farmacêutico pode assumir dentro de uma indústria farmacêutica. Dada a diversidade de funções que o farmacêutico pode assumir há necessidade de uma formação profissional contínua durante toda a duração do exercício profissional que é essencial para complementar os conhecimentos adquiridos ao longo do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Para finalizar, agradeço a toda a equipa dos Laboratórios BASI, em particular aos departamentos de Controlo de Qualidade, em especial à Dr.ª Joana Ramos, Direção Técnica, ao Dr. Filipe Silva e Garantia da Qualidade em particular à Dr.ª Sónia Santos cuja recetividade, disponibilidade e orientação tornaram este estágio uma experiência de aprendizagem única contribuindo assim para a minha formação e desenvolvimento profissional e pessoal.

5. Referências Bibliográficas

1. BASI® LABORATÓRIOS – Empresa. Disponível em:: http://www.basi.pt/empresa . (Accessed: 26th February 2018)

2. EMPRESAS – Análise SWOT: o que é e para que serve? Disponível em:: https://www.economias.pt/analise-swot-o-que-e-e-para-que-serve/. (Consultado a: 26 Fevereiro 2018)

3. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/11/WC500177735.pdf. (Consultado a: 5 Fevereiro 2018)

4. EUROPEAN COMISSION – GMP Human and Veterinary. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en . (Consultado a: 29 Janeiro 2018)

5. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – Questions and answers on implementation of risk based prevention of cross contamination in production and 'Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicin. Disponível em:: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/01/WC500219500.pdf. (Consultado a: 5 Fevereiro 2018)

Parte III - Novas moléculas antienvelhecimento de aplicação tópica

Resumo

O envelhecimento é um processo complexo e cumulativo ao qual todos os órgãos do corpo humano são sujeitos, não sendo a pele uma exceção. Dado que a pele é o órgão mais exposto do corpo humano não é apenas importante o seu estado de saúde como também a sua aparência por questões sociais.

Devido ao aumento da esperança média de vida e consequente aumento do número de indivíduos de meia idade e idosos a procura por cosméticos antienvelhecimento tem sido cada vez maior. Para responder a esta procura tem sido feita investigação científica de modo a encontrar as moléculas mais eficazes, sem efeitos adversos e com resultados observáveis.

Com esta monografia pretende-se abordar algumas das moléculas cuja atividade demonstrou ter potencial para prevenir, ou reverter os sinais cutâneos de envelhecimento. Este documento abrange o impacto do processo de envelhecimento nos vários constituintes da pele, os mecanismos responsáveis por este processo e algumas classes de compostos que foram desenvolvidas, ou que estejam ainda a ser desenvolvidas no âmbito do antienvelhecimento em formulações tópicas de modo a responder às necessidades do mercado.

Palavras-Chave: cosmética, envelhecimento cutâneo, fotoenvelhecimento, *stress* oxidativo, envelhecimento intrínseco, envelhecimento extrínseco

Abstract

Aging is a complex and cumulative process that affects all organs in the human body, and the skin is no exception. The skin is the most exposed organ of the human body, so it is not just important its health condition but also its appearance due to social matters.

Due to the increasing life span and consequent increase in the number of middle-age and senior individuals the demand for anti-aging cosmetics has been growing. To answer this demand, scientific investigation has been made to find molecules more effective, without adverse effects and with observable results.

With this monography it is intended to aboard some molecules which activity showed potential to prevent or reverse the signs skin aging. This document covers the impact of the aging process in the various constituents of the skin, the mechanisms responsible for this process and some compound categories that have been developed or are being developed in the scope of anti-aging in topical formulations to respond to the market needs.

Keywords: cosmetic, skin aging, photoaging, oxidative stress, intrinsic aging, extrinsic aging

Lista de abreviaturas

A - Adenosina

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AHA – Alfa Hidroxiácido

AP-1 – Proteína Ativadora 1 (fator de transcrição)

ARN – Ácido Ribonucleico

ATP – Adenosina Trifosfato

BHCP - (2E,5E)-2,5-bis(3-hidroxi-4-metoxibenzilideno)ciclopentano

C - Citosina

CRABPII – Proteína Celular Ligante do Ácido Retinóico

CRBP – Proteína Celular Ligante do Retinol

CYP450 – Citocromo P450

EROS – Espécies Reativas de Oxigénio

EGCG – Epigalhocatequina-3-galato

G - Guanina

JDE – Junção Derme-Epiderme

MEC – Matriz Extracelular

MMP – Metaloproteinase da Matriz

NADPH – Fosfato de Dinucleótico de Nicotinamida e Adenina

SA-β.GAL – Senescência Associada à β-Galactosidase

SP – Fitoesfingosina-Salicilol

T - Tiamina

TIMP – Inibidor Tecidual da Metaloproteinase da Matriz

UV (A/B/C) – Radiação Ultravioleta (A/B/C – tipos de radiação ultravioleta)

1. Introdução

A pele é, não só o maior e mais superficial órgão do corpo humano, como também o mais visível. Como tal, não é apenas causa de preocupação o seu estado de saúde mas também os parâmetros estéticos relacionados com esta.[1] Na conjuntura atual, com o aumento da esperança média de vida e consequente aumento do número de indivíduos de meia-idade e idosos, a estética assume particular importância havendo uma maior procura por produtos que previnam, diminuam ou disfarcem os sinais de envelhecimento.[2]

De forma similar aos restantes órgãos a pele passa por um processo de envelhecimento complexo e cumulativo que tem por base alterações estruturais e fisiológicas com origem em fatores intrínsecos e extrínsecos ao corpo humano.[1] Como fatores intrínsecos entende-se o processo de envelhecimento natural das células, enquanto que os fatores extrínsecos são catalisadores deste processo. São exemplos de fatores extrínsecos a radiação ultravioleta, tabagismo, nutrição inadequada, exposição a produtos químicos e toxinas, alterações hormonais, entre outros. Ambos os fatores, intrínsecos e extrínsecos, contribuem para que a longo prazo a pele adquira uma aparência envelhecida. O aumento de rugosidade, aparecimento de rugas, alterações de pigmentação, perda de elasticidade e diminuição da firmeza são evidências de uma pele envelhecida que levam os consumidores à procura de produtos antienvelhecimento.[3]

O mercado tem vindo a tentar satisfazer a demanda por este tipo de produtos tendo sido desenvolvidos tratamentos cada vez mais eficazes de modo a obter uma pele rejuvenescida. O grande grupo de indivíduos que mais procura estes produtos são mulheres uma vez que com uma esperança média de vida alargada passam cerca 50% da sua vida em menopausa, período durante o qual os baixos níveis de estrogénio afetam negativamente a pele. Os novos produtos antienvelhecimento têm como intuito, não só responder à procura por melhoria estética como também às necessidades de peles mais patológicas tais como pele com xerose acentuada, pele sensível, pele com fragilidade capilar (rosácea), ou pele com função imune comprometida e propensa a infeções.[2]

2. Constituintes da pele e o impacto do envelhecimento

2.1 Epiderme

A epiderme é composta por várias camadas. A camada mais exterior, o estrato córneo, composto por células mortas, e várias camadas interiores, compostas por células vivas. Após o estrato córneo, a barreira entre o corpo humano e o ambiente exterior, encontra-se o estrato lúcido (não existente na pele fina), o estrato granuloso, o estrato espinhoso, e o estrato basal (germinativo) que é a camada mais profunda da epiderme.[4] As camadas com células vivas são constituídas em maioria por queratinócitos (90-95%), células de *Langerhans* (2%), melanócitos (3%), e células de *Merkel* (0,5%).[2]

O estrato córneo consiste em várias camadas de células achatadas altamente queratinizadas[4], os corneócitos. Estas células contêm apenas proteínas amorfas e fibrilares incorporadas numa matriz de ceramidas, colesterol e ácidos gordos. Decorrente do envelhecimento vão sendo distinguíveis neste estrato algumas alterações tais como xerose, aumento da suscetibilidade a dermatites, alterações na permeabilidade a substâncias químicas e reduzido fluxo de água trans-epidermal.[2]

Apesar de ser geralmente aceite que a função barreira da pele não é significativamente comprometida com o envelhecimento, esta função em pele envelhecida (>80 anos) é mais facilmente perturbada quando comparada com uma pele jovem (20-30 anos). Isto pode dever-se a uma diminuição global dos lípidos do estrato córneo que ligam os corneócitos decorrente do envelhecimento.[2]

O achatamento da junção dermo-epidérmica em zonas que sofreram maior tensão na juventude é a alteração mais consistente encontrada em peles envelhecidas. A reduzida interdigitação entre as duas camadas da pele leva a uma menor resistência à tensão tangencial e a uma redução no aporte de nutrientes e oxigénio da derme para a epiderme. Mesmo com ação mínima de factores externos, como os raios UV, é possível observar-se a perda de microfibrilhas ricas em fibrilina na junção dermo-epidérmica (um marcador do fotoenvelhecimento).[2]

O *tunover* celular da epiderme, ou seja a renovação das células da epiderme, é reduzido para metade entre os 30 e 70 anos de idade o que leva a diminuição da capacidade de cicatrização observada em idosos.[2]

2.2 Queratinócitos

O queratinócito é a célula mais abundante na epiderme. Sintetiza componentes estruturais de extrema importância para a barreira da epiderme, nomeadamente proteínas estruturais e catalíticas, através de um complexo processo de diferenciação. O processo inicia-se no estrato basal da epiderme. Enquanto algumas células resultantes dos processos mitóticos permanecem na lâmina basal como células estaminais, outras migram para as camadas exteriores onde passam por um processo de diferenciação que acarreta alterações morfológicas e bioquímicas, que formam o estrato córneo da epiderme. Este processo de diferenciação culmina na formação de células mortas achatadas de nome corneócitos.[5] Com o envelhecimento ocorrem alterações nos queratinócitos na camada basal da epiderme. [2]

Os queratinócitos usam integrinas para mediar a adesão à matriz extracelular. Na pele fotoenvelhecida ocorre uma redução da expressão de β1-integrinas nas células da epiderme basais, e um aumento da expressão de involucrina nas células da epiderme superficiais, o que sugere que a proliferação e adesão dos queratinócitos na pele fotoenvelhecida é anormal.[6]

2.3 Melanócitos

Os melanócitos são células dendríticas existentes no corpo humano, em especial na epiderme. Independentemente da etnia, um humano possui cerca de 1200 melanócitos por mm^2 de pele. Na pele os melanócitos encontram-se na camada basal da epiderme onde formam unidades epidermais de melanina resultantes da associação entre um melanócito e trinta a quarenta queratinócitos. O contacto entre o queratinócito e os dendritos do melanócito diferenciado é necessário para a transferência de melanina para o queratinócito determinando assim a cor da pele e exercendo um efeito de fotoproteção.[7]

Por cada 10 anos o número de melanócitos funcionais diminui até 20% no estrato basal da epiderme. A redução do número de melanócitos implica uma menor produção de melanina o que resulta numa menor proteção contra os efeitos nefastos da radiação UV.[2]

Contraditoriamente o número de melanócitos aumenta em pele fotoenvelhecida por estimulação da radiação UV (lentigo solar). O lentigo exibe alterações histológicas *major* na camada basal da epiderme, especialmente na elongação das cristas dérmicas (papilas). Na zona do lentigo é possível observar um maior número de melanócitos tirosinase-positivos, com alterações morfológicas e alterações na sua organização em comparação com a restante pele.[2] A expressão de endotelina e do recetor B da endotelina demonstraram ter um papel importante no mecanismo que envolve a hiperpigmentação presente no lentigo decorrente da idade.[8]

2.4 Derme

A derme é uma das camadas da pele que suporta a epiderme e liga à subcutis, o que inclui a hipoderme. A sua constituição é predominantemente tecido conectivo, apresentando ainda apêndices como glândulas sudoríparas e unidades pilossebáceas, vasos sanguíneos, e inervação. A derme confere à pele elasticidade, devido às fibras de elastina, e resistência, devido às fibras de colagénio.[2]

O colagénio é uma das proteínas mais abundantes do corpo humano e é o principal componente estrutural da derme. Decorrente do envelhecimento, há um aumento da densidade das fibras de colagénio, no entanto, estas perdem a sua configuração extensível ficando fragmentadas, menos solúveis e consequentemente perdem a sua organização com as fibras de elastina. A organização das fibras de colagénio com as fibras de elastina permite que a pele retorne ao estado inicial após extensão. Quer no envelhecimento intrínseco, quer no extrínseco ocorre sobre-expressão de metaloproteinases da matriz (MMPs), enzimas que degradam o colagénio maioritariamente através da produção de espécies reativas de oxigénio (EROS). Cumulativamente a síntese de colagénio diminui, o que causa uma alteração no balanço entre produção e degradação deste constituinte. O colagénio do tipo IV é uma parte integral da junção derme-epiderme (JDE), serve como estrutura para outras moléculas, e é essencial para a manutenção da estabilidade mecânica. Baixos níveis deste tipo de colagénio estão correlacionados com a formação de rugas.[2]

A maioria das fibras de elastina demonstra alterações a partir dos 70 anos de idade mesmo em zonas não expostas à radiação UV. Estas alterações levam a uma diminuição acentuada da elasticidade da pele. Por este motivo, uma pele jovem demora apenas minutos a recuperar de uma depressão mecânica, enquanto uma pele envelhecida pode demorar mais de um dia a recuperar.[2] Em zonas expostas à radiação UV, esta desencadeia degradação das fibras elásticas maioritariamente através da ação de MMPs, e localização anormal destas fibras em zonas mais próximas à JDE. A elastose solar, uma das características mais relevantes da pele fotoenvelhecida, decorre de uma massa de fibras de elastina degradadas, e de fibras de tropoelastina e fibrilinas desorganizadas localizadas erroneamente na zona mais exterior da derme, junto à JDE.[2]

2.5 Vasculatura dérmica

Com o envelhecimento ocorre uma diminuição da perfusão cutânea principalmente na camada papilar da derme onde há desaparecimento da rede de cristas dérmicas e consequente perda dos capilares associados a estas. Esta redução é mais notável em pele exposta a radiação

UV. A diminuição na vascularização resulta em palidez, escasso aporte de nutrientes e termorregulação alterada. Em pele severamente fotoenvelhecida podem estar presentes telangiectasias.[2]

2.6 Apêndices da pele – Glândulas sudoríparas e sebáceas

Decorrente da idade as glândulas sebáceas tornam-se hiperplásticas e consequentemente maiores em tamanho. No entanto há uma redução em 50% da produção de sebo, o pode indicar uma redução do *turnover* dos sebócitos holócrinos que constituem as glândulas sebáceas, e contribui para a xerose usualmente observada em pele envelhecida. Isto pode dever-se a baixos níveis de testosterona. A secreção de sebo e a constituição do mesmo também se altera em mulheres pós-menopausa o que sugere que as glândulas sebáceas sejam sensíveis aos níveis hormonais.[2]

Ocorre ainda uma redução das glândulas sudoríparas écrinas e apócrinas e dos seus produtos, o que tem um impacto significativo na termorregulação e no odor corporal.[2]

2.7 Função imune da pele

A pele é, em estado de saúde, um tecido imunocompetente. No entanto, o número de células apresentadoras de antigénio diminui de forma drástica em pele envelhecida mesmo quando protegida da radiação UV. Perdem, também, a capacidade de migrar da epiderme em resposta a citocinas. De forma similar há uma redução do número de linfócitos T, que se tornam menos responsivos a antigénios específicos. A produção de determinadas citocinas como a interleucina-2 diminui, no entanto, a produção de outras como a interleucina-4 aumenta. A consequência destas alterações é uma reduzida intensidade em reações tardias de hipersensibilidade e um aumento na suscetibilidade a fotocarcinogénese e infeções crónicas da pele.[2]

2.8 Relevância do fotótipo

Fazendo uso da classificação de *Fitzpatrick* é possível classificar o tom de pele de I-VI sendo o I o mais claro, e VI o mais escuro. Após comparação entre os fotótipos foi possível estabelecer que o fotótipo VI apresenta uma diferença mínima entre locais expostos e não expostos a radiação solar o que indica que a melanina tem um efeito fotoprotetor do envelhecimento extrínseco. Há também uma maior incidência de patologias oncológicas cutâneas nos fotótipos mais baixos do que nos fotótipos mais altos. As características do envelhecimento extrínseco causado por exposição solar também variam consoante o fotótipo. Nos fotótipos mais baixos é mais comum verificar-se alterações por atrofia cutânea, despigmentação focal (hipomelanose glutata), poucas rugas e alterações displásicas tais como

queratoses actínicas e neoplasias da epiderme. Nos fotótipos mais altos observam-se mais frequentemente rugas acentuadas, rugosidade, e hiperpigmentação (lentigo solar).[2]

3. Mecanismos do envelhecimento cutâneo

A aparência envelhecida da pele resulta de um conjunto de processos biológicos complexos e cumulativos que se tornam evidentes com o avanço cronológico do tempo. O envelhecimento cutâneo pode ser então classificado em dos tipos: o envelhecimento intrínseco e o envelhecimento extrínseco.[9]

3.1 Envelhecimento intrínseco

O envelhecimento intrínseco cutâneo está diretamente relacionado com a passagem do tempo. Está sujeito a variações intra e inter individuais decorrentes de alterações genéticas, processos metabólicos e processos hormonais.[2,9] É caracterizado pela existência de rugas finas, secura, perda de elasticidade e lentigo senil. Ocorre devido a alterações no tecido cutâneo tal como diminuição do número de mastócitos e fibroblastos, redução da produção de colagénio, achatamento da JDE, e encurtamento progressivo dos telómeros celulares.[2]

3.2 Envelhecimento extrínseco

O envelhecimento extrínseco é um processo cumulativo sobre o envelhecimento intrínseco sendo decorrente de fatores externos tais como a radiação UV, tabagismo, nutrição inadequada, etc. Qualquer um destes fatores pode ter um impacto negativo permanente na pele, sendo que fator que mais contribuí para o envelhecimento é a exposição solar. Rugas acentuadas, textura rugosa, palidez, lentigo solar, fragilidade cutânea, perda de elasticidade e tonicidade, telangiocinesias, diminuição da capacidade de cicatrização e crescimentos malignos e/ou benignos são algumas das características resultantes da atuação dos fatores extrínsecos sobre a pele. Como a exposição solar é o fator que mais induz envelhecimento extrínseco as zonas mais expostas à radiação solar como a face, pescoço e mãos são as mais propensas a apresentar as características descritas acima, ao contrário dos braços e pernas que estão por norma menos expostos.[2]

A pele sofre exposição a dois tipos de radiação solar, os raios UVA (>95%) e os UVB (~5%) (sendo que os raios UVC, os mais nocivos, são absorvidos na atmosfera). Enquanto a radiação UVA penetra em profundidade nos tecidos podendo causar danos no tecido conjuntivo da derme, a radiação UVB penetra apenas até a epiderme. A radiação UVB é a principal indutora de inflamação, imunossupressão, e de danos diretos no ADN. A radiação UVA uma vez que afeta os tecidos em profundidade (epiderme e derme) e está em maior percentagem na radiação solar total tem um maior impacto no envelhecimento extrínseco.[2]

3.3 Fatores hormonais

Há evidências de que a privação de estrogénios está correlacionada com alterações degenerativas no tecido elástico da derme, o que torna a menopausa um fator crítico no envelhecimento da pele. A redução de estrogénio, decorrente da menopausa, contribui para o aparecimento de rugas, xerose, atrofia, relaxamento das fibras, diminuição da capacidade de cicatrização de feridas, e perda de colagénio. A terapia de substituição hormonal com estrogénios pode prevenir a perda de colagénio e estimular a sua síntese em mulheres com baixos níveis iniciais de colagénio, melhorar a xerose, e a cicatrização e aumentar a produção de lípidos a nível da superfície da pele.[2]

3.4 Mecanismos do envelhecimento cutâneo

São diversos os mecanismos que contribuem para o processo de envelhecimento cutâneo tais como disfunção mitocondrial, instabilidade genómica, encurtamento dos telómeros, alterações epigenéticas, alteração das comunicações celulares, perda de proteostase, desregulação do aporte de nutrientes, exaustão das células estaminais, e senescência celular. Seguidamente serão abordados em pormenor os principais mecanismos responsáveis pela aparência envelhecida da pele.[8]

3.4.1 Disfunção mitocondrial

As mitocôndrias são organelos presentes nas células eucariotas cuja principal função é a produção de energia celular. A energia celular existe na forma de adenosina trifosfato (ATP), que é produzido através de fosforilação oxidativa na mitocôndria. A exposição a radiação UV e repetido *stress* oxidativo reflete-se em danos no ADN mitocondrial em particular à deleção de um segmento específico denominado "deleção comum". Esta deleção leva a uma maior acumulação de EROs que consequentemente levam a mais danos cutâneos potenciando o envelhecimento. Os danos no ADN mitocondrial estão diretamente relacionados com o envelhecimento extrínseco principalmente decorrente da exposição solar desprotegida, não tendo correlação com o envelhecimento intrínseco.[2,10]

3.4.2 Instabilidade genómica

A produção de EROs quer devido à exposição à radiação UV, tabagismo, nutrição, poluição quer a processos metabólicos endógenos, como sub-produtos da respiração anaeróbia, contribui para o processo de envelhecimento cutâneo. As fontes endógenas mais predominantes de EROs são a mitocôndria (90% das EROs formadas) e o complexo enzimático, fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH) através da sua oxidação. As EROs têm funções fisiológicas na sinalização celular e homeostase do oxigénio,

no entanto, quando o *stress* oxidativo excede a capacidade de neutralização dos antioxidantes têm efeitos nocivos no corpo humano, tais como danos oxidativos em macromoléculas como lípidos, proteínas e ácidos nucleicos. Uma vez que as EROs afetam ácidos nucleicos, vão induzir lesões no ADN tais como a oxidação de pares de bases levando a instabilidade genómica. Uma das lesões causadas por radicais livres mais predominantes é a formação de 7,8-dihidro-8-oxo-deoxiguanosina (8-oxo-dG), uma lesão altamente mutagénica que resulta em transversões entre G:C e T:A. [2,10,11]

3.4.3 Senescência celular

A senescência celular é o processo de envelhecimento das células somáticas que consiste na paragem da divisão celular após um número finito de divisões. Existem vários biomarcadores deste processo entre os quais a atividade SA-βgal (senescência associada a β-galactosidase), sobre expressão de reguladores do ciclo celular, a "deleção comum" do ADN mitocondrial, senescência associada aos micro-ARN's, expressão de oncogenes e exposição a *stress*. A eliminação de células senescentes é regulada pelo sistema imunitário, e quando bem realizada permite adiar sinais cutâneos de envelhecimento. No entanto, com a idade há uma diminuição da função imune da pele e consequente acumulação de células senescentes. [12]

3.4.4 Encurtamento dos telómeros

De acordo com a teoria do encurtamento dos telómeros, a cada divisão celular os telómeros encurtam. As células sexuais usam a enzima telomerase de modo a restaurar os telómeros, no entanto a maioria das células adultas não têm esta capacidade. Numa célula comum quando os telómeros atingem um comprimento específico, a replicação celular abranda até que a célula entre em morte programada. O encurtamento dos telómeros está relacionado com o *stress* oxidativo, aumentando significativamente em situações de *stress* quando comparado com condições normais. A radiação UV pode também acelerar o encurtamento dos telómeros o que resulta na ativação de proteínas de resposta a danos no ADN, como é o caso da p53, uma proteína supressora de tumor.[2,13]

3.4.5 Perda de proteostase

Na pele os radicais livres induzem o processo de envelhecimento por degradação e acumulação de fibras de colagénio e elastina através da indução da expressão de determinados genes. Os radicais livres não só inativam os inibidores cutâneos das MPPs como também induzem a síntese e ativação destas proteínas.[2,10]As MMPs são metaloproteinases da matriz, enzimas com atividade proteolítica que degradam as proteínas da matriz extracelular. A

expressão de inibidores das MMPs ocorre durante a regeneração dos tecidos o que contribui para a homeostase metabólica e estrutural das proteínas da matriz extracelular.[14]

3.4.6 Exaustão das células estaminais

As células estaminais são células em constante divisão e proliferação podendo posteriormente sofrer diferenciação. A exaustão da capacidade de renovação celular, uma das teorias do envelhecimento, decorre principalmente como resposta, a longo prazo, da acumulação de danos no ADN, *stress* celular, e sinalização hiperativa de fatores de crescimento. Estes fatores levam à iniciação de processos apoptóticos e de senescência regulados por genes supressores de tumores tais como o $p16^{INK4A}$, e o p53. A diminuição da funcionalidade das células estaminais traduz-se no envelhecimento cutâneo, uma vez que abranda a renovação das células epiteliais.[15,16]

4. Cosmética Molecular

Existem várias abordagens terapêuticas de modo a retardar os efeitos indesejáveis do envelhecimento. Os vários compostos que fazem parte destas abordagens têm o potencial de atuar na prevenção ou diminuição de rugas, na perda de firmeza, na hiperpigmentação entre outros, de modo a dar à pele uma aparência rejuvenescida. Atualmente são necessários ensaios de elevada qualidade, do tipo randomizado controlado entre as várias formulações de modo a comparar a sua eficácia e possíveis associações de modo a obter a formulação "ideal" com maior eficácia.[17] Uma das grandes evoluções tecnológicas de modo a auxiliar na investigação de novas moléculas e avaliar a sua eficácia *in vitro*, *in vivo* ou *ex vivo* é o uso de tecnologia "omics". No entanto estudos que avaliem a componente genómica, proteómica, e metabolómica são escassos.[18]

4.1 D-Ribose

Decorrente do processo de envelhecimento, os níveis de ATP na derme diminuem criando uma deficiência energética. A D-Ribose é um hidrato de carbono natural que tem a capacidade de regenerar os níveis de ATP aumentando as funções celulares, tais como a respiração celular mitocondrial, após *stress* oxidativo. Estudos demonstraram que quando aplicada uma formulação cosmética contendo D-Ribose é possível observar uma redução significativa na área total com rugas e no comprimento das rugas. Devido à reação de *Maillard* esta molécula também potencia o aparecimento de bronzeado.[19]

4.2 Retinóides e associações com retinóides

O retinol *all-trans*, um precursor do ácido retinóico, que por sua vez é a forma biologicamente ativa da vitamina A, é uma molécula muito usada em formulações tópicas anti-

envelhecimento uma vez que demonstrou eficazmente diminuir a aparência envelhecida da pele madura. Após tratamentos com formulações tópicas de ácido retinóico é possível verificar-se uma redução das rugas devido a nova síntese e deposição de colagénio I e III na derme, e um aumento do número de fibrilas de ancoragem (fibrilas de colagénio do tipo VII), aumento da expressão de fibrilhina-1 e melhoria na rede microfibrilar rica em fibrilina na JDE. Para além da sua capacidade de aumentar a síntese de colagénio, demonstrou ainda ter ação no bloqueio da atividade da enzima colagenase, no aumento da expressão da proteína celular ligante de retinol (CRBP), e proteína celular ligante de ácido retinóico (CRABPII), e também potencial para inibir expressão de MMP induzidas por UV. Como consequência destes mecanismos a deposição da MEC é favorecida relativamente à sua degradação induzindo a reparação de pele envelhecida, principalmente devido a danos causados por radiação UV. [20–22]

Estudos realizados por Adamus *et al*. demonstraram que há um maior benefício em usar retinóides em associação com climbazole, um composto antifúngico e antimicrobiano, em comparação com formulações apenas de retinóides. Esta ação sinergística é maior para a associação retinol/climbazole comparativamente à associação retinil propionato/climbazole provavelmente devido a necessidade de o éster sofrer hidrólise a retinol no processo. No entanto o potencial para ocorrer irritação cutânea é menor quando se usa o éster ao invés do retinol. Neste estudo, usando um modelo equivalente à pele, foi possível observar que associando climbazole a uma dose baixa de retinol, os efeitos observados seriam os equivalentes a uma dose elevada de retinol, ou seja, muito superiores ao retinol em dose baixa isoladamente, ou climbazole isoladamente. Ainda não está completamente esclarecido qual o mecanismo de ação do climbazole, sabendo-se apenas que é um inibidor do CYP450. No entanto, quando usado isoladamente, quer no modelo equivalente a pele humana quer *in vivo*, não demonstrou qualquer efeito observável. Especula-se que o efeito sinergístico com o retinol poderá dever-se à inibição da degradação do retinol, como se trata de um inibidor do CYP450, havendo uma manutenção do ácido retinóico endógeno.[23,24]

4.3 Derivados de ceramidas

Os esfingolípidos, em especial as ceramidas, são compostos que não só são essenciais para a função barreira da pele, como também são importantes mediadores da sinalização celular que visam a diferenciação epidérmica (especialmente os derivados de cadeira curta).[20]

A fitoesfingosina-saliciloílo (SP) é uma salicilamida de um esfingolípido que apresenta os benefícios do ácido salicílico e da fitoesfigosina na pele. Os dois agentes reduzem a atividade do fator de transcrição AP-1. O seu mecanismo de ação, semelhante ao ácido *trans*-retinóico,

leva a um aumento do procolagénio I e de fibrilina-1, ambos componentes essenciais da MEC (matriz extracelular) cuja síntese diminui com o envelhecimento cutâneo, e simultaneamente reduzindo os níveis de MMP-1. Comparativamente a tratamentos com placebos foi possível quantificar, com estudos *in vivo*, uma diminuição da profundidade da ruga, produzindo um efeito de alisamento na pele. As melhorias observadas foram atribuídas ao mecanismo de ação da SP.[20]

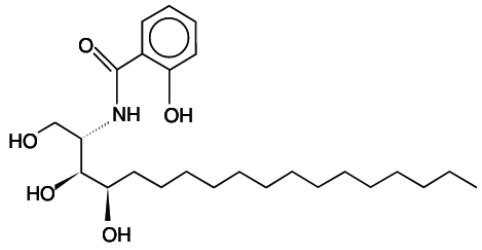


Figura 1: Estrutura da SP.[20]

4.4 Vitaminas e seus derivados

O ácido ascórbico, forma ativa da vitamina C, pode atuar como antioxidante, promotor da síntese de colagénio, e promotor da expressão de inibidores das proteases da MEC. Estudos por Humbert *et al.* demonstraram melhorias significativas na pele fotoenvelhecida quando aplicado topicamente ácido ascórbido a 5% durante 6 meses. Apesar de, neste estudo, não se ter observado um aumento significativo no colagénio-1, verificou-se uma melhoria na organização das fibras de colagénio e síntese de novas fibras de elastina na camada papilar da derme.[21,25]

O derivado da vitamina C, fosfato de ascorbil magnésio, demonstrou, em estudos *in vitro*, efeitos reparadores através da promoção da síntese de colagénio, e efeitos protetores através do seu potencial antioxidante. Em estudos *in vivo* foi possível observar alteração das propriedades mecânicas da derme como consequência da maior hidratação da derme. Ainda não se encontra bem esclarecido se estes efeitos se devem à presença do ativo, ácido ascórbico, ou a propriedades antienvelhecimento próprias da molécula.[21,26]

4.5 Coenzima Q10

A coenzima Q10 é um conhecido antioxidante incluindo em várias formulações antienvelhecimento. Em vários estudos com concentrações entre os 0,3% e 1% foi percetível menor oxidação da epiderme (neutralização das EROs), redução na expressão de MPP-1em fibroblastos humanos, indução da proliferação dos fibroblastos, e maior deposição de

componentes da MEC. Os vários modos de ação da coenzima Q10 refletiram-se numa redução visível da profundidade das rugas nos locais onde foi aplicada topicamente a formulação, A dificuldade inerente ao uso desta molécula em formulações cosméticas prende-se ao facto de ter fraca penetração na pele.[21] Um das estratégias propostas por Eman *et al.* de modo a tornar esta molécula mais eficaz consiste na formulação de uma nanoemulsão óleo/água como potencial veículo de modo a aumentar a solubilidade, permeabilidade e acumulação na pele através de aplicação tópica.[27]

4.6 Peptídeos

Os peptídeos são pequenas cadeias de aminoácidos com a capacidade de induzir a síntese de proteínas da MEC. A indução da síntese de proteínas da MEC por estes peptídeos leva à regeneração de MEC danificada e à melhoria da aparência e tamanho das rugas. Atuando como intermediários de sinalização celular, estes pequenos peptídeos decorrentes da formação de fibras de elastina e colagénio são muito usados em formulações cosméticas. São normalmente formulados em associação com um derivado lipofílico dado a sua natureza iónica. Quantidades mínimas destas moléculas têm resultados significativos o que minimiza o custo de se usarem em produtos tópica. Alguns exemplos de peptídeos usados em formulações cosméticas encontram-se na tabela 1.[17,21,28]

Tabela 1: Algumas abordagens antienvelhecimento com base no uso de peptídeos.[17,21,28,29]

Exemplos de peptídeos	Mecanismo de ação	Resultado observado
Pentâmero derivado do procolagénio-1 KTTKS (Pal-KTTKS quando associado com palmitol para facilitar permeabilidade)	Estimula produção de colagénio-1, colagénio-111 e fibronectina *in vitro* de forma dependente do tempo e dose.	Melhoria nas rugas finas ou vincadas.
Peptídeo de colagénio sintético conjugado com ascorbato	Estimula deposição de colagénio promovendo um fenótipo sintético quando aplicado em fibroblastos humanos *in vitro*.	Melhoria em pele fotoenvelhecida com perda de colagénio.

Exemplos de peptídeos	Mecanismo de ação	Resultado observado
Peptídeo pal-GHK (fragmento da cadeia α2 do colagénio-1)	Estimula deposição de colagénio em fibroblastos humanos *in vitro*; Reparação de colagénio degradado por radiação UV em amostras *ex-vivo*.	Promove regeneração e reparação celular principalmente em pele fotoenvelhecida.
Péptido GEKG	Induz deposição de proteínas da MEC através de sinalização por matricinas; Quando aplicado a fibroblastos *in vitro* provoca "up-regulation" de fibronectina, ácido hialurónico sintetase e RNAm do procolagénio-I.	Melhoria na elasticidade da pele avaliada por distensão.
Acetil Hexapeptídeo-3	Mimetiza os efeitos da neurotoxina botulínica, ou seja, através do bloqueio da libertação de neurotransmissores.	Redução da profundidade das rugas.
Peptamida-6 (Hexapeptídeo-11)	Aumenta a síntese de colagénio e provoca "up-regulation" de fatores de crescimento.	Reafirmante cutâneo.
PKEK	Diminuição de IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral α., proopiomelanocortina, tirosinase e hormona	Branqueamento da pele.

Exemplos de peptídeos	Mecanismo de ação	Resultado observado
	estimulante de melanócitos α.	
Peptídeo derivado de AIMPI	Induz a síntese de colagénio-1, e a proliferação de fibroblastos. Inibe a síntese de melanina por regulação da atividade da tirosinase.	Branqueamento da pele e melhoria na aparência das rugas.

4.7 Extratos Botânicos

Os extratos oriundos de plantas são ativos usados desde os primórdios dos tempos em terapêuticas. Hoje em dia continuam a ser usados em várias formulações antienvelhecimento. Alguns exemplos de extratos botânicos usados em formulações cosméticas encontram-se na tabela 2.

Tabela 2: Abordagens antienvelhecimento com base no uso de extratos botânicos.

Exemplos de extratos botânicos	Mecanismo de ação
Extrato rico em resveratrol[21]	Redução do H_2O_2 formado pelas EROs em fibroblastos humanos *in vitro*.
Extrato de *P. leucotomas*[21]	Estimula síntese de colagénio I, II e V, de inibidores das MMP (TIMP) *in vitro*; Inibe expressão de MMP-1, -2, -3, e-9 *in vitro*.
Extrato rico em EGCG (Epigalocatequina-3-galhato) – Chá verde[21]	Diminuição da expressão de MMP-2 e aumento de TIMP-1 em modelos de pele artificial *in vitro*.
Extrato de *Labisia pumila*[21]	Aumento da expressão de procolagénio I, redução da expressão de MMP-1 em fibroblastos humanos expostos a

Exemplos de extratos botânicos	Mecanismo de ação
	radiação UV, e redução da expressão de MMP-9 em queratinócitos expostos a radiação UV.
Extrato da fruta de *Arcticum lappa*[21]	Estimulação significativa da síntese de procolagénio, e de ácido hialurónico.
Extrato de Panax Ginseng - Ginsenósidos[21]	Indução de deposição de colagénio-1 e redução de MMP-1 em fibroblastos humanos *in vitro*. Melhoria na elasticidade da pele quando aplicado topicamente em modelo animal.
Ácido jasmónico tetra-hidratado[21]	Aumento da síntese e deposição de ácido hialurónico em modelo equivalente a pele. Indução de deposição de microfibrilhas ricas em fibrilhina na JDE *in vivo* após aplicação tópica sob penso oclusivo durante 12 dias.
Extrato de *Punica granatum*[21]	Estimulação da síntese de colagénio-1 e redução de MMP-1 em fibroblastos humanos *in vitro*. Redução da expressão de MMP-1, -2, -, -7, -9 e -12 induzidas por radiação UV em modelo de pele *in vitro.*
Extrato de rizoma de C. heyneana[30]	Estudos *in vitro* por Kusumawati *et al.* demonstraram que o curcuminóide, o princípio ativo do extrato, atua como antioxidante, inibidor da tirosinase, e inibidor da colagenase. Estudos *in vivo* apresentaram melhorias significativas em danos cutâneos induzidos por radiação UV.
Extrato da casca de *C. reticulata Blanco*[31]	Extrato demonstrou ter forte potencial antioxidante, inibição das enzimas colagenase e elastase em estudos *in vitro*. Molécula promissora para futura integração em formulações antienvelhecimento.
Extrato da flor de *C. fistula*[32]	Aumento da síntese de colagénio e ácido hialurónico de uma forma dependente da dose. Inibe a colagenase e atividade as MMP-2. Também provoca inibição da tirosinase podendo ser

Exemplos de extratos botânicos	Mecanismo de ação
	utilizado em situações de hiperpigmentação, como agente branqueador.
Extrato de *Sassurea lappa*[33]	Ação antioxidante devido a presença de vários constituintes do extrato tais como kaempferol, ácido gálhico, ácido cafeico, entre outros compostos fenólicos. Estudos *in vivo* demonstraram significativas melhorias na textura cutânea (rugosidade, descamação, rugas e suavidade).
Extrato metanólico de *Tagetes erecta L.*[34]	Devido ao seu elevado conteúdo em polifenóis, induz a síntese de colagénio, e inibe a sua degradação. Inibe a expressão e atividade das MMP.

4.8 Extratos de Células Estaminais

As células estaminais, como já abordado anteriormente, são o elemento chave para que ocorra renovação epitelial. Da mesma forma que os humanos, as plantas também apresentam células estaminais. Atualmente extratos de células estaminais com origem botânica têm sido usadas para desenvolver novos produtos de ação tópica antienvelhecimento, como é o caso do uso do extrato de células estaminais de maçã (Ureadin Fusion Serum Lift Antirugas®).[15]

O extrato de células estaminais de maçã quando estudado *in vitro* numa cultura de células progenitoras de queratinócitos humanos em ambiente que mimetiza o microambiente das células estaminais da epiderme, o extrato de células estaminais de maçã demonstrou aumentar significativamente, de forma dependente da dose, a eficácia da formação da colónia de queratinócitos em comparação com o controlo. Em estudos *in vitro* com fibroblastos em senescência sujeitos a *stress* oxidativo com H_2O_2 o extrato induziu a expressão de enzimas antioxidantes, promovendo um mecanismo defensivo contra a senescência prematura devido a *stress*. [15]

Nesta formulação de sérum, o extrato é usado em conjunto com ureia, creatina, lipopeptídeo de procolagénio. A ureia tem uma ação hidratante o que melhora a elasticidade da pele, e ação sobre o processo de diferenciação das células da epiderme melhorando-o. A creatinina, por sua vez favorece o metabolismo celular. O lipopeptídeo de procolagénio (palmitol tripeptídeo-38) induz a síntese de componentes da derme e epiderme tais como

colagénio, fibronectina e ácido hialurónico. O sérum demonstrou melhorias nas células estaminais da epiderme preservando a sua eficiência, e induziu um efeito biorevitalizante nas células em senescência aumentando o seu consumo de oxigénio, o nível de ATP celular e diminuindo o nível de lactato extracelular presente.[15]

4.9 Fatores de crescimento e citocinas

Uma pele envelhecida tem um número reduzido de fatores de crescimento. Os fatores de crescimento induzem a formação da MEC ao aumentar a proliferação de fibroblastos e queratinócitos na derme. São produzidos e segregados por vários tipos de células entre as quais melanócitos, queratinócitos e fibroblastos. Dentro dos fatores de crescimento alguns regulam o sistema imunitário como as citocinas, as quais têm sido incluídas em formulações uma vez que têm ação sinérgica com outros fatores de crescimento e regulam o processo de regeneração. Uma vez que são moléculas muito grandes e hidrofílicas, em formulações cosméticas a quantidade absorvida é mínima. Embora esta seja uma desvantagem no que respeita aos benefícios que podem ter na pele, a possibilidade destas moléculas terem algum efeito nefasto (como fatores que induzem crescimento celular) em neoplasias é improvável devido à baixa absorção. Na tabela 3 estão apresentados alguns fatores de crescimento e citocinas usadas em produtos cosméticos.[17,28]

Tabela 3: Algumas abordagens antienvelhecimento com base no uso de fatores de crescimento e citocinas.[17,28]

Fatores de crescimento	**Mecanismo de ação**
Fator de crescimento de fibroblastos	Ativa fibroblastos, induz síntese de colagénio e tem efeito angiogénico.
Fator de crescimento transformante β-1	Induz migração de queratinócitos, fibroblastos e macrófagos, angiogénese, induz síntese de colagénio e fibronectina e modula a degradação de proteínas da matriz.
Fator de crescimento transformante β-2	Induz migração de queratinócitos, fibroblastos e macrófagos, e induz síntese de colagénio e fibronectina.
Fator de crescimento vascular endotelial	Inibe degradação de colagénio e ácido hialurónico.
Citocinas	**Mecanismo de ação**
IL-1α / IL-1β/ Fator de necrose tumoral α	Ativa expressão de fatores de crescimento em queratinócitos, fibroblastos e macrófagos.
IL-1ra / IL-10 / IL-13	Anti-inflamatória.

Estudos por Lupo ML *et al.* demonstraram diminuição de rugas, papos, flacidez, e de olheiras com melhorias na textura cutânea após 6 semanas com aplicação duas vezes ao dia de uma formulação com mistura de fatores de crescimento humanos, citocinas, cafeína, bisabolol, áciso glicirrétinico e hialuronato de sódio.[35]

4.10 Alfa-Hidroxiácidos

Os hidroxiácidos são ácidos orgânicos hidrofílicos que apresentam tanto um grupo carboxilo como um grupo hidroxilo. Os alfa-hidroxiácidos (AHA) têm o grupo hidroxilo na posição α. Embora o grupo seja vasto e tenham funcionalidade semelhante, os AHAs mais usados são o ácido glicólico e o ácido lático. É geralmente aceite que o mecanismo de ação

dos AHA é a remoção de iões de cálcio das adesões celulares da epiderme por quelação, o que enfraquece as adesões intracelulares e leva a um efeito exfoliante. A diminuição dos níveis de cálcio promove o crescimento celular enquanto abranda o processo de diferenciação, o que por sua vez leva a uma melhoria na aparência das rugas. Os AHAs também induzem aumento da expressão génica de colagénio e ácido hialurónico na derme e epiderme promovendo uma reafirmação e reidratação cutânea. Estudo elaborado por Tran *et al.* demonstrou que a associação de AHAs e vitaminas (B_3, C e E) melhora significativamente os parâmetros biomecânicos da pele, ou seja, melhorias nas rugas, textura cutânea, e elasticidade sem efeitos adversos significativos.[36]

4.11 BHCP

A molécula (2E,5E)-2,5-bis(3-hidroxi-4-metoxibenzilideno)ciclopentanona ou BHCP tem demonstrado várias atividades tais como antioxidante, anticancerígena, anti-inflamatória, anti-melanogénese, e inibidora da tirosinase. Estudos elaborados por Jung *et al.* utilizaram células de melanoma B16F10 de modo a estudar a sua atividade branqueadora, e fibroblastos Hs27 para estudar a sua atividade antirrugas. O estudo concluiu que BHCP tem um efeito branqueador através da inibição competitiva da tirosinase, uma enzima essencial para a biossíntese de melanina. A BHCP demonstrou reduzir a expressão de MMP em fibroblastos sujeitos a exposição a radiação UV o que se traduz num efeito antirrugas. Apesar de serem necessários mais estudos a molécula apresenta potencial para futuramente integrar formulações antienvelhecimento.[37]

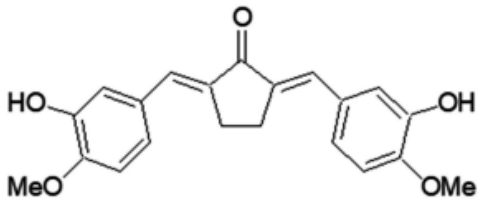


Figura 2: Estrutura da BHCP.[37]

4.12 Moléculas de origem marítima

Várias investigações têm sido realizadas ao longo dos anos, no vasto e diverso ecossistema marinho, de modo a identificar novos compostos que tenham aplicação em áreas como alimentação, biomateriais, fármacos e cosméticos. Na conjuntura atual, esta procura assume maior importância económica pois os consumidores tendem a preferir produtos de origem natural, como é o caso das algas, em detrimento de produtos de origem animal. O estudo elaborado por Hameury *et al.* propôs-se avaliar uma associação de compostos de

origem marítima fazendo uso de uma análise quantitativa proteómica com o objetivo de averiguar se teria benefícios clínicos como cosmético. A associação estudada, composta por extrato de *Macrocystis pyrifera*, um elemento químico vestigial proveniente de água do mar, e células de *Crithmum maritimum*, foi formulada num gel aquoso que foi posteriormente aplicado topicamente em enxertos de pele humana. Esta associação foi composta com base em estudos *in vitro* da composição molecular dos constituintes e a sua bioatividade. O estudo concluiu que a formulação auxiliava na preservação de uma epiderme e derme saudáveis e podendo melhorar a pele envelhecida prevenindo e reduzindo os sinais visíveis do envelhecimento (rugosidade, rugas, falta de firmeza, vermelhidão e hiperpigmentação).[18]

4.13 Inibidores da tirosinase

Os agentes de branqueamento são a terapêutica mais adequada quando se trata de hiperpigmentação. Estes agentes têm como mecanismo de ação da inibição da tirosinase. A tirosinase é uma glicoproteína produzida apenas pelas células dos melanócitos e localiza-se na membrana destas células. É uma proteína muito importante uma vez que regula a melanogénese. O processo da melanogénese começa com a oxidação da L-tirosina a dopaquinona, pela tirosinase, originando uma quinona. A quinona, por sua vez, serve como substrato para a formação dois tipos de melanina, eumelanina (castanho-preto) e feomelanina (amarelo-vermelho). Os inibidores da tirosinase podem ser divididos em duas categorias, os de origem fúngica (chalconas e flavanonas, análogos do resveratrol, derivados das cumarinas, carbonil β -fenil-α,β-insaturado, tioureias, tiosemicarbazonas, e peptídeos) e os de origem humana (*thujaplicins* e resorcionol).[38]

5. Conclusão

A pele, por ser o órgão mais extenso e mais exposto do corpo humano representa um modelo único onde é possível observar os efeitos sinérgicos dos mecanismos moleculares do envelhecimento causados quer por fatores intrínsecos quer por fatores extrínsecos. A pele envelhecida caracteriza-se por crescente redução na sua elasticidade, desidratação, reduzida densidade da derme, aumento da síntese de oxidantes, função mitocrondial alterada e redução na síntese de ATP, o que leva a consequente baixa eficiência energética.

Várias e diferentes abordagens terapêuticas têm sido desenvolvidas e exaustivamente estudadas de modo a diminuir os efeitos do envelhecimento cutâneo visando melhorar a hidratação e a elasticidade, aumentar densidade da derme e o metabolismo celular, e prevenir a senescência prematura das células. Outro dos objetivos é tratar danos causados por fatores extrínsecos tais como radiação ultravioleta. Inúmeras moléculas de diferentes origens e com diferentes mecanismos de ação têm vindo a ser estudadas quer isoladamente quer em associação de modo a criar a formulação mais eficaz para responder as exigências do mercado. No entanto a formulação "ideal" que atinge todos os objetivos dos consumidores, com resultados rápidos e permanentes não existe ainda.

Recentemente a análise proteómica da pele tem assumido particular importância. Na dermatologia tem sido usada para elucidar os mecanismos do fotoenvelhecimento, inflamação, diferenciação, da função barreira da pele e tem permitido identificar potenciais marcadores de diagnóstico. No futuro o desenvolvimento e *screening* de novas moléculas para uso cosmético poderá beneficiar de uma maior aplicação desta abordagem por "omics" uma vez que permite ter um maior conhecimento das moléculas e também uma maior adaptação da terapêutica a cada situação de envelhecimento cutâneo.

6. Referências bibliográficas

1. WEIHERMANN, A. C., LORENCINI, M., BROHEM, C. A. and DE CARVALHO, C. M. Elastin structure and its involvement in skin photoageing. *Int. J. Cosmet. Sci.* **39,** (2017) 241–247

2. TOBIN, D. J. Introduction to skin aging. *J. Tissue Viability* **26,** (2017) 37–46

3. SOUYOUL, S. A., SAUSSY, K. P. and LUPO, M. P. Nutraceuticals : A Review. *Dermatol. Ther. (Heidelb).* **8,** (2018) 5–16

4. ARDA, O., GÖKSÜGÜR, N. and TÜZÜN, Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clin. Dermatol.* **32,** (2014) 3–13

5. ECKERT, R. L. and RORKE, E. A. Molecular biology of keratinocyte differentiation. *Environ. Health Perspect.* **80,** (1989) 109–116

6. BOSSET, S., BONNET-DUQUENNOY, M., BARRÉ, P., CHALON, A., LAZOU, K., KURFURST, R., BONTÉ, F., SCHNÉBERT, S., DISANT, F., LE VARLET, B. and NICOLAS, J. F. Decreased expression of keratinocyte β1 integrins in chronically sun-exposed skin in vivo. *Br. J. Dermatol.* **148,** (2003) 770–778

7. CICHOREK, M., WACHULSKA, M., STASIEWICZ, A. and TYMI??SKA, A. Skin melanocytes: Biology and development. *Postep. Dermatologii i Alergol.* **30,** (2013) 30–41

8. KADONO, S., MANAKA, I., KAWASHIMA, M., KOBAYASHI, T. and IMOKAWA, G. The role of the epidermal endothelin cascade in the hyperpigmentation mechanism of lentigo senilis. *J. Invest. Dermatol.* **116,** (2001) 571–577

9. GANCEVICIENE, R., LIAKOU, A. I., THEODORIDIS, A., MAKRANTONAKI, E. and ZOUBOULIS, C. C. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol.* **4,** (2012) 37–41

10. NAIDOO, K. and BIRCH-MACHIN, M. Oxidative Stress and Ageing: The Influence of Environmental Pollution, Sunlight and Diet on Skin. *Cosmetics* **4,** (2017) 4

11. CUI, H., KONG, Y. and ZHANG, H. Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Aging. *J. Signal Transduct.* **2012,** (2012) 1–13

12. TOUTFAIRE, M., BAUWENS, E. and DEBACQ-CHAINIAUX, F. The impact of cellular senescence in skin ageing: A notion of mosaic and therapeutic strategies. *Biochem. Pharmacol.* **142,** (2017) 1–12

13. JIN, K. Modern Biological Theories of Aging. *Aging Dis.* **1,** (2010) 72–74

14. RIBEIRO, R. I. M. DE A., BORGES JÚNIOR, P. C., CARDOSO, S. V., CANDELORI, I., ESPÍNDOLA, F. S., CASSALI, G. D. and LOYOLA, A. M. Expressão de metaloproteinases de matriz e de seus inibidores teciduais em carcinomas basocelulares. *J. Bras. Patol. Med. Lab* **44,** (2008) 115–121

15. SANZ, M. T., CAMPOS, C., MILANI, M., FOYACA, M., LAMY, A., KURDIAN, K. and TRULLAS, C. Biorevitalizing effect of a novel facial serum containing apple stem cell extract, pro-collagen lipopeptide, creatine, and urea on skin aging signs. *J. Cosmet. Dermatol.* (2016) 24–30 doi:10.1111/jocd.12173

16. RUZANKINA, Y. and BROWN, E. J. Relationships between stem cell exhaustion, tumour suppression and ageing. *Br. J. Cancer* **97,** (2007) 1189–1193

17. LEE, C.-M. Fifty years of research and development of cosmeceuticals: a contemporary review. *J. Cosmet. Dermatol.* **15,** (2016) 527–539

18. HAMEURY, S., BORDERIE, L., MONNEUSE, J. M., SKORSKI, G. and PRADINES, D. Prediction of skin anti-aging clinical benefits of an association of ingredients from marine and maritime origins: Ex vivo evaluation using a label-free quantitative proteomic and customized data processing approach. *J. Cosmet. Dermatol.* (2018) doi:10.1111/jocd.12528

19. SHECTERLE, L. M. and ST. CYR, J. A. Dermal benefits of topical D-ribose. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2,** (2009) 151–152

20. FARWICK, M., WATSON, R. E. B., RAWLINGS, A. V., WOLLENWEBER, U., LERSCH, P., BOWDEN, J. J., BASTRILLES, J. Y. and GRIFFITHS, C. E. M. Salicyloyl-phytosphingosine: A novel agent for the repair of photoaged skin. *Int. J. Cosmet. Sci.* **29,** (2007) 319–329

21. BRADLEY, E. J., GRIFFITHS, C. E. M., SHERRATT, M. J., BELL, M. and WATSON, R. E. B. Over-the-counter anti-ageing topical agents and their ability to protect and repair photoaged skin. *Maturitas* **80,** (2015) 265–272

22. KONG, R., CUI, Y., FISHER, G. J., WANG, X., CHEN, Y., SCHNEIDER, L. M. and MAJMUDAR, G. A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular, and clinical properties of human skin. *J. Cosmet. Dermatol.* **15,** (2015) 49–57

23. ADAMUS, J., FENG, S., KALLEBERG, K. and LEE, J.-M. Climbazole Boosts Activity of

Retinoids in Skin. *Int. J. Cosmet. Sci.* **39,** (2017) 411–418

24. HAWKINS, S., ADAMUS, J., CHIANG, C. Y., COVELL, E., O'LEARY, J. and LEE, J. M. Retinyl propionate and climbazole combination demonstrates clinical improvement to the appearance of hyperpigmentation and deep wrinkling with minimal irritation. *Int. J. Cosmet. Sci.* **39,** (2017) 589–599

25. HUMBERT, P. G., HAFTEK, M., CREIDI, P., LAPI??RE, C., NUSGENS, B., RICHARD, A., SCHMITT, D., ROUGIER, A. and ZAHOUANI, H. Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: Double-blind study vs. placebo. *Exp. Dermatol.* **12,** (2003) 237–244

26. MAIA CAMPOS, P. M. B. G., GONÇALVES, G. M. S. and GASPAR, L. R. In vitro antioxidant activity and in vivo efficacy of topical formulations containing vitamin C and its derivatives studied by non-invasive methods. *Ski. Res. Technol.* **14,** (2008) 376–380

27. EL-LEITHY, E. S., MAKKY, A. M., KHATTAB, A. M. and HUSSEIN, D. G. Optimization of nutraceutical coenzyme Q10 nanoemulsion with improved skin permeability and anti-wrinkle efficiency. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **44,** (2018) 316–328

28. MALERICH, S. and BERSON, D. Next generation cosmeceuticals. The latest in peptides, growth factors, cytokines, and stem cells. *Dermatol. Clin.* **32,** (2014) 13–21

29. KIM, J., KANG, S., KWON, H., MOON, H. and PARK, M. C. Dual functional bioactive-peptide, AIMP1-derived peptide (AdP), for anti-aging. *J. Cosmet. Dermatol.* (2018) 1–7 doi:10.1111/jocd.12671

30. KUSUMAWATI, I., KURNIAWAN, K. O., RULLYANSYAH, S., PRIJO, T. A., WIDYOWATI, R., EKOWATI, J., HESTIANAH, E. P., MAAT, S. and MATSUNAMI, K. Anti-aging properties of Curcuma heyneana Valeton & Zipj: A scientific approach to its use in Javanese tradition. *J. Ethnopharmacol.* **225,** (2018) 64–70

31. VINITA, A. and PANDITA, N. Evaluation of skin anti-aging potential of Citrus reticulata blanco peel. *Pharmacogn. Res* **8,** (2016) 160–168

32. LIMTRAKUL, P., YODKEEREE, S., THIPPRAPHAN, P., PUNFA, W. and SRISOMBOON, J. Anti-aging and tyrosinase inhibition effects of Cassia fistula flower butanolic extract. *BMC Complement. Altern. Med.* **16,** (2016) 1–9

33. ADNAN, Q., AKHTAR, N. and KHAN, B. Phytoformulation of Sassurea lappa plant

extract: A Single blind, noninvasive and split face study of cream on various skin parameters. *Pak J Pharm Sci* **30,** (2017) 1981–1986

34. KANG, C. H., RHIE, S. J. and KIM, Y. C. Antioxidant and skin anti-aging effects of marigold methanol extract. *Toxicol. Res.* **34,** (2018) 31–39

35. LUPO, M., COHEN, J. and RENDON, M. Novel eye cream containing a mixture of human growth factors and cytokines for periorbital skin rejuvenation. *J Drugs Dermatol* (2007) 725–9

36. TRAN, D., TOWNLEY, J. P., BARNES, T. M. and GREIVE, K. A. An antiaging skin care system containing alpha hydroxy acids and vitamins improves the biomechanical parameters of facial skin. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **8,** (2014) 9–17

37. JUNG, H. J., KYOUNG LEE, A., PARK, Y. J., LEE, S., KANG, D., JUNG, Y. S., YOUNG CHUNG, H. and RYONG MOON, H. (2E,5E)-2,5-Bis(3-hydroxy-4-methoxybenzylidene) cyclopentanone exerts anti-melanogenesis and anti-wrinkle activities in B16F10 melanoma and hs27 fibroblast cells. *Molecules* **23,** (2018) 1–13

38. PILLAIYAR, T., MANICKAM, M. and NAMASIVAYAM, V. Skin Whitening Agents: Medicinal Chemistry Perpective of Tyrosinase Inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **32,** (2017) 403–425