



Soraia Filipa Santos Pina Correia

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Curcumina - A sua aplicabilidade na terapêutica da Diabetes *Mellitus*” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Marília Rocha, da Dra. Helena Amado e da Professora Doutora Sónia Silva Santos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Soraia Filipa Santos Pina Correia

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Curcumina - A sua aplicabilidade na terapêutica da Diabetes *Mellitus*”
referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Marília Rocha, da Dra. Helena Amado e da
Professora Doutora Sónia Silva Santos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra,
para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Soraia Filipa Santos Pina Correia, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013134915, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Curcumina: A sua aplicabilidade na terapêutica da Diabetes *Mellitus*” 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, 12 de julho de 2018.

Assinatura

Soraia Correia

AGRADECIMENTOS

À minha mãe pelo amor e apoio incondicional, por ter acreditado sempre em mim e por me ter dado a possibilidade de concretizar este sonho.

Aos meus avós, Babi e Avô, por todo o carinho e compreensão porque sem eles tudo isto não seria possível.

Ao meu irmão e ao José Carlos por todo o apoio e por terem sido tão bons ouvintes ao longo deste meu percurso.

Ao Tiago por ter estado sempre ao meu lado, pela sua paciência, compreensão, animo e força.

Às minhas amigas de faculdade que tornaram estes anos muito mais especiais.

Uma palavra de reconhecimento a todos os profissionais que contribuíram para a conclusão desta etapa.

À Professora Doutora Sónia Silva Santos por toda a ajuda e disponibilidade demonstrada.

À Doutora Marília Rocha pela sua simpatia e conhecimento transmitido.

À equipa da farmácia Luciano & Matos, pelos conhecimentos transmitidos, pela disponibilidade e prontidão demonstradas e sobretudo pela confiança que depositaram em mim.

A Coimbra, a cidade que me continuará a ver ser feliz.

ÍNDICE

Parte I	
Abreviaturas	5
1. Introdução	6
2. Farmácia Hospitalar	7
2.1. Atividade Farmacêutica.....	7
2.2. Serviços Farmacêuticos	7
3. Análise SWOT	9
3.1. Pontos Fortes.....	10
3.2. Pontos Fracos	10
3.3. Oportunidades.....	11
3.4. Ameaças	11
4. Conclusão	12
5. Bibliografia	13
Parte 2	
Abreviaturas	15
1. Introdução	16
2. Análise SWOT	17
2.1. Pontos Fortes.....	18
2.2. Pontos Fracos.....	20
2.3. Oportunidades.....	20
2.4. Ameaças	22
3. Conclusão	23
4. Bibliografia	24
Parte 3	
Abreviaturas	26
Resumo	28
Abstract	28
1. DIABETES MELLITUS	29
1.1. Contextualização da Diabetes Mellitus.....	29
1.2. Terapêutica da Diabetes Mellitus	29
2. Complicações associadas à Diabetes Mellitus	31
2.1. Nefropatia Diabética.....	35

3. Curcumina	37
3.1. Evidências Experimentais	41
3.2. Curcuminoides	43
4. Conclusão	46
5. Bibliografia.....	47
Anexos.....	50

D5FH9%

R9@5Hê F ÷C `89`9GHã ; ÷C `9A : 5FA ã 7 ÷5 ` < CGD÷H5@5F

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

ABREVIATURAS

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SF – Serviços Farmacêuticos

UMIV – Unidade de Misturas Intravenosas

UPC – Unidade de Preparação de Citostáticos

I. INTRODUÇÃO

No âmbito da Unidade “Estágio Curricular”, do 2º semestre do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) tive a oportunidade de realizar, durante dois meses, parte do estágio curricular nos Serviços Farmacêuticos(SF) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC).

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares são o serviço que, nos hospitais, assegura a terapêutica medicamentosa aos doentes, a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, integra as equipas de cuidados de saúde e promove ações de investigação científica e de ensino. No CHUC os SF são compostos por vários setores, Aprovisionamento e Gestão, Informação de Medicamentos, Farmacotecnia e Controlo Analítico, Distribuição, Ensaio Clínicos, Cuidados Farmacêuticos e Auditoria. Destes apenas consegui integrar o sector da Distribuição e da Farmacotécnica, devido ao escasso tempo de estágio.

Os SF são dirigidos obrigatoriamente por um Farmacêutico, o Dr. José António Lopes Feio, nomeado pelo conselho de administração.

2. FARMÁCIA HOSPITALAR

2.1. ATIVIDADE FARMACÊUTICA

A Atividade Farmacêutica, exercida única e exclusivamente por um Farmacêutico, é uma prática orientada e centrada no doente sempre com o objetivo de promover a saúde e o uso racional do medicamento, de modo a proporcionar-lhe a melhor qualidade de vida possível.

No âmbito hospitalar compete ao farmacêutico as seguintes funções:

1. Gestão e Aquisição;
2. Controlo de Qualidade dos Serviços;
3. Preparação e Manipulação;
4. Análise e Controlo de Qualidade;
5. Informação de Medicamentos;
6. Participação em Comissões Clínicas;
7. Ensino e Investigação;
8. Farmacocinética e Monitorização Clínica;
9. Dispensa de Medicamentos e Produtos de Saúde;
10. Análise Farmacoeconómica e Estudos Utilização Medicamentos.

2.2. SERVIÇOS FARMACÊUTICOS

Os Serviços Farmacêuticos do CHUC são um departamento que possui autonomia técnica e científica, estão sujeitos à orientação geral do Conselho de Administração do Hospital, perante o qual respondem pelos resultados do seu exercício.

De acordo com o Manual da Farmácia Hospitalar, são funções dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (I):

1. A seleção e aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos;
2. O aprovisionamento, armazenamento e distribuição dos medicamentos experimentais e os dispositivos utilizados para a sua administração, bem como os demais medicamentos já autorizados, eventualmente necessários ou complementares à realização dos ensaios clínicos;
3. A produção de medicamentos;
4. A análise de matérias primas e produtos acabados;
5. A distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde;

6. A participação em Comissões Técnicas (Farmácia e Terapêutica, Infecção Hospitalar, Higiene e outras);
7. A Farmácia Clínica, Farmacocinética, Farmacovigilância e a prestação de Cuidados Farmacêuticos;
8. A colaboração na elaboração de protocolos terapêuticos;
9. A participação nos Ensaio Clínicos;
10. A colaboração na prescrição de Nutrição Parentérica e sua preparação;
11. A Informação de Medicamentos;
12. O desenvolvimento de ações de formação.

E ainda, no que respeita a medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, os SF são constituídos pelas seguintes valências (1):

- Seleção e Aquisição;
- Receção e Armazenagem;
- Preparação;
- Controlo;
- Distribuição;
- Informação;
- Farmacovigilância, Farmacocinética e Farmácia Clínica.

3. ANÁLISE SWOT

PONTOS FORTES

- Consolidação/aplicação do conhecimento adquirido ao longo do MICF;
- Contacto com medicamentos biológicos;
- Contacto com legislação;
- Realização do atendimento programado;
- Contacto com doentes em regime de ambulatório;
- Aquisição de conhecimento;
- Realização do Caderno do Estagiário.

PONTOS FRACOS

- Limitação a dois setores dos SF;
- Estágio observacional.

Análise SWOT

OPORTUNIDADES

- Realização do estágio curricular num hospital de referência com múltiplas valências;
- Participação no Programa de Proximidade de Entrega de Medicamentos;
- Acompanhamento das visitas farmacêuticas;
- Participação nas reuniões de serviço.

AMEAÇAS

- Quantidade de trabalho por farmacêutico;
- Falta de tempo para me transmitir conhecimento.

3.1. PONTOS FORTES

O estágio nos SF do CHUC foi muito útil na medida em que me permitiu a aplicação e consolidação dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do MICEF, neste caso, no âmbito da farmácia hospitalar.

Durante o primeiro mês de estágio, no qual integrei a equipa do sector da Distribuição, foi-me possível estar no ambulatório, onde pude assistir ao atendimento de doentes, tendo tido a possibilidade de ter contacto com os mesmos, com novas terapêuticas e diferentes patologias. Foi-me dado acesso a medicamentos biológicos que são utilizados nas mais diversas doenças e à legislação a que estão sujeitos. Realizei os atendimentos programados do dia no ambulatório, e ainda a validação das prescrições médicas do serviço de Cirurgia, Unidade de Cuidados Cirúrgicos Intermédios e Transplantação Hepática o que me permitiu ter autonomia e explorar o sistema informático utilizado nos SF, o SGIM.

Refiro ainda a minha passagem pela Radiofarmácia, o que permitiu a consolidação e principalmente aquisição de novos conhecimentos no que diz respeito a esta área, como as regras de segurança a ter em consideração na manipulação de radiofármacos, as condições necessárias que um laboratório destinado a este fim deve cumprir e a finalidade deste tipo de fármacos, que é maioritariamente diagnóstico.

Ressalvo ainda o período em que estive na Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC) uma vez que pude contactar com os protocolos de quimioterapia.

Durante todo o período de estágio completei o caderno do estagiário (em anexo), o que me permitiu estudar com mais pormenor determinados fármacos relacionados com cada sector por onde passei.

3.2. PONTOS FRACOS

Dos oito setores que constituem os SF do CHUC, apenas tive a oportunidade de acompanhar de perto dois deles, mais concretamente a Distribuição e Farmacotecnia – Radiofarmácia, UMIV e UPC. Relativamente aos restantes setores fiquei apenas com um conhecimento superficial.

De uma forma geral considerei o estágio muito observacional, principalmente o setor da Farmacotecnia. Esta situação deve-se ao curto tempo de estágio o que impossibilita a realização das funções de um farmacêutico hospitalar, o que me leva a crer que o tempo de estágio em farmácia hospitalar é um fator condicionante na aprendizagem.

3.3. OPORTUNIDADES

Considerarei uma oportunidade realizar o meu estágio curricular nos SF do CHUC, uma vez que este é considerado um hospital de referência em múltiplas valências.

Durante o período que integrei o setor da Distribuição foi-me dada a oportunidade de observar todos os procedimentos inerentes ao Programa de Proximidade de Entrega de Medicamentos (PPEM) que é um projeto piloto do CHUC. Realizei ainda inquéritos de satisfação aos doentes ou responsáveis dos mesmos que integram este programa com o objetivo de obter dados no que respeita às vantagens e desvantagens deste projeto. Ainda neste setor tive a oportunidade de acompanhar, juntamente com a farmacêutica responsável do serviço, uma visita médica na Unidade de Queimados, o que me permitiu ver de perto todos os cuidados que a equipa multidisciplinar de saúde tem de ter em consideração na prestação de cuidados a estes doentes. Para além desta visita, acompanhei a minha tutora nas visitas farmacêuticas aos serviços dos quais é responsável, Cirurgia, Transplantação Hepática Pediátrica e Adultos e Unidade de Cuidados Cirúrgicos Intermédios.

Assisti ainda às reuniões de serviço da Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica realizadas no Hospital Pediátrico, nas quais se encontra presente toda a equipa responsável e são discutidas situações correntes quanto à realização, recuperação e até rejeição dos transplantes hepáticos, entre outros assuntos.

3.4. AMEAÇAS

Os farmacêuticos têm a seu cargo inúmeras tarefas de enorme complexidade que requerem especial atenção na sua execução, e que absorvem grande parte, ou até mesmo a totalidade do seu normal horário de trabalho o que não permite que possam dar o devido e necessário acompanhamento aos estagiários.

Considerarei estes pontos como ameaças porque foram situações que condicionaram uma aprendizagem mais profunda acerca do funcionamento dos SF dos CHUC.

4. CONCLUSÃO

De um modo geral, considero que todos os objetivos que me foram propostos no decorrer do estágio foram cumpridos, o que proporcionou um crescimento a nível pessoal e sobretudo profissional, uma vez que adquiri novos conhecimentos, métodos e valores de extrema importância.

Para concluir, referir que os SF do CHUC são vitais para o bom funcionamento de todo o hospital, assim como não posso deixar de salientar o papel do farmacêutico enquanto profissional de saúde integrado numa equipa multidisciplinar. Todo o trabalho executado pelos farmacêuticos do CHUC é com vista a garantir a segurança e qualidade da terapêutica instituída a cada doente.

Todavia, na minha modesta opinião, considero que seria importante a realização da reconciliação da medicação tanto no momento de entrada do doente no CHUC como no momento da alta médica e ainda seguir os doentes através da realização da consulta/accompanhamento farmacêutica(o).

5. BIBLIOGRAFIA

- (1) Decreto Lei n.º 44 204 de 2 de Fevereiro de 1962. Ministério da Saúde e Assistência, de 22 de Fevereiro de 1962. – O Ministro da Saúde e Assistência, Henrique de Miranda Vasconcelos Martins de Carvalho.
- (2) Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar – **Manual da Farmácia Hospitalar. Março 2005.**
- (3) Conselho do Colégio da Especialidade da Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos - **Boas Práticas da Farmácia Hospitalar; 1999; 1ª edição.**

D5FH9&

RELATÓRIO DE ESTÁGIO 9A FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Luciano & Matos

ABREVIATURAS

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FLM – Farmácia Luciano & Matos

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

PIM – Preparação Individual da Medicação

I. INTRODUÇÃO

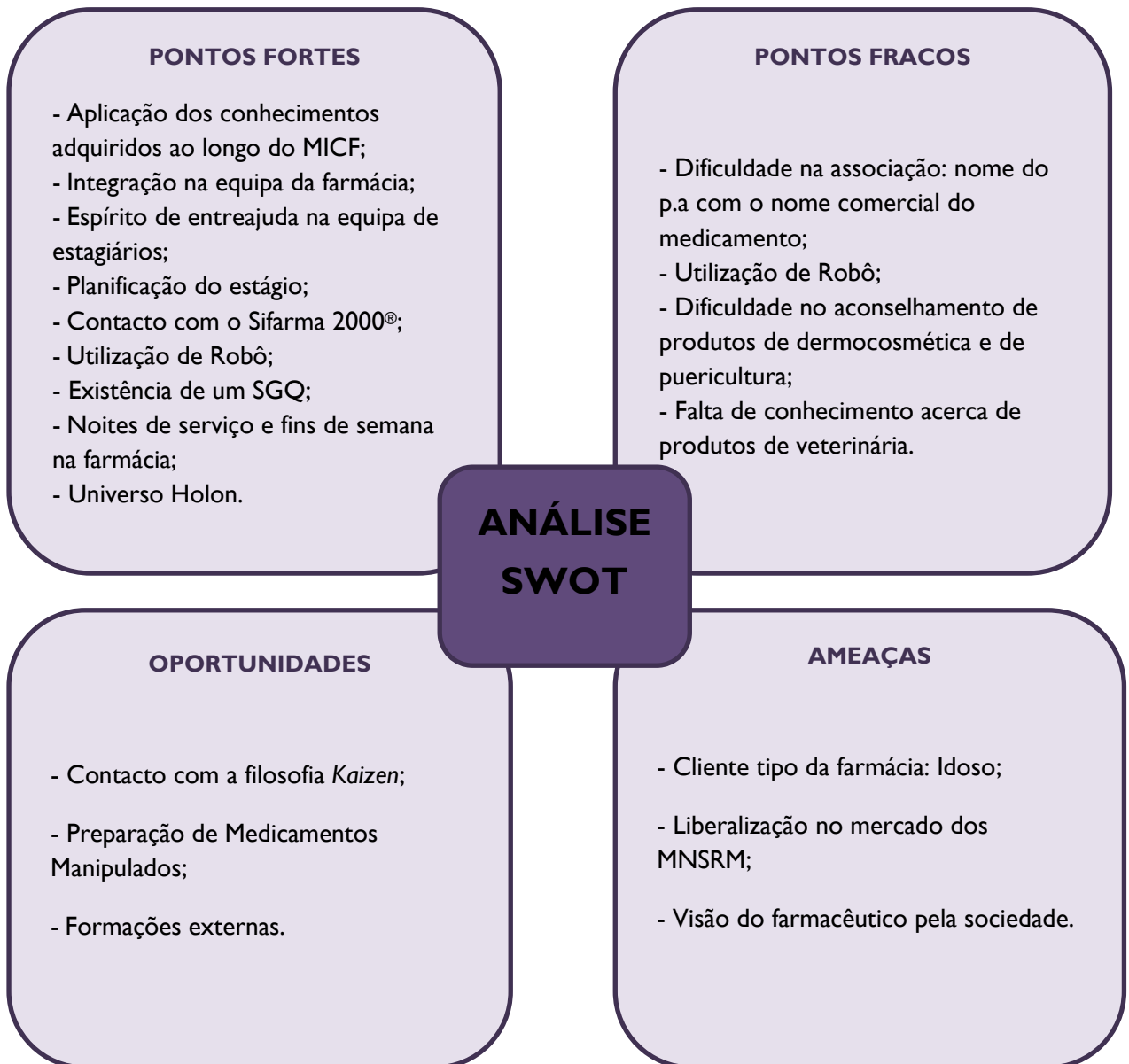
No âmbito da Unidade “Estágio Curricular”, do 2º semestre do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) realizei o estágio curricular em farmácia comunitária, durante quatro meses, na Farmácia Luciano & Matos em Coimbra.

A Farmácia Luciano & Matos está inserida no grupo de Farmácias Holon desde 2009, este grupo apresenta-se como uma rede nacional de farmácias que partilham a mesma marca, imagem e filosofia quanto ao conceito de “farmácia” - inovadora, proactiva, ética, social e ambientalmente responsável (1).

Esta farmácia rege-se pela qualidade, responsabilidade e organização sempre com foco no bem estar do utente. Atualmente não está limitada apenas à dispensa de medicamentos sujeitos ou não sujeitos a receita médica uma vez que é encarada pelos utentes como um local de prestação de cuidados de saúde, como tal a Farmácia Luciano & Matos disponibiliza serviços como: Preparação Individual da Medicação (PIM); Consulta Farmacêutica; Medição de alguns parâmetros bioquímicos (glicemia, colesterol total, triglicerídeos, tensão arterial e bioimpedância); Administração de Injetáveis. Todos estes serviços são da responsabilidade dos farmacêuticos, contudo ainda disponibiliza consultas de nutrição, podologia, dermofarmácia e do pé diabético, estas são prestadas por profissionais externos.

A direção técnica é assegurada pela Dr.^a Maria Helena Costa Neves Correia Amado.

2. ANÁLISE SWOT



2.1. PONTOS FORTES

Através do estágio na Farmácia Luciano & Matos (FLM) consegui aplicar e consolidar vários conteúdos teóricos adquiridos ao longo do MICF, o que considero desde logo uma mais valia.

A equipa técnica da farmácia é composta por profissionais que primam pela excelência e pela valorização do ato farmacêutico o que transparece tanto, externamente no atendimento como internamente no método de trabalho de *backoffice*. A comunicação aberta entre todos os elementos da equipa, troca de ideias, críticas e opiniões são alguns dos fatores chave para o ótimo funcionamento desta farmácia. Toda a equipa sempre se mostrou disponível para esclarecer todas as minhas dúvidas, bem como fornecer todas as informações necessárias para um aconselhamento farmacêutico mais correto para o caso em questão.

A qualidade e o espírito pedagógico desta equipa são evidenciados pela constante partilha de conhecimento e ensinamentos ao longo do estágio e pelo excelente sentido de inclusão. Considero ainda que o espírito de equipa e de entreatajuda predominou na equipa de estagiários, o que contribuiu para um bom ambiente e partilha de conhecimento e experiências com as quais nos deparávamos diariamente.

A receção dos estagiários na farmácia Luciano & Matos é feita de forma planeada, primeiramente é realizada uma visita às instalações, posteriormente é nos explicado de forma geral o funcionamento da farmácia. Esta metodologia é eficaz na medida em que permite ao estagiário um primeiro enquadramento acerca da organização interna da farmácia.

O plano de estágio é estruturado e planificado por etapas o que contribui para uma melhor consolidação das mesmas. Inicialmente realizei a receção das encomendas que consiste na arrumação de produtos no robô, controlo dos prazos de validade, verificação e atualização de preços, marcação de diversos produtos, e posterior arrumação dos produtos de venda livre nos lineares. Esta etapa foi muito importante na medida em que me permitiu desenvolver competências a nível organizacional e de gestão de encomendas, sendo que este ponto é fundamental a nível financeiro para a farmácia. Quando comecei a realizar estas tarefas de forma autónoma, fui introduzida na medição dos parâmetros bioquímicos (glicemia, colesterol total, triglicéridos, tensão arterial e bio impedância) inicialmente foi-me dada uma explicação teórica e só depois comecei a realizar estes testes aos utentes. Este foi o meu primeiro contacto com o público, o que permitiu o desenvolvimento de técnicas de comunicação e aconselhamento. Seguiu-se a conferência e organização do receituário e

fecho de lotes, desta forma fiquei a conhecer todos os organismos de participação e sistemas de complementaridade que podem surgir durante o atendimento ao público. Por fim, seguiu-se o atendimento ao público. Inicialmente aviei e faturei receitas de diversas instituições com as quais a FLM tem protocolos. Esta estratégia permitiu-me contactar e explorar o sistema informático, o Sifarma 2000[®] o que se revelou bastante útil no posterior atendimento ao público. Seguiu-se o atendimento no qual, inicialmente, observei os elementos da equipa e posteriormente realizei autonomamente.

A FLM possui robô que auxilia na arrumação da maior parte dos produtos e no atendimento ao público. Este reduz o tempo despendido na arrumação de medicamentos nas respetivas gavetas e melhora o atendimento ao público uma vez que o profissional não necessita de abandonar o cliente para ir procurar o(s) produto(s) o que também torna o processo de atendimento mais célere.

A FLM tem um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ), o permite garantir aos clientes da farmácia que todos os procedimentos utilizados se encontram normalizados e que todos os produtos e serviços cumprem os devidos requisitos. A utilização do SGQ garante que todos os elementos da equipa atuam segundo padrões normalizados o que se reflete na otimização de processos e na diminuição de não conformidades.

Durante o estágio foi-me dada a oportunidade de estagiar ao sábado, sendo que o horário é igual ao dos dias úteis no entanto a equipa é mais reduzida. Tanto ao sábado como nas noites de serviço os clientes da farmácia são diferentes dos habituais, maioritariamente idosos, ou seja, com uma faixa etária variável e com situações clínicas diferenciadas. Nestes dias consegui expandir o meu conhecimento e respetivo aconselhamento, uma vez que, estava perante um público diferente.

Uma das vantagens de estagiar na FLM foi o contacto com o grupo de Farmácias Holon, sendo que esta é a única farmácia no centro de Coimbra pertencente a este grupo. Este grupo privilegia o atendimento competente, especializado e personalizado para cada cliente e investe diariamente na educação para saúde através de diversos eventos direcionados com o bem estar da comunidade (1).

2.2. PONTOS FRACOS

Uma das grandes dificuldades que senti no início do estágio foi a incapacidade de associar o nome comercial do medicamento com o respetivo princípio ativo e vice-versa. Esta dificuldade inicial foi uma barreira na comunicação com o doente no entanto foi colmatada com o tempo e com a ajuda do sistema informático Sifarma 2000®.

Esta incapacidade, em parte, é devida à utilização do robô na arrumação dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e de uma pequena parte dos produtos de venda livre o que origina um reduzido contacto com as caixas dos mesmos.

O aconselhamento de produtos de dermocosmética e puericultura revelou-se uma das maiores dificuldades durante o atendimento ao público, devida à extensa variedade de marcas e gamas existentes e à minha falta de conhecimento destas áreas. A dermocosmética é uma área na qual existem produtos direcionados para a prevenção/resolução de situações a nível estético (rugosidade, flacidez, olheiras, etc.) mas também para a prevenção/resolução de patologias clínicas (acne, caspa seca, caspa oleosa etc.). A puericultura é uma área específica, direcionada para as crianças, mas detém um vasto número de produtos que têm como objetivo responder de forma adequada às necessidades de cada idade. No entanto através dos esclarecimentos dados pela equipa técnica e do estudo das marcas existentes na farmácia consegui adquirir o conhecimento necessário para realizar um atendimento e aconselhamento adequado a cada situação.

Relativamente à área veterinária também senti uma lacuna quanto ao conhecimento e aconselhamento dos produtos desta área, uma vez que durante o estágio tive necessidade de recorrer ao auxílio da equipa da farmácia mais experiente de forma a responder objetivamente às questões colocadas pelos clientes.

2.3. OPORTUNIDADES

A FLM implementou a filosofia *Kaizen* em janeiro de 2015. “Kai” significa mudar e “Zen” significa melhor: esta filosofia assenta na melhoria contínua, ou seja, pequenas mudanças ao longo do tempo, nas quais toda a equipa está envolvida, refletem-se em grandes resultados.

A metodologia *Kaizen* é visível em toda a farmácia, a título de exemplo, colocação de “imagens sombra” dos objetos mais utilizados em determinados locais da farmácia, os quais depois de usados deviam ser colocados no sítio correspondente, esta metodologia contribui para a organização destes objetos. Ainda três vezes por semana realiza-se a reunião *Kaizen*

na qual, de forma resumida e sistematizada num curto período de tempo, são discutidos os assuntos de maior relevância e problemas a resolver. Toda a equipa deve estar envolvida expondo as suas opiniões, os seus pontos de vista e delineando soluções sempre com o objetivo da melhoria continua.

Considero a adoção deste método de gestão uma mais valia para a farmácia uma vez que permite o aumento da produtividade, a redução de desperdícios e consequente otimização de recursos, diminuindo assim o tempo gasto na resolução de eventuais problemas.

Por tudo isto, considerei uma oportunidade ter conhecido e participado ativamente na filosofia *Kaizen*.

Um dos serviços disponibilizados na FLM é a preparação de medicamentos manipulados, a qual detém uma importância elevada em certas situações de pediatria, determinadas patologias ou condições fisiológicas, ou quando é necessário ajustar a dosagem ou a forma farmacêutica. A preparação de medicamentos manipulados é um processo de grande responsabilidade que exige uma elevada atenção por parte do manipulador. No culminar do estágio foi-me dada a oportunidade preparar um medicamento manipulado, a Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação, utilizado na prevenção e tratamento de otites externas. É necessário efetuar o registo da realização do medicamento manipulado num documento próprio, a Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados (Anexo 2) que contém toda a informação relativa às matérias-primas, preparação do manipulado, aparelhagem utilizada, tipo de embalagem, prazo de utilização e condições de conservação, rotulagem, verificação e cálculo do preço de venda. Após a preparação deste medicamento manipulado consegui compreender melhor a metodologia de atribuição do preço de venda destes medicamentos e o procedimento de preparação.

Durante o decorrer do estágio surgiu a oportunidade de assistir a várias formações complementares promovidas por diversos laboratórios, estas têm como objetivo dar a conhecer novos produtos ou reforçar as características dos produtos existentes no mercado. Estas formações foram uma mais valia, uma vez que contribuíram para alargar o meu conhecimento quer sobre determinada doença quer sobre produtos de venda livre na farmácia que podem ser aconselhados nas mais variadas situações.

2.4. AMEAÇAS

A FLM é uma farmácia que possui um elevado número de clientes fidelizados, no entanto a maioria são idosos com dificuldades financeiras. Esta faixa etária, polimedicada e com múltiplas comorbilidades, procura na farmácia os MSRMs que fazem parte do seu plano terapêutico habitual. Devido à conjuntura económica atual do país, torna-se difícil realizar vendas cruzadas a este tipo de clientes. Atualmente a sobrevivência da farmácia depende quase exclusivamente da venda de produtos não comparticipados e dos serviços farmacêuticos que presta o que torna necessário um esforço acrescido para a concretização da venda destes produtos e serviços.

Deste modo considero esta tipologia de clientes uma ameaça uma vez que não permite o crescimento de novas competências a nível profissional.

Atualmente os MNSRMs e os produtos de venda livre encontram-se disponíveis fora das farmácias em grandes superfícies comerciais que detêm parafarmácias. Foi através da massificação destes locais que as farmácias comunitárias encontraram uma maior competição relativamente aos preços de venda, uma vez que estas não conseguem praticar preços tão baixos. Desde modo as farmácias tiveram a necessidade de demonstrar ainda mais o seu valor, diferenciando-se pela oferta de um serviço de qualidade e aconselhamento especializado, o qual apenas é garantido por uma equipa técnica devidamente qualificada. Portanto é necessário que os clientes vejam na farmácia um local especializado na saúde que possui profissionais competentes e não apenas como um local de venda de produtos.

A função do farmacêutico na sociedade ainda é pouco apreciada e como tal o público em geral não lhe atribui o devido valor. É na farmácia comunitária que os utentes têm um contacto mais direto com o farmacêutico, sendo que é nesta posição que somos mais observados e conseqüentemente avaliados. No entanto a farmácia é o primeiro sítio ao qual os doentes recorrem na tentativa de resolução do seu problema, ou seja, o farmacêutico é, de certa forma, responsável pela atitude que o doente toma em relação ao mesmo. Por tudo isto, um aconselhamento especializado e focado no doente é fulcral para uma correta utilização dos medicamentos e dos restantes produtos de saúde de venda livre. No entanto estes últimos são cada mais procurados em locais mais acessíveis mas onde o aconselhamento e o bem estar do cliente não são a prioridade uma vez que a situação na qual o medicamento ou produto vai ser utilizado não é avaliada.

É necessário que o farmacêutico evidencie o seu valor e faça valorizar o seu trabalho perante a sociedade, defendendo a profissão e afirmando-se como especialista do medicamento.

3. CONCLUSÃO

O estágio na FLM foi muito útil na medida em que me permitiu consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do MICF mas sobretudo adquirir novos conhecimentos e desenvolver competências a nível profissional e pessoal que serão uma mais valia no futuro.

Este estágio incute novas rotinas, responsabilidades, competências técnico-científicas e humanas preparando-nos assim para o competitivo mundo do trabalho. A comunicação e o saber ouvir têm um papel importantíssimo sempre que um utente se dirige a nós, farmacêuticos, com dúvidas ou em busca de um conselho. Devido a este contacto tão próximo com os utentes consegui desenvolver as minhas capacidades de comunicação e resiliência.

Foi muito gratificante ter a oportunidade de integrar esta equipa de excelência, que valoriza o ato farmacêutico, que procura sempre fazer mais e melhor e que a prioridade é sempre o bem estar do utente.

Neste contexto, considero que é dever do farmacêutico, enquanto profissional de saúde, investir na atualização e formação contínua para que possa dar uma resposta eficaz e segura às dúvidas apresentadas pelo utente, que atualmente é mais informado e exigente. Cabe ao farmacêutico valorizar a sua profissão, mostrar que é um elemento imprescindível no setor da saúde e não apenas um vendedor de medicamentos.

Reconheço que este estágio possuiu uma elevada importância na minha formação académica.

4. BIBLIOGRAFIA

- (1) FARMÁCIAS HOLON – [Acedido a 30 de junho de 2018] Disponível na internet:
<https://www.farmaciasholon.pt/quem-somos/visao>

- (2) KAIZEN INSTITUTE – [Acedido a 02 de julho de 2018] Disponível na internet:
<https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>

D5FH9"

**Curcumina: A sua aplicabilidade na terapêutica da Diabetes
*Mellitus***

ABREVIATURAS

AGEs – *Advanced Glycation End Products*

Ang II – Angiotensina II

BDMC – Bis-diametoxi-curcumina

COX-2 – Ciclooxygenase 2

DAG – Diacilglicerol

DM – *Diabetes Mellitus*

DMC – Demetoxi-curcumina

DT I – Diabetes tipo I

DT 2 – Diabetes tipo 2

ECA – Enzima de conversão da angiotensina

eNOS – *endotelial Nitric Oxide Sythase*

EPGR – *Epidermal growth factor receptor*

ET-I – Endotelina I

F6P – Frutose-6-fosfato

GFAT – Aminotransferase glutamina frutose-6-fosfato

GPx – *Glutathione peroxidase*

G3P – Gliceraldeido-3-fosfato

HIF – *Hypoxia-inducible factor*

HO-I – Heme oxigenase-I

IL – Interleucina

MAPK – *Mitogen-activated protein kinase*

MEC – Matriz extracelular

ND – Nefropatia Diabética

NF- κ B – *Nuclear factor κ B*

PAI-I – *Plasminogen Activator Inhibitor I*

PKC – Proteína Cinase

PPAR γ – *Peroxisome proliferator-activated receptor*

RAGE – *Receptor for advanced glycation end products*

ROS – *Reactive Oxygen Species*

SRA – Sistema renina angiotensina

STZ – *Streptozotocin*

TGF- β – *Transforming Growth Factor β*

THC – Tetrahidrocurcumina

TNF- α – *Tumor necrosis factor alpha*

UDP-GlcNAc – Uridina difosfato β -N-acetilglucosamina

VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor*

RESUMO

A diabetes *mellitus* é uma doença metabólica que atinge milhões de pessoas em todo o mundo e que possui uma elevada taxa de morbidade e mortalidade estando esta associada às complicações que se desenvolvem a longo prazo. Este distúrbio metabólico caracteriza-se pela incapacidade do organismo em produzir ou utilizar a insulina que é produzida pelas células β do pâncreas.

Existem quatro hipóteses que descrevem a causa das complicações da diabetes: aumento do fluxo da via do poliol, o aumento da formação dos produtos finais de glicação avançada (AGEs), ativação da proteína cinase (PKC) e o aumento da via das hexosaminas.

A curcumina, um composto natural, possui várias funções biológicas e farmacológicas: atividade antioxidante, anti-inflamatória, antibacteriana, antiproliferativa, hepatoprotetora, cardioprotetora e neuroprotetora. E é através das propriedades que detém que é um composto ativo promissor no tratamento de várias doenças, incluindo a diabetes *mellitus* e as complicações que lhe estão associadas.

PALAVRAS-CHAVE: Curcumina, Diabetes *Mellitus*, Nefropatia Diabética, Complicações da diabetes, Hiperglicemia.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disease that affects millions of people around the world and they have a variable rate of morbidity and mortality at a risk associated with this disease. This metabolic disorder is characterized by the inability of the body to produce or use the insulin produced by pancreatic β -cells.

There are four hypotheses describing the source of diabetes complications: increased polyol pathway flow, increased formation of advanced glycation end products (AGEs), protein kinase activation (PKC), and increased hexosamine pathway.

Curcumin, a natural compound, has several biological and pharmacological functions: antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial, antiproliferative, hepatoprotective, cardioprotective and neuroprotective activity. And it is through the properties it holds that it is a promising active compound in the treatment of various diseases, including diabetes mellitus and the associated complications.

KEY WORDS: Curcumin, Diabetes Mellitus, Diabetic Nephropathy, Diabetes Complications, Hyperglycemia.

I. DIABETES MELLITUS

I.1. CONTEXTUALIZAÇÃO DA DIABETES MELLITUS

A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença metabólica que resulta da deficiente capacidade de utilização pelo organismo da glucose, que se caracteriza por uma hiperglicemia crónica e pelas complicações que causa a nível micro e macrovascular (1).

Entre outras, a DM é classificada em Diabetes tipo 1 (DT1) e Diabetes tipo 2 (DT2). Na DT1 há um défice total de insulina devido à destruição das células produtoras de insulina, as células β pancreáticas, por mecanismo autoimune. Este tipo de diabetes é mais frequente em crianças e jovens, os quais são totalmente dependentes da insulina exógena (1). A DT2, é o tipo de diabetes mais frequente, encontra-se relacionada com a resistência à insulina mas também com fatores externos, nomeadamente maus hábitos alimentares (alimentação rica em gorduras e açúcares de absorção rápida) e sedentarismo crescente. Portanto a prática de exercício físico e a adoção de hábitos alimentares saudáveis é fundamental durante o seu tratamento (2).

As complicações da DM só se desenvolvem anos mais tarde após o início da doença, e podem envolver vários órgãos do organismo. Estas complicações podem evoluir de forma silenciosa e muitas vezes são detetadas tardiamente (1). As complicações, de um modo geral, são divididas em microvasculares, ou seja, lesões dos vasos sanguíneos de pequeno calibre e macrovasculares, lesões dos vasos sanguíneos de grande calibre. As primeiras compreendem a retinopatia, neuropatia e nefropatia. As macrovasculares incluem a doença cardíaca coronária, doença vascular cerebral, doença vascular periférica e hipertensão arterial (2). Através de um controlo rigoroso da glicemia, da pressão arterial e dos lípidos é possível prevenir os danos que as complicações da DM provocam; os órgãos mais sensíveis, como o coração, os rins e os olhos, também devem ser vigiados com frequência.

I.2. TERAPÊUTICA DA DIABETES MELLITUS

Atualmente a terapêutica disponível para o tratamento da DM compreende antidiabéticos em monoterapia ou em associação à administração de insulina exógena.

A terapêutica da DT2 assenta na utilização de antidiabéticos orais mas com o passar do tempo é necessário recorrer à administração de insulina. Uma alimentação cuidada e a prática de exercício físico são aspetos benéficos no tratamento de qualquer tipo de DM.

Na tabela que se segue encontram-se as classes terapêuticas dos antidiabéticos que existem atualmente para o tratamento da DM e os respetivos efeitos secundários.

Tabela 1. Terapêutica atual da DM. (Adaptado de NATHAN DM, *et al.*, 2008).

CLASSE TERAPÊUTICA	COMPOSTO(S)	EFEITOS SECUNDÁRIOS
Biguanidas	Metformina	- Efeitos gastrointestinais - Défice de Vit.B12 - Acidose láctica (raro)
Sulfonilureias	Glibenclamida/Gliburida Glipizida Gliclazida Glimepirida	- Hipoglicemia - Aumento do peso
Meglitinidas	Nateglinida	- Hipoglicemia - Aumento do peso
Tiazolidinedionas	Pioglitazona	- Aumento do peso - Edemas - ↑ Risco de IC - Fraturas ósseas - ↑ Carcinoma da bexiga?
Inibidores da α - glucosidase intestinal	Acarbose	- Efeitos gastrointestinais
Inibidores da DPP-4	Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Linagliptina	- ↑ Infecções respiratórias ?
Agonistas dos receptores da GLP-I	Exenatido Exenatido de libertação prolongada Liraglutido	- Efeitos gastrointestinais - Pancreatite aguda ?
Inibidores da SGLT- 2	Dapaglifozina Empaglifozina	- Poliúria - Infecções do trato genitourinário
Insulina		- Aumento do peso - Hipoglicemia

IC, Insuficiência cardíaca

Devido aos efeitos secundários causados pela terapêutica antidiabética atual, há uma procura crescente por medicamentos antidiabéticos que não provoquem os efeitos adversos dos medicamentos atuais (3).

2. COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS À DIABETES MELLITUS

A hiperglicemia, resultante de um défice na secreção ou ação da insulina, é a principal responsável pelas complicações a longo prazo associadas à DM. Estas complicações estão categorizadas como micro e macrovasculares.

Atualmente existem várias hipóteses que explicam a causa das complicações da DM, entre elas destacam-se o aumento do fluxo da via do polioliol, o aumento da formação dos produtos finais de glicação avançada (*Advanced Glycation End Products*, AGEs), ativação da proteína cinase (PKC) e o aumento da via das hexosaminas (3).

O transporte de glicose para o interior das células é feito através de transportadores específicos da glicose: os transportadores acoplados ao sódio e os transportadores facilitadores (3). Os transportadores de glicose (GLUT) possuem 14 isoformas, sendo o GLUT-1 a isoforma predominante nas células mesangiais (3).

Uma vez no interior das células a glicose é metabolizada principalmente pela via glicolítica, onde é fosforilada e depois convertida em frutose-6-fosfato (F6P) e gliceraldeído-3-fosfato (G3P) (3). Posteriormente a G3P e a F6P formam, respetivamente, diacilglicerol (DAG) e glucosamina-6-fosfato, através da ação de várias transferases e fosfatases (3).

A glicose ao estar presente em níveis anormalmente elevados no interior das células a via do polioliol é ativada (3). Resumidamente, a glicose no meio intracelular é convertida em sorbitol pela enzima aldose redutase que utiliza o NADPH como cofator (4). A utilização do NADPH pela aldose redutase tem como consequência a diminuição dos níveis de glutatona intracelulares, uma vez que aquele é igualmente um cofator da glutatona redutase, que ao regenerar a forma reduzida da glutatona contribui para a redução da formação de espécies reativas de oxigénio (*Reactive Oxygen Species*, ROS) (4).

O aumento intracelular de sorbitol provoca a diminuição da atividade da ATPase e NADH/NAD⁺, diminuição do NADPH e aumento do stresse oxidativo, visto que ocorre diminuição da glutatona a nível intracelular, importante antioxidante (4). O sorbitol é depois oxidado em frutose pela enzima sorbitol desidrogenase usando o NAD⁺ como co-fator (4).

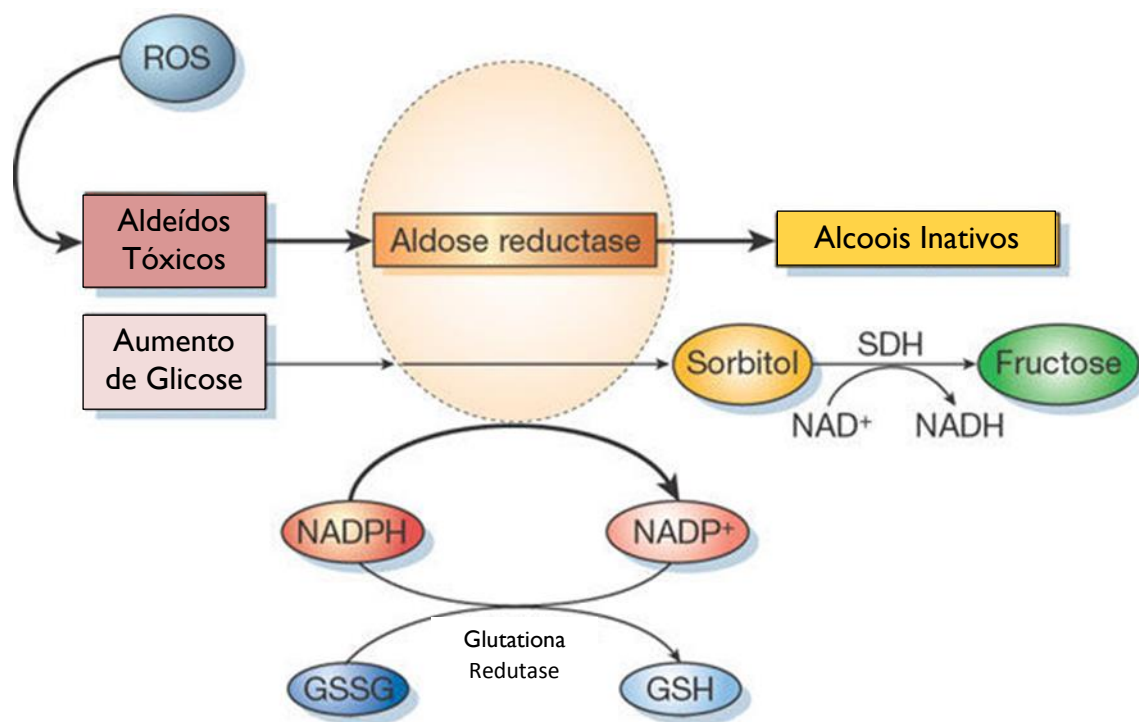


FIGURA 1. Mecanismo da via do poliol. (Adaptado de BROWNLEE M, 2001)
SDH, Sorbitol desidrogenase; GSSG, Glutathione oxidada; GSH, Glutathione reduzida.

A hiperglicemia intracelular é a precursora da formação igualmente de AGEs intracelulares e extracelulares. Os AGEs constituem grande variedade de substâncias formadas a partir de interações amino carbonilo, de natureza não-enzimática, entre açúcares redutores ou lípidos oxidados e proteínas, aminofosfolípidos ou ácidos nucleicos. A via clássica da reação de Maillard, também denominada glicação, inicia-se com a formação de base de Schiff instável, gerada pela condensação de grupo carbonilo do açúcar redutor, como a glicose, com um grupo amina, oriundo, por exemplo, do aminoácido lisina, composto especialmente suscetível à reação. Na sequência, a base de Schiff sofre rearranjos, tornando essa estrutura mais estável, o produto de Amadori. Os produtos de Amadori gerados possuem grupos carbonilos reativos, que se condensam com grupos aminas primários acessíveis, dando origem aos produtos avançados da reação de Maillard – os AGEs. Os mecanismos alternativos de formação de AGEs incluem a chamada via do “stresse carbonílico”, na qual a oxidação de lípidos ou de açúcares gera compostos dicarbonílicos intermediários altamente reativos. A glicólise e a autooxidação de glicose, por exemplo, produzem metilglioxal e glioxal, que interagem com aminoácidos para formar AGEs. Estes compostos dicarbonílicos chegam a ser 20 mil vezes mais reativos do que a glicose e são os principais intermediários da formação de AGEs. Os AGEs podem surgir igualmente da fragmentação do gliceraldeído-3-fosfato e dihidroxiacetona fosfato de metilglioxal (4).

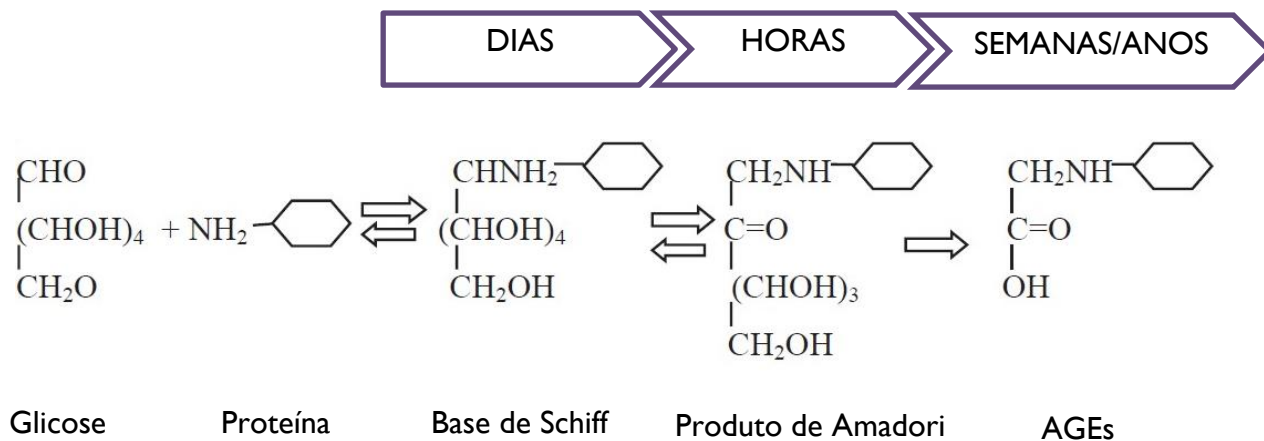


FIGURA 2. Mecanismo de formação dos AGEs. (Adaptado de *INDIAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM*, 2015).

Os precursores dos AGEs induzem danos nas células através da modificação de proteínas intracelulares o que provoca alterações das vias celulares funcionais; induzem igualmente modificação nas proteínas da matriz extracelular o que causa interações anormais com outras proteínas da matriz e com as integrinas; e induzem modificações de proteínas plasmáticas criando ligandos que interagindo com os recetores dos AGEs (*Receptor for advanced glycation end products*, RAGEs), conduzirão à geração de ROS e consequente ativação do fator de transcrição génica, fator nuclear kB (NF-kB,) o que altera a expressão génica em células endoteliais, células mesangiais e macrófagos, induzindo a formação de citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento (4).

Os AGEs são encontrados em elevadas quantidades nos vasos retinianos e renais, o que leva a duas das complicações mais comuns da diabetes, a retinopatia e nefropatia (4).

A hiperglicemia também pode, indiretamente, ativar as isoformas β e γ da proteína cinase C (PKC) através do aumento do conteúdo de diacilglicerol (DAG). A ativação da PKC tem um elevado número de consequências patogênicas, uma vez que afeta a síntese do óxido nítrico com ação vasodilatadora pelas células endoteliais, diminuindo a expressão da síntese do óxido nítrico (*endothelial nitric oxide synthase*, eNOS), aumento da produção da endotelina-1 (ET-1) vasoconstritora, aumento da angiogenese com o aumento do fator de crescimento do endotélio vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF), da expressão do fator de crescimento TGF- β (*Transforming Growth Factor β*) e do inibidor do ativador do plasminogénio-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor*, PAI-1), ativação do NF-kB e aumento das NAD(P)H oxidases (4).

Todas estas alterações provocam consequências microvasculares renais e oculares a vários níveis, como alteração do fluxo sanguíneo, alteração da permeabilidade vascular, oclusão vascular e capilar, inflamação e por último aumento de ROS (4).

A via das hexosaminas tem sido sugerida como uma das vias implicadas no desenvolvimento da retinopatia diabética. Esta via é ativada como uma alternativa à glicólise para utilizar a frutose-6-fosfato que é produzida em excesso devido à hiperglicemia (3). Assim a frutose-6-fosfato é convertida em uridina difosfato β -N-acetil glucosamina (UDP-GlcNAc) pela glutamina: pela glutamina:fructose-6-fosfato amidotransferase (GFAT), afetando a transcrição génica com o aumento da expressão de fatores de crescimento e citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente TGF- β e PAI-1 (3).

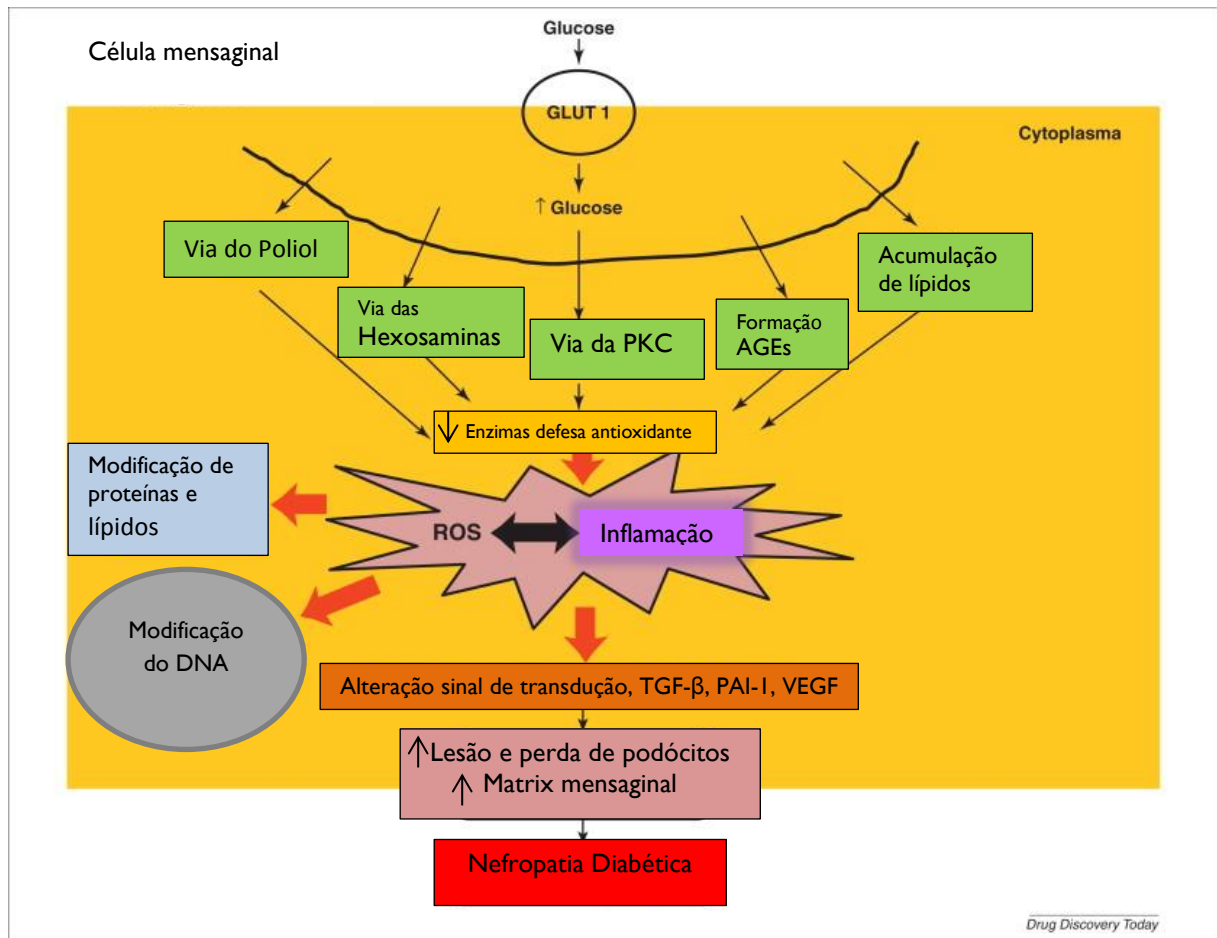


FIGURA 3. Desenvolvimento da nefropatia diabética. A glicose é transportada para o interior as células mesangiais através do transportador de glicose GLUT 1. Em situações de hiperglicemia as vias dos poliois, das hexosaminas, dos produtos de glicação avançada e da proteína cinase C são ativadas o que leva a um desequilíbrio redox e stresse oxidativo; estas vias também induzem o acúmulo de lípidios nos rins. (Adaptado de SOETIKNO V et al, 2014). PKC, proteína cinase; AGEs, *advanced glycation end products*; ROS, *reactive oxygen species*; TGF- β , *transforming growth factor β* ; PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*; VEGF, *vascular endothelial growth factor*.

2.1. NEFROPATIA DIABÉTICA

O desenvolvimento das complicações em doentes com DM deve-se à hiperglicemia crónica, sobretudo se não devidamente controlada, sendo a nefropatia diabética (ND) a complicação microvascular mais comum (5).

São vários os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento da ND, como história familiar de nefropatia, hipertensão e tabagismo (5). No entanto é o género masculino que possui maior probabilidade de desenvolver esta doença (6).

Apesar de todos os mecanismos moleculares anteriormente descritos contribuírem para a ND, são os AGEs que desempenham um papel importante através da interação com os RAGE, que ativam uma série de vias de sinalização intracelular (7). A formação de AGEs, assim como a ativação da PKC, fazem parte dos fatores metabólicos que desencadeiam alterações a nível intra e extracelular que levam à progressão da ND. Também o Sistema Renina Angiotensina (SRA) tem sido visto como um importante mediador da lesão renal (5). A ativação do SRA por elevados níveis de glicose leva a um aumento da formação local de angiotensina II (Ang II) nos rins, o que causa muitas das alterações fisiopatológicas associadas à ND (5). Este mediador exerce complexas ações nomeadamente, indução de vasoconstrição sistémica, aumento da resistência glomerular e pressão capilar, aumento da permeabilidade capilar glomerular, redução da área superficial de filtração, estimulação de proteínas da matriz extracelular e proliferação renal (5). Devido às suas ações a Ang II está envolvida nos processos de fibrose do tecido renal e disfunção e atrofia dos túbulos renais (8).

As principais alterações renais estruturais da ND incluem hiperplasia e ou hipertrofia de vários tipos de células do glomérulo e túbulos renais, as quais estão associadas ao espessamento da membrana basal glomerular e tubular, expansão dos compartimentos tubulointersticial e mesangial a qual é acompanhada de dano e perda glomerular de podócitos, cicatrização inexorável do glomérulo renal, esclerose glomerular e por fim fibrose renal (3).

As alterações hemodinâmicas renais, originadas pela hiperglicemia, conduzem à libertação de mediadores como o fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (*Insulin-like Growth Factor I*, IGF-1), o glucagon, o óxido nítrico (*Nitric Oxide*, NO), o VEGF e a prostaglandina (PGD₂) o que provoca dilatação da arteríola aferente (8). Ao mesmo tempo, devido à quantidade local anormalmente elevada de Ang II, a constrição da arteríola eferente ocorre de seguida causando alterações na autorregulação e hipertensão glomerular (8).

Para além das alterações hemodinâmicas, as lesões glomerulares e vasculares provocadas no rim reduzem o suprimento de oxigénio o que causa hipoxia da medula renal e disfunção tubular renal. Em situações em que o suprimento de oxigénio não é adequado são produzidas mais ROS, o que provoca destruição dos tecidos renais; nestas situações o fator induzido por hipoxia (*Hypoxia-inducible factor*, HIF) aumenta de forma a combater o estado de hipoxia, sendo que os níveis elevados de glicose podem interferir com este fator, o que conduz a uma maior facilidade de formação de fibrose renal (8).

A hiperglicemia desencadeia uma cascata inflamatória levando as células renais a produzir respostas pró-inflamatórias. Estas caracterizam-se pela infiltração de macrófagos e por induzir o acumular de matriz extracelular que conseqüentemente acelera o progresso da glomeruloesclerose e da fibrose tubulointersticial (8). Também os AGEs podem exacerbar a fibrose através da estimulação das células renais a produzir quimiocinas, que por sua vez facilitam o recrutamento de macrófagos. (9).

Os podócitos são as células que constituem o folheto visceral da cápsula de *Bowman* e envolvem os capilares glomerulares, formando as fendas de filtração. Estas células são a barreira final que evita a perda de proteínas, ou seja, a redução de densidade e do número de podócitos leva ao desenvolvimento de proteinúria e progressão da ND (9).

A ND caracteriza-se por albuminúria ($\geq 300\text{mg} / \text{dia}$), redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e hipertensão arterial (10).

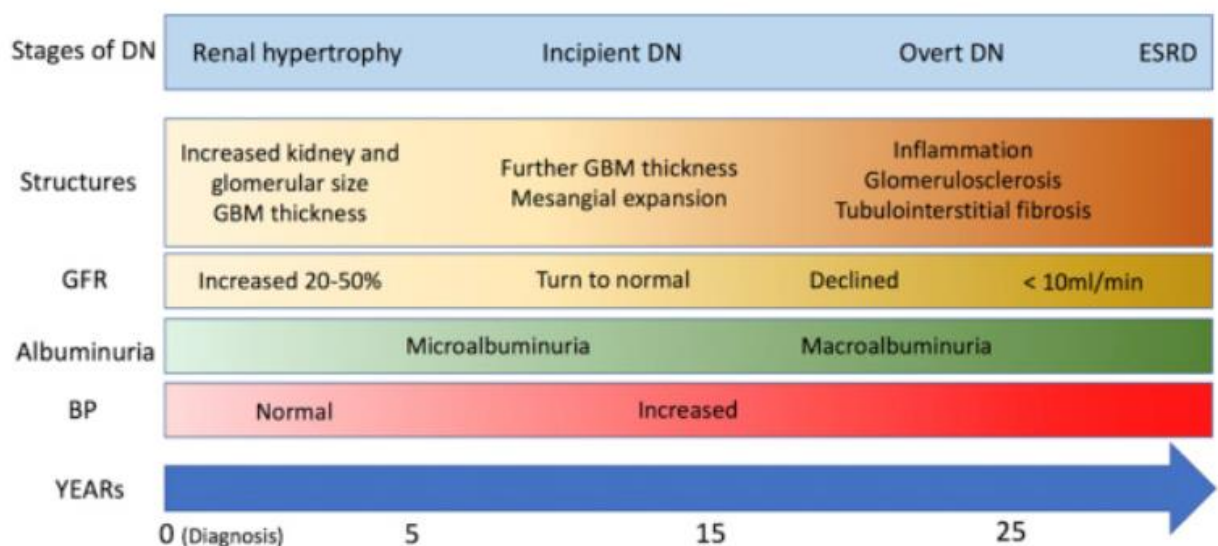


FIGURA 4: Alterações renais que ocorrem na DM tipo I. (Adaptado de LIN YC et al, 2018)
 DN, *diabetic nephropathy* (Nefropatia diabética); ESRD, *end-stage renal disease* (Doença renal terminal); GBM, *glomerular basement membrane* (Membrana basal glomerular); GFR, *glomerular filtration rate* (Taxa de filtração de glomerular); BP, *blood pressure* (Pressão sanguínea).

3. CURCUMINA

Devido aos efeitos secundários associados às opções terapêuticas atuais há uma procura crescente por medicamentos antidiabéticos que não provoquem os efeitos adversos dos medicamentos atuais (3). A curcumina tem demonstrado ter efeitos benéficos na DM sem induzir efeitos adversos significativos.

A curcumina, um composto fenólico, é o princípio ativo da especiaria açafrão, derivada da raiz da planta *Curcuma longa* (Figura 5) (11). O princípio ativo da raiz desta planta já se encontra descrito na medicina tradicional chinesa há milhares de anos como um tratamento para a DM e suas complicações (10).

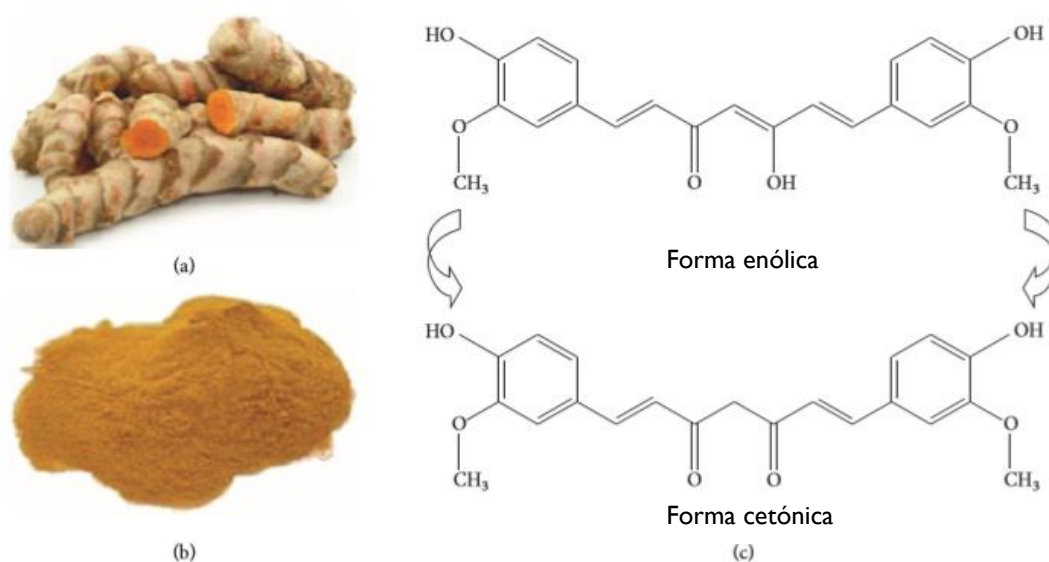


FIGURA 5: Raiz da curcuma, curcumina e respetiva estrutura química. (a) Raiz da curcuma; (b) Pó cristalizado de curcumina; (c) Formas enólica e cetónica da curcumina. A forma enólica é energeticamente mais estável na fase sólida e em solução. (Adaptado de ZHANG DW *et al*, 2013).

O princípio ativo do açafrão, a curcumina, possui várias funções biológicas e farmacológicas: atividade antioxidante, anti-inflamatória, antibacteriana, antiproliferativa, hepatoprotetora, cardioprotetora e neuroprotetora (11).

Os efeitos pleiotrópicos da curcumina dependem da sua capacidade de interagir e regular positiva ou negativamente múltiplos alvos moleculares (3). Desta forma a curcumina consegue atenuar os sinais característicos da DM e proteger da complicação mais comum, a ND (11). Devido a estas características muitos investigadores têm demonstrado interesse neste princípio ativo.

A curcumina através da supressão da transcrição de fatores pro-inflamatórios e ativação de vias de sinalização anti-inflamatórias consegue reverter a resistência à insulina, melhorar a função das células β e prevenir a morte das mesmas na DT2 e ainda é eficaz na redução da hiperglicemia e hiperlipidemia (3). Estes benefícios tornam a curcumina um princípio ativo promissor, uma vez que a hiperlipidemia e o acúmulo glomerular de lipoproteínas aterogênicas aceleram e agravam o dano renal estabelecido através da ativação do recetor do fator de crescimento epidérmico (*Epidermal growth factor receptor*, EPGR) das células mesangiais e estimulação da cascata de sinalização da proteína cinase ativada por mitogeno (*Mitogen-activated protein kinase*, MAPK) (3). O aumento da sensibilidade à insulina deve-se às propriedades anti-inflamatórias que a curcumina exibe, uma vez que esta tem a capacidade de inibir a atividade do fator nuclear NF-kB (*Nuclear factor kB*, NF-kB), um importante fator de transcrição pró-inflamatório, o que resulta na supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias, e conseqüentemente na redução da infiltração de macrófagos em tecidos renais (3).

Atualmente a curcumina tem sido extensivamente estudada tanto em modelos animais experimentais com DT 2 como em ensaios clínicos com doentes diabéticos tipo 2 com o objetivo de prevenir e tratar as suas complicações.

A curcumina apesar de ser um composto seguro, potencialmente ativo e relativamente barato tem uma fraca biodisponibilidade (11). A baixa biodisponibilidade de um composto no organismo pode ser causada por vários fatores: baixa atividade intrínseca, baixa absorção, alta taxa metabólica, inatividade dos produtos metabólicos, rápida eliminação do organismo (3).

A curcumina tem uma forte atividade intrínseca o que leva a concluir que possui eficácia como agente terapêutico, no entanto a sua baixa biodisponibilidade devida a uma combinação de metabolismo de primeira passagem eficiente, má absorção gastrointestinal, rápida eliminação e baixa solubilidade aquosa, é o principal obstáculo para o seu uso em contextos clínicos (3). Com o objetivo de aumentar a absorção e a biodisponibilidade sistémica têm sido desenvolvidos derivados da curcumina, análogos da curcumina e combinações de curcumina-veículo como por exemplo a piperina (3). Pensa-se que a presença do grupo metileno e da β -dicetona na estrutura da curcumina sejam os responsáveis pela má absorção, metabolismo rápido e instabilidade desta sob condições fisiológicas (3).

O órgão responsável pelo metabolismo da curcumina é o fígado, desta forma quando esta é absorvida é sujeita a conjugações, como sulfatação e glucuronidação, em vários locais (3). De forma a retardar o metabolismo da curcumina têm sido usados adjuvantes como

por exemplo a piperina, um forte inibidor da hidroxilação e glucuronidação de hidrocarbonetos arílicos hepáticos e intestinais (3). A coadministração de curcumina (500 mg/kg de peso corporal) com piperina (170 mg/kg de peso corporal) a ratos revelou que a biodisponibilidade e a semivida do primeiro aumentaram em aproximadamente 78% e 2,25 vezes, respectivamente (3).

Na tentativa de aumentar a estabilidade da curcumina, foi descoberto que a complexação desta com iões divalentes (Zn^{2+} , Cu^{2+} , Mg^{2+} e Se^{2+}) aumenta a sua estabilidade 20 vezes a pH 7,0 em comparação com a da curcumina isolada (3).

No sentido de melhorar o perfil farmacocinético da curcumina foram desenvolvidos vários derivados desta, entre eles o B06. A administração deste derivado na dose de 0,2mg/kg durante 6 semanas a ratos diabéticos tipo 2 demonstrou ser eficaz na melhoria da função renal e na prevenção da infiltração de macrófagos nos rins, uma vez que inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias através da repressão do NF- κ B (11).



FIGURA 6: Estrutura química do derivado B06. (Adaptado de ZHANG DW *et al*, 2013).

Vários derivados da curcumina foram concebidos, entre eles o C66 que é considerado renoprotetor e está associado com a inativação da MAPK e com a regulação negativa do sistema da enzima de conversão da angiotensina (ECA) / Ang II (11). Além disso, o composto C66, inibe a produção das interleucinas (IL) IL-1 β , IL-6, IL-12, da ciclooxigenase 2 (COX-2), a ativação do NF- κ B em macrófagos e ainda a expressão génica da inflamação renal (3).



FIGURA 7: Estrutura química do derivado C66. (Adaptado ZHANG DW *et al*, 2013).

Assim, são várias as vantagens que podem ser atribuídas aos derivados e análogos da curcumina: maior biodisponibilidade, aumento da permeabilidade celular, retardamento dos processos de transformação metabólica e maior retenção nos tecidos (3).

O sistema antioxidante intrínseco das células tem como função protegê-las de eventos oxidativos, ou seja, dos efeitos prejudiciais das ROS endógenas e exógenas (3).

O fator de transcrição NRF2 (*Nuclear factor erythroid-2 related factor 2*, NRF2) regula e coordena a indução de uma ampla gama de genes que codificam proteínas e enzimas antioxidantes, proteínas que são ativadas em resposta ao stresse, danos inflamatórios e oxidativos (11). Devido a ser um fator de transcrição sensível ao redox, o NRF2 tem um papel crucial nas lesões renais causadas por diversas patologias, incluindo a ND (11). O NRF2 tem a capacidade de controlar a expressão de enzimas de eliminação direta de ROS, como a glutathione peroxidase (*Glutathione peroxidase*, GPx).

Os efeitos renoprotetores da curcumina estão intimamente ligados com a sinalização induzida pelo NRF2. Um estudo de curta duração demonstra essa ligação: o modelo experimental utilizado foi um rato sujeito a uma dieta rica em gordura com o objetivo de induzir resistência à insulina por obesidade. Foi administrado curcumina (50 mg/kg) por via oral durante 15 dias. Foi verificado que a sinalização de NRF2 aumentou e os geradores de peróxidos lipídicos no músculo esquelético diminuíram, melhorando assim a sensibilidade à insulina (12).

Contudo a curcumina também regula negativamente vários fatores, como o NF-κB, biomarcadores inflamatórios, citocinas e proteínas cinases o que também comprova os efeitos benéficos deste composto natural (3).

A hiperglicemia ao ativar a via da PKC leva a uma série de consequências para o organismo, entre elas alterações endoteliais; a curcumina é capaz de melhorar estas disfunções através da inibição da PKC (3).

Os AGEs são os grandes responsáveis pelo desenvolvimento da ND. A curcumina é capaz de eliminar os efeitos destes compostos através de duas formas: 1) Indução do recetor I de AGE, que é o responsável pela desintoxicação e eliminação de AGEs, e supressão da expressão génica de RAGE em células estreladas hepáticas (3); 2) Supressão da expressão dos RAGE através da ativação do recetor gama ativado por proliferador de peroxissoma (*Peroxisome proliferator-activated receptor gamma* - PPARγ) (1). O PPARγ é um recetor nuclear que regula o metabolismo da glicose e é encontrado principalmente no tecido adiposo, cólon e macrófagos (1).

Sabe-se ainda que a curcumina interfere com a via dos polióis através da inibição de algumas das enzimas responsáveis pelo ciclo: inibe a atividade da aldose redutase o que

provoca a supressão do acumular de sorbitol intracelular, assim há diminuição da atividade da sorbitol desidrogenase, que catalisa a conversão de sorbitol em frutose sob condições de elevados níveis de glicose (3).

Do descrito a curcumina é capaz de interferir nas vias alternativas mais importantes da metabolização da glicose, o que previne o desenvolvimento das complicações causadas pela DM.

3.1. EVIDÊNCIAS EXPERIMENTAIS

A estreptozotocina (Streptozotocin, STZ) é uma glicosamina-nitrosureia comumente utilizada para induzir DT I em modelos animais. Este composto é captado pelas células β -pancreáticas que contêm transportadores de glicose GLUT-2.

Para testar experimentalmente os efeitos benéficos da curcumina sobre a função renal, um grupo de ratos foi sujeito a uma injeção intraperitoneal de STZ (65 mg/kg) com o objetivo de induzir DT I. Quatro semanas após a injeção de STZ, os ratos foram divididos em três grupos: ratos controlo administrados com veículo, solução de carboximetilcelulose, ratos diabéticos e ratos diabéticos tratados com curcumina (15 e 30 mg/kg). Durante 2 semanas, o grupo controlo e grupo de ratos diabéticos receberam carboximetilcelulose a 0,5% enquanto que ao grupo de ratos diabéticos tratados com curcumina foi administrada uma suspensão de curcumina (15 e 30 mg/kg/dia).

Posteriormente a função renal foi avaliada com base na creatinina, azoto ureico no sangue, clearance da creatinina e ureia e excreção de albumina na urina. O stresse oxidativo foi avaliado através do malonaldeído renal, pela glutathiona reduzida e pelas enzimas antioxidantes superóxido dismutase e catalase. Os ratos injetados com STZ mostraram os sintomas característicos da DM: aumento significativo da glicose no sangue, poliúria e diminuição do peso em comparação com os ratos controlo. Após 6 semanas, os ratos diabéticos exibiram disfunção renal evidenciada pela redução da clearance da creatinina e da ureia e proteinúria, juntamente com um aumento acentuado do stresse oxidativo, evidenciado pela peroxidação lipídica e atividade das principais enzimas antioxidantes. Contudo, nos ratos tratados continuamente com curcumina verificou-se uma atenuação da disfunção renal e do stresse oxidativo. Este estudo demonstra o possível mecanismo antioxidante responsável pela ação renoprotetora da curcumina (13).

Num outro estudo experimental com o objetivo de verificar a infiltração de macrófagos nos rins, o modelo animal utilizado foram: ratos macho Sprague-Dawley com 8 semanas de idade, aos quais foi induzida DT I também com uma injeção intraperitoneal de

STZ (55 mg/kg), ao fim de três semanas foram divididos em três grupos: controlo, diabéticos aos quais é administrado goma Arábica a 1% (veículo) e diabéticos tratados com curcumina a 100 mg/kg/dia durante oito semanas. A curcumina foi administrada por via oral durante 8 semanas, três semanas após a injeção de STZ. Após onze semanas da indução da DT I os ratos foram sacrificados e o rim isolado para avaliar a infiltração de macrófagos e a expressão de vários marcadores inflamatórios. No final da 11^a semana foram avaliados o peso corporal e a razão entre o peso do rim e o peso corporal; este último um marcador do desenvolvimento de ND. Estes fatores encontravam-se respetivamente reduzido e aumentado, nos ratos diabéticos. No entanto a razão entre o peso do rim e o peso corporal nos ratos diabéticos tratados com curcumina diminuiu significativamente e a perda de peso corporal foi menor. No entanto este efeito não foi significativo quando comparado com o de ratos diabéticos não tratados. Os ratos diabéticos também exibiram aumento da creatinina plasmática e diminuição da clearance da creatinina. Mais uma vez essas anormalidades encontravam-se significativamente diminuídas nos ratos tratados com curcumina. Tanto a glicose plasmática como a excreção de proteína na urina (24 horas) aumentaram progressivamente em ratos diabéticos, o que foi significativamente anulado pela administração de curcumina. No que diz respeito à infiltração de macrófagos, os rins dos ratos controlo não apresentavam nenhuma infiltração significativa de macrófagos; e os ratos diabéticos demonstraram infiltração proeminente de macrófagos no glomérulo; e os ratos diabéticos tratados com curcumina mostraram uma redução de cerca de 32% do influxo de macrófagos (14).

Neste estudo verificou-se igualmente que os ratos diabéticos tratados com curcumina revelaram uma diminuição do NF- κ B ativado de 2,08 vezes relativamente aos não tratados. Neste estudo experimental ainda foi avaliada a densidade das proteínas TNF- α (*Tumor necrosis factor alfa*) e IL-1 β renal o que revelou que estas estavam significativamente aumentadas nos ratos diabéticos em comparação com os ratos controlo. Contudo o tratamento com curcumina anulou significativamente esta diferença (14). Este estudo demonstra os possíveis efeitos anti-inflamatórios da curcumina, uma vez que esta diminuiu a infiltração de macrófagos nos rins e a produção renal de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β , juntamente com a inibição do NF- κ B e ainda reverteu a situação de proteinúria e da redução da clearance da creatinina (11).

Apesar de muitas das pesquisas serem feitas em modelos animais experimentais, atualmente existem ensaios clínicos a decorrer em doentes com DT2.

O seguinte estudo teve como objetivo determinar os efeitos da curcumina no TGF- β , na IL-8, no TNF- α e também na proteinúria em doentes com DT2 que já tinham desenvolvido ND. Todos os doentes selecionados tinham a patologia há mais de sete anos.

Neste estudo duplamente cego e controlado com placebo, foram selecionados 40 doentes com ND, os quais apresentavam função renal normal, pressão arterial controlada e proteinúria (>500 mg/dia). Os doentes foram divididos em dois grupos: grupo controlo, 20 doentes; grupo teste, 20 doentes. Este estudo teve a duração de dois meses. Cada doente do grupo teste tomou um cápsula juntamente com cada refeição, ou seja 3 cápsulas por dia, as quais continham 500 mg de açafrão dos quais 22,1 mg era curcumina, o princípio ativo. O grupo controlo recebeu igualmente três cápsulas por dia contendo amido.

Após dois meses verificou-se que a proteinúria e os níveis séricos de TGF- β e IL-8 do grupo teste diminuíram significativamente quando comparados com os valores pré açafrão. Não foram observados quaisquer efeitos adversos relacionados com a toma de curcumina durante o estudo.

Desta forma a curcumina pode ser administrada a diabéticos tipo 2 com ND como uma terapêutica adjuvante segura e a curto prazo tem a capacidade de atenuar a proteinúria, e os níveis séricos de TGF- β e da IL-8 (15).

Apesar de vários estudos demonstrarem que a curcumina possui efeitos benéficos na DM e nas suas complicações, assim como em outras patologias, esta ainda não foi aprovada para o tratamento de qualquer doença humana.

3.2. CURCUMINOIDES

Os curcuminoides são análogos sintetizados da curcumina e exibem atividades biológicas semelhantes a esta (10).

Em comparação com a curcumina, estes compostos sintetizados, os curcuminoides, possuem uma maior solubilidade aquosa e biodisponibilidade, devido às alterações na sua estrutura química (10).

Estes análogos da curcumina são capazes de reduzir significativamente o aumento dos níveis de glicose no sangue através da ativação do PPAR- γ .

Os curcuminoides demetoxi-curcumina (DMC) e o bis-demetoxi-curcumina (BDMC) são capazes de aumentar a síntese de glutathiona, um composto importante na gestão do stresse oxidativo da célula, e o NAD(P)H, igualmente importante uma vez que é cofator na síntese da glutathiona (10). Estes dois análogos ainda são capazes de induzir o heme oxigenase

I (HO-I), que possui propriedades antioxidantes e que é normalmente induzido em resposta a compostos que provocam stresse oxidativo (10).

Além disso, o BDMC é capaz de inativar a α -amilase pancreática humana, uma enzima que hidrolisa polissacarídeos originando oligossacarídeos de 6-7 unidades de glicose e posteriormente açúcares redutores (10).

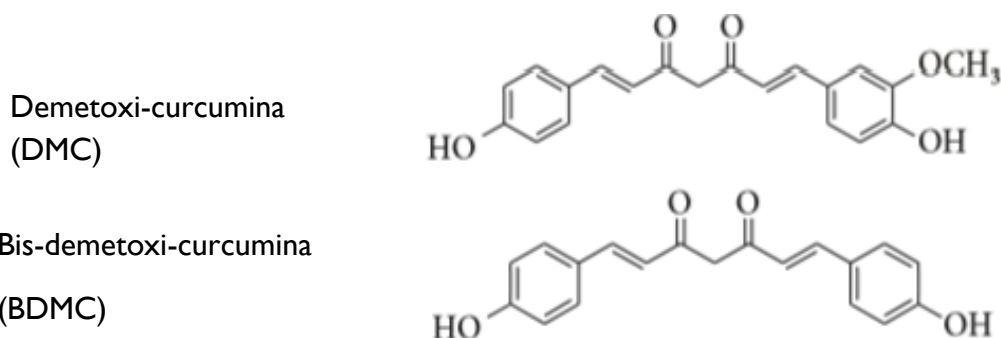


FIGURA 8: Estrutura química do DMC e BDMC. (Adaptado de Zhang DW *et al*, 2013).

Um análogo do BDMC, bis-1,7-(2-hidroxifenil)-hepta-1,6-dieno-3,5-diona, diminuí a hiperlipidemia em ratos STZ e nicotina, ou seja ratos com DT I (10). Um análogo de ocorrência natural do curcuminoide BDMC, o bis-*o*-hidroxicinamoilmetano, possui a capacidade de eliminar a produção de ROS e proteger as células β pancreáticas em condições de hiperglicemia (10).

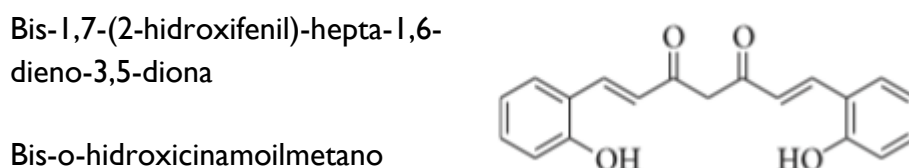


FIGURA 9: Estrutura química do bis-1,7-(2-hidroxifenil)-hepta-1,6-dieno-3,5-diona e bis-*o*-hidroxicinamoilmetano. (Adaptado de Zhang DW *et al*, 2013).

A tetrahydrocurcumina (THC) é capaz de normalizar os níveis de glicose no sangue de ratos STZ, aumentando a insulina plasmática, prevenindo a peroxidação lipídica e modulando os níveis de enzimas metabólicas hepáticas e enzimas antioxidantes no fígado, músculo e cérebro (10). Este curcuminoide ainda é capaz de normalizar algumas das disfunções renais, como os níveis alterados de creatinina (10).

Tetrahydrocurcumina
(THC)

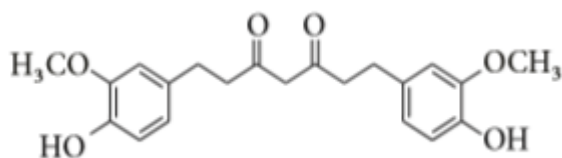


FIGURA 10: Estrutura química da THC. (Adaptado de Zhang DW *et al*, 2013).

O bis (curcumina) oxovanádio é capaz de restaurar a pressão arterial, diminuir os níveis de glicose no sangue e os lípidos séricos apresentando assim efeitos antidiabéticos e hipolipidêmicos, em ratos diabéticos STZ (16).

Bis (curcumina) oxovanádio

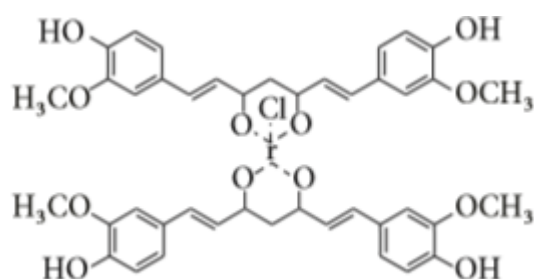


FIGURA 11: Estrutura química do bis (curcumina) oxovanádio. (Adaptado de Zhang DW *et al*, 2013).

Um dos principais objetivos das novas formulações de derivados de curcumina é aumentar a sua biodisponibilidade. Neste sentido foi desenvolvido o NCB-02 (10). Este derivado através de mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes provou ter um efeito favorável sobre a disfunção endotelial num ensaio clínico com diabéticos tipo 2 no qual a sua atividade foi comparada com a da atorvastatina. Contudo são necessários mais estudos para avaliar os potenciais efeitos a longo prazo do NCB-02 (17).

4. CONCLUSÃO

Com o número de diabéticos a aumentar a nível mundial, existe a necessidade de encontrar alternativas terapêuticas. A curcumina, um composto natural, revelou ter capacidade terapêutica e preventiva contra uma panóplia de doenças, incluindo a ND.

Devido às propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes da curcumina esta consegue tratar e retardar o desenvolvimento da ND mas também apresenta propriedades hipoglicemiantes e hipolipidémicas. Apesar destas vantagens, as suas aplicações são ainda limitadas a testes experimentais em modelos animais e a ensaios clínicos em diabéticos tipo 2 devido à sua baixa biodisponibilidade oral e solubilidade em água.

No sentido de melhorar a fraca solubilidade e biodisponibilidade da curcumina, têm sido desenvolvidos análogos, os curcuminoides, mas também novas formulações tais como nanopartículas, encapsulamento lipossomal, emulsões e comprimidos de liberação modificada (10).

Dada as vantagens da utilização da curcumina em animais experimentais são necessários estudos em humanos mais extensos e bem controlados de modo a demonstrar a sua eficácia, uma vez que este princípio ativo é bem tolerado e não apresenta toxicidade (3).

O princípio ativo do açafraão é um composto promissor tanto no tratamento da DM como no tratamento e prevenção de todas as complicações desenvolvidas ao longo do tempo.

Quando a curcumina possuir uma biodisponibilidade e solubilidade adequadas no organismo humano poderá ser a primeira escolha terapêutica face a múltiplos agentes terapêuticos nas mais variadas doenças, incluindo a DM.

5. BIBLIOGRAFIA

- (1) NABAVI SF, THIAGARAJAN R, RASTRELLI L, DAGLIA M, SOBARZO-SANCHEZ E, ALINEZHAD H, NABAVI SM - Curcumin: A Natural Product for Diabetes and its Complications - 2015 [Acedido a 25 de maio de 2018]
Disponível na internet: https://www.researchgate.net/publication/278789661_Curcumin_A_Natural_Product_for_Diabetes_and_its_Complications
- (2) American Diabetes Association - Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2010 [Acedido a 25 de maio de 2018]
Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2797383/>
- (3) SOETIKNO V, SUZUKI K, VEERAVEEDUL PT, ARUMUGAM S, LAKSHMANAN AP, SONE H, WATANABE K. - Molecular understanding of curcumin in diabetic nephropathy – Japan 2013 [Acedido a 29 de maio de 2018]
Disponível na internet: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S135964461300127X>
- (4) BROWNLEE, M - Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications - Departments of Medicine and Pathology, and Diabetes Research and Training Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York: 2001 [Acedido a 29 de maio de 2018]
Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742414>
- (5) SOETIKNO, V. AROZAL, W. LOUISA, M. SETIABUDY, R. - New Insight into the Molecular Drug Target of Diabetic Nephropathy – Indonesia: University of Indonesia: Anil K. Agarwal, 2014 [Acedido a 25 de maio de 2018]
Disponível na internet: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2014/968681/>
- (6) Neugarten J, Golestaneh L - Gender and the Prevalence and Progression of Renal Disease - National Kidney Foundation, 2013 [Acedido a 01 de junho de 2018] Disponível na internet: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1548559513000761>
- (7) ZHOU, X. WANG, B. ZHU, L. HAO, S. - A novel improved therapy strategy for diabetic nephropathy - China: University Chongqing, 2012 [Acedido a 24 de maio de 2018]
Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3399706/>

- (8) LIN YC, CHANG YH, YANG SY, WU KD, CHU TS - Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease – Taiwan 2018 [Acedido a 20 de junho de 2018] Disponível na internet: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664617308033?via%3Dihub>
- (9) YANG S, LIU M, CHEN Y, MA C, LIU L, ZHAO B, WANG Y, LI X, ZHU Y, GAO X, KONG D, DUAN Y, HAN J. - NaoXinTong Capsules inhibit the development of diabetic nephropathy in db/db mice – 2018 [Acedido a 19 de junho de 2018] Disponível na internet: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-26746-1>
- (10) ZHANG DW, FU M , GAO SH, and LIU JL. - Curcumin and Diabetes: A Systematic Review - Marco Leont, 2013 [Acedido a 29 de maio de 2018] Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24348712>
- (11) CHOI BH, KANG KS, KWAK MK. - Effect of Redox Modulating NRF2 Activators on Chronic Kidney Disease – Korea: 2014 [Acedido a 29 de maio de 2018] Disponível na internet: <http://www.mdpi.com/1420-3049/19/8/12727/htm#B191-molecules-19-12727>
- (12) HE HJ, WANG GY, GAO Y, LING WH, YU ZW, JIN TR - Curcumin attenuates Nrf2 signaling defect, oxidative stress in muscle and glucose intolerance in high fat diet-fed mice - China, 2012 [Acedido a 19 de junho de 2018] Disponível na internet: <https://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v3/i5/94.htm>
- (13) SHARMA SI, KULKARNI SK, CHOPRA K. - Curcumin, the active principle of turmeric (*Curcuma longa*), ameliorates diabetic nephropathy in rats – India: University Institute of Pharmaceutical Sciences, 2006 [Acedido a 19 de junho de 2018] Disponível na internet: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1440-1681.2006.04468.x>
- (14) SOETIKNO V, SARI FR, VEERAVEEDU TP, THANDAVARAYAN RA, HARIMA M, SUKUMARAN V, LAKSHMANAN AP, SUZUKI K, KAWACHI H, WATANABE K - Curcumin ameliorates macrophage infiltration by inhibiting NF- κ B activation and proinflammatory cytokines in streptozotocin induced-diabetic nephropathy – Japan, 2011 [Acedido a 20 de junho de 2018] Disponível na internet: <https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-7075-8-35>

(15) KHAJEHDEHI PI, PAKFETRAT M, JAVIDNIA K, AZAD F, MALEKMAKAN L, NASAB MH, DEHGHANZADEH G - Oral supplementation of turmeric attenuates proteinuria, transforming growth factor- β and interleukin-8 levels in patients with overt type 2 diabetic nephropathy: a randomized, double-blind and placebo-controlled study – Iran: Shiraz University of Medical Sciences, 2011 [Acedido a 20 de junho de 2018] Disponível na internet: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365599.2011.585622?scroll=top&needAccess=true>

(16) MAJITHIYA J. B., BALARAMAN R., GIRIDHAR R., YADAV M. R., - “Effect of bis[curcumino] oxovanadium complex on nondiabetic and streptozotocin-induced diabetic rats,” - Journal of Trace Elements in Medicine and Biology Volume 18, Issue 3, 18 May 2005, Pages 211-217 - India: M.S. University of Baroda, 2005 [Acedido a 30 de maio de 2018] Disponível na internet: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X05000040>

(17) USHARANI P, MATEEN AA, NAIDU MU, RAJU YS, CHANDRA N - Effect of NCB-02, atorvastatin and placebo on endothelial function, oxidative stress and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, parallel-group, placebo-controlled, 8-week study – Índia: Nizam's Institute of Medical Sciences, 2008 [Acedido a 21 de junho de 2018] Disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18588355>

(18) NATHAN DM, BUSE JB, DAVIDSON MB, FERRANNINI E, HOLMAN RR, SHERWIN R, ZINMAN B - Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy – American Diabetes Association, 2008 [Acedido a 02 de junho de 2018] Disponível na internet: <http://care.diabetesjournals.org/content/32/1/193>

(19) INDIAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM – Endocrine Society of India, 2015 [Acedido a 04 de julho de 2018] Disponível na Internet: http://www.ijem.in/viewimage.asp?img=IndianJEndocrMetab_2015_19_1_39_146863_f4.jpg

ANEXOS

Anexo I.

Caderno do estagiário

Distribuição

O Estagiário deve desenvolver e registrar:

I. Atividades

Assinalaras atividades desenvolvidas		Observações
Conhecer a organização geral da unidade: circuitos de Internamento e Ambulatório.	X	
Conhecer a legislação vigente e os procedimentos da unidade: medicamentos especiais, cedências em ambulatório, etc.	X	
Conhecer e participar ativamente na cedência de medicamentos especiais.	X	
Conhecer e trabalhar autonomamente no sistema informático para validar, ceder medicação, atender pedidos.	X	
Conhecer e participar na utilização dos sistemas automáticos de distribuição: consis, pyxis, fds, kardex ou megadosis.	X	
Participar na revisão de stock de armazém e seus prazos de validade: quer na farmácia, quer em enfermarias. Verificando quantidades e correta arrumação.	X	
Conhecer a medicação dos carros de urgência, e de alto risco.	X	
Interpretar e validar as prescrições médicas, relacionando-as com as patologias.	X	
Conhecer a medicação cedida em ambulatório e normas vigentes para a sua cedência.	X	
Preparar de forma tutelada medicação programada para doentes de ambulatório e hospital de dia.	X	
Preparar sob tutela o preenchimento de informação de boletim extra-formulário.	X	

I. Registos – (3 medicamentos no mínimo)

AVALIAÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS

Medicamento	Fingolimod 0.5 mg	Valganciclovir 450 mg	Clotrimazol 10 mg/g
Grupo farmacoterapêutico	Imunomoduladores	Anti-víricos	Antifúngico
Apresentação / Estabilidade / Cuidados a ter	<p>Cápsulas / Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade / Visto o Fingolimod diminuir a frequência cardíaca, antes da primeira dose, os médicos devem verificar a pressão arterial, a frequência cardíaca e a função cardíaca do doente através de um eletrocardiograma (ECG, que consiste num teste de medição da atividade elétrica do coração). Após a primeira dose, a pressão arterial e a frequência cardíaca do doente devem ser verificadas de hora a hora durante seis horas. O mesmo acompanhamento requerido para a primeira dose será, por vezes, necessário quando o tratamento é reiniciado após uma interrupção.</p>	<p>Comprimidos revestidos por película / Prazo de validade: 3 anos / Valganciclovir deve ser administrado com alimentos; Os comprimidos não devem ser partidos nem esmagados uma vez que Valganciclovir é potencialmente teratogénico e carcinogénico para o Homem, o manuseamento destes deve ser realizado com cuidado. A terapêutica não deve ser iniciada se contagem absoluta de neutrófilos for inferior a 500 células/ml, ou se a contagem de plaquetas for inferior a 25000/ml ou se o valor de hemoglobina for inferior a 8 g/dl.</p>	<p>Creme / Prazo de Validade: 3 anos (Após abertura: 6 meses) / Visto que Este medicamento contém álcool cetosteárilico pode causar reações cutâneas locais (por exemplo, dermatite de contacto) sendo necessário estar atento a esta situação.</p>

<p>Indicações aprovadas</p>	<p>Fingolimod é indicado como terapêutica única de modificação da doença na esclerose múltipla com exacerbação-remissão muito ativa.</p>	<p>- Valganciclovir está indicado no tratamento de indução e de manutenção de retinite causada por citomegalovírus (CMV), em doentes adultos com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).</p> <p>- Valganciclovir está indicado na prevenção da doença causada por CMV, em adultos e crianças (desde o nascimento até aos 18 anos) CMV-negativo submetidos a transplante de órgão sólido proveniente de dador CMV-positivo.</p>	<p>Infeções fúngicas da pele causadas por dermatófitos nomeadamente as <u>micoses interdigitais</u>, nas mãos e nos pés (p. ex: tinea manuum, tinea pedum conhecido por “pé de atleta”), <u>pitíriase versicolor</u> (manchas mais ou menos redondas, com hipopigmentação ou hiperpigmentação, mais frequentemente no peito ou nas costas, podendo escamar ligeiramente) e <u>dermatite das fraldas</u>.</p>
<p>Pauta posológica (Adultos)</p>	<p>Cápsula de 0,5 mg tomada, por via oral, uma vez por dia (Pode ser tomado com ou sem alimentos)</p>	<p><u>Tratamento de indução da retinite causada por CMV: 900 mg de valganciclovir (2 comp de 450 mg) 2x/dia, durante 21 dias e, sempre que possível administrada com alimentos.</u></p> <p><u>Tratamento de manutenção na retinite causada por CMV: 900 mg de valganciclovir (2 comp de 450 mg)</u></p>	<p>Para tratar uma área correspondente à da palma da mão, é geralmente suficiente uma tira de creme (½ cm de comprimento) aplicada 2 - 3 vezes por dia.</p> <p><u>Tratamento da dermatite das fraldas:</u> aplicação do creme na</p>

		<p>1x/dia e, sempre que possível, administrada com alimentos.</p> <p><u>Prevenção da doença causada por CMV após o transplante de órgãos sólidos:</u></p> <p>- Doentes submetidos a transplante de rim: 900 mg (2 comp de 450 mg) 1x/dia, com início nos primeiros 10 dias após a transplantação e continuando até 100 dias pós-transplante. A profilaxia pode ser continuada até 200 dias pós-transplante.</p> <p>- Doentes submetidos a outro transplante de órgão que não o rim: 900 mg (2 comp de 450 mg) 1x/dia, com início da terapêutica nos primeiros 10 dias após o transplante e até 100 dias pós-transplante.</p>	<p>zona a tratar, em camada fina, 2 a 3 vezes ao dia durante 1 semana;</p> <p><u>Tratamento de micoses interdigitais:</u> aplicação do creme na zona a tratar, em camada fina, durante 3 - 4 semanas;</p> <p><u>Tratamento da Pitiríase versicolor:</u> aplicação do creme na zona a tratar, em camada fina, durante 1 - 3 semanas.</p>
<p>Condições especiais de monitorização do seu uso</p>	<p>Função hepática: Como este medicamento pode causar resultados alterados nos testes da função hepática, o doente deve efetuar uma análise ao sangue antes de iniciar o tratamento e nos meses 1, 3, 6, 9 e 12 após o</p>	<p>Análise hematológica: Avaliação do hemograma completo e contagem de plaquetas uma vez que existe probabilidade da ocorrência de leucopenia, neutropenia, anemia,</p>	<p>Gravidez e Amamentação:</p> <p>Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de clotrimazol durante o primeiro trimestre da gravidez.</p>

<p>Reações adversas mais frequentes</p>	<p>início do tratamento e, depois, periodicamente.</p> <p>Gravidez: Antes de iniciar o tratamento, no caso de doentes do género feminino, é necessário a realização de um teste de gravidez, o qual tem de ser negativo para iniciar o tratamento.</p> <p>Pele: Verificar o aparecimento de nódulos na pele (por ex. nódulos brilhantes e translúcidos), manchas ou feridas abertas que não cicatrizam ao fim de algumas semanas uma vez que podem ser sinais de um tipo de cancro de pele chamado de carcinoma basocelular (CBC).</p> <p>Sintomas visuais: Ter em atenção qualquer tipo de alteração visual uma vez que este medicamento pode causar inchaço na parte posterior do olho (edema macular).</p>	<p>trombocitopenia, pancitopenia, depressão da medula óssea e anemia aplásica.</p> <p>Gravidez: Como o Valganciclovir é teratogénico e carcinogénico no ser humano, é necessário monitorizar um condição de gravidez uma vez que existem potenciais riscos para o feto. Se estiver no período de amamentação, esta deve ser descontinuada.</p> <p>Função renal: Em doentes com função renal insuficiente, são necessários ajustes de dose de acordo com os valores da depuração da creatinina.</p>	<p>Como ocorre excreção de clotrimazol e os seu metabolitos no leite, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento.</p>
	<p>As reações adversas mais frequentes são infecções de tipo gripal, sinusite (inflamação dos seios nasais), dores de cabeça, tosse, diarreia, dores nas costas e aumento dos níveis de algumas enzimas do fígado.</p>	<p>As reações adversas mais frequentes, são neutropenia, anemia e diarreia.</p>	<p>As reações adversas mais frequentes são reação alérgica (síncope, hipotensão, dispneia, urticária), bolhas, desconforto /dor, edema, eritema, irritação, descamação/esfoliação, prurido,</p>

			erupção cutânea, ardor /queimadura.
<p>Interações mais frequentes</p>	<p>Terapêuticas imunomoduladoras, imunossupressoras e antineoplásicas não devem ser administradas conjuntamente devido ao risco de efeitos aditivos no sistema imunitário; - Vacinação pode ser menos eficaz até dois meses após o tratamento com Fingolimod;</p> <p>Fingolimod / beta-bloqueadores, antiarrítmicos de classe Ia e III, bloqueadores dos canais de cálcio (tais como verapamil ou diltiazem), ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos ou pilocarpina: Potenciais efeitos aditivos na frequência cardíaca;</p> <p>Fingolimod / Cetoconazol: Aumento de 1,7 vezes da exposição de fingolimod e fosfato de fingolimod (AUC) por inibição do CYP4F2. Deverá ser tomada</p>	<p>Impipenem-cilastatina / Valganciclovir : Convulsões, estes fármacos não devem ser usados concomitantemente (a não ser que os potenciais benefícios ultrapassem os riscos potenciais);</p> <p>Probenecida / Valganciclovir: Redução estatisticamente significativa da depuração renal do ganciclovir (20%), conduzindo a um aumento estatisticamente significativo da exposição (40%).</p> <p>Trimetoprim / Valganciclovir: Existe potencial para aumento da toxicidade, uma vez que os dois fármacos são mielodepressores.</p> <p>Micofenolato de Mofetil / Valganciclovir: Potencial para causar neutropenia e</p>	<p>Não se conhecem.</p>

	<p>precaução com substâncias que podem inibir o CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, alguns macrólidos tais como claritromicina ou telitromicina).</p> <p>Fingolimod / Carbamazepina 600 mg (2x/dia estacionário e uma dose única de fingolimod 2 mg):</p> <p>Redução da AUC de fingolimod e o seu metabolito em aproximadamente 40%.</p> <p>Indutores potentes da enzima –Fingolimod / CYP3A4 (rifampicina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz e Erva de S. João): redução da AUC do fingolimod e do seu metabolito.</p>	<p>leucopenia (monotorização relativa á toxicidade aditiva).</p> <p>Zidovudina / Valganciclovir:</p> <p>Observação de um ligeiro aumento (17%), mas estatisticamente significativo, da AUC da zidovudina.</p> <p>Didanosina / Valganciclovir:</p> <p>Aumento das concentrações plasmáticas de didanosina quando administrada com o ganciclovir.</p>	
<p>Informação pertinente a dar ao doente de ambulatório ou ao prof. de saúde</p>	<p>Informação a dar ao doente: Informar que este medicamento não está recomendado em doentes com algumas patologias cardíacas específicas ou em doentes que estejam ao mesmo tempo a tomar substâncias que diminuem a frequência cardíaca - Se o doente estiver a fazer algum medicamento deste tipo deve informar o seu médico.</p>	<p>Informação a dar ao doente:</p> <p>Informar que deve evitar o contacto direto dos comprimidos partidos ou esmagados com a pele e as membranas mucosas uma vez que o Valganciclovir é considerado potencialmente teratogénico e carcinogénico.</p> <p>Aconselhar mulheres em idade fértil a</p>	<p>Informação a dar ao doente:</p> <p>Se estiver no primeiro trimestre de gravidez não deve utilizar clotrimazol.</p> <p>Se estiver no período de amamentação deve interrompe-lo.</p>

	<p>Informar o doente que durante o tratamento, poderá desenvolver mais facilmente infeções, se achar que tem uma infeção (febre, sintomas gripais, ou dor de cabeça acompanhada de rigidez no pescoço, sensibilidade à luz, náuseas e/ou confusão (possíveis sintomas de meningite), durante o tratamento ou até 2 meses após a sua interrupção, deve informar imediatamente o seu médico.</p>	<p>usar contraceção eficaz durante o tratamento. E aconselhar os homens a usar um método de contraceção do tipo barreira durante o tratamento e, pelo menos, até 90 dias depois do tratamento, a não ser que tenha a certeza absoluta que a sua parceira não está em risco de engravidar.</p>	
<p>Tipo de distribuição a que está sujeito</p>	<p>Distribuição em dose unitária / Distribuição em regime de ambulatorio</p>	<p>Distribuição em dose unitária / Distribuição em regime de ambulatorio</p>	<p>Distribuição em dose unitária</p>

2. Questões Práticas da Distribuição

Responda de forma sucinta e direta a cada uma das questões.

Grupo Farmacoterapêutico	Anti-retrovirais	Analgésicos e Antipiréticos	Anti-vitamínicos K
Quantos medicamentos fazem parte deste grupo no teu hospital? Cita alguns princípios ativos.	<p>Abacavir;</p> <p>Abacavir+Lamivudina;</p> <p>Abacavir+Lamivudina+Zidovudina;</p> <p>Atazanavir;</p> <p>Darunavir;</p> <p>Dolutegravir;</p> <p>Dolutegravir+Abacavir+Lamivudina;</p> <p>Efavirenz; Efavirenz+Emtricitabina+Tenofovir;</p> <p>Elvitegravir+Cobicistate+Emtricitabina+Tenofovir;</p> <p>Tenofovir;</p> <p>Emtricitabina;</p> <p>Emtricitabina+Rilpivirina+Tenofovir;</p> <p>Emtricitabina + Tenofovir;</p> <p>Etravirina;</p> <p>Fosamprenavir ;</p> <p>Indinavir;</p> <p>Lamivudina;</p> <p>Lamivudina + Zidovudina;</p>	<p>Acetilsalicilato de lisina;</p> <p>Cetorolac;</p> <p>Clonixina;</p> <p>Metamizol magnésico;</p> <p>Paracetamol;</p>	<p>Varfarina;</p> <p>Acenocumarol.</p>

	<p>Lopinavir + Ritonavir ; Maraviroc; Nevirapina; Raltegravir; Rilpivirina; Ritonavir; Saquinavir; Zidovudina;</p>		
Qual a principal indicação para que é usado no teu hospital?	<p>Tratamento de adultos e crianças infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus que causa a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).</p>	Alívio de dor intensa e situações febris.	Tratamento e profilaxia de doenças tromboembólicas.
Alguns dos medicamentos do grupo estão sujeitos a medidas de maior controlo ou restrição? Quais? E o que propõe essa medida?	<p>Determinados antirretrovirais têm autorização para cedência gratuita em regime de ambulatório.</p> <p>Os antirretrovirais mais recentes estão sujeitos a uma autorização clínica para poderem ser cedidos.</p>	<p>Paracetamol: Monotorização da utilização em doentes com problemas a nível hepático e renal.</p>	<p>Varfarina: Monotorização do tempo de protrombina, estabelecida com o ratio normalizado internacional (INR). O valor alvo de INR encontra-se habitualmente entre 2 e 3, salvo exceções.</p>
Quais os medicamentos mais usados do grupo?	Os medicamentos mais utilizados são os que se encontram em associações duplas ou triplas.	Paracetamol	Varfarina

<p>Para esse medicamento mais usado, para quem é que maioritariamente é dispensado?</p> <p>Relativamente a esse medicamento sabes qual o principal efeito adverso? E interação maior? Durante o estágio observas-te alguma?</p>	<p>Doentes com o vírus da imunodeficiência humana (VIH).</p> <p>De uma maneira geral os efeitos adversos mais frequentes são: náuseas, insónia, tonturas e cefaleia.</p>	<p>Doentes em pós cirurgia; Doentes com neoplasias;</p> <p>Efeito adverso: náuseas e vômitos; Não</p>	<p>Doentes em risco de tromboembolismo.</p> <p>Efeito adverso: hemorragia (pode afectar qualquer órgão, com a conseqüente formação de hematomas ou desenvolvimento de anemia)</p>
<p>Qual a alternativa a esse medicamento?</p>	<p>Para alterar um antirretroviral é necessário ter em conta determinados parâmetros, como:</p> <p>Ineficácia; Toxicidade; Interações com medicamentos previamente instituídos; Aderência á terapêutica.</p>	<p>Metamizol magnésico</p>	<p>Acenocumarol</p>
<p>Outras observações</p>			

Farmacotécnica

O Estagiário deve desenvolver e registar:

I. Atividades

Assinalaras atividades desenvolvidas		Observações
Conhecer a organização da unidade de farmacotécnica.	X	
Conhecer a legislação vigente e os procedimentos da unidade.	x	
Conhecer as fontes de informação mais importantes para as formulações aí realizadas.		
Realizar a receção de matérias-primas e material de acondicionamento.		
Participar na gestão de stocks de medicamentos da unidade.		
Interpretar as diferentes prescrições de fórmulas magistrais ou oficinais (realizar cálculos se necessário, conhecer abreviaturas, etc)	X	
Elaborar de forma tutelada fórmulas magistrais e seu respetivo controlo- consultar, interpretar e utilizar fichas de preparação (<i>modus operandi</i>)		
Etiquetar adequadamente os medicamentos elaborados: estabelecer caducidade, enumerar os dados mínimos obrigatórios de um rótulo.	X	
Conhecer e executar as normas de assepsia no que diz respeito à lavagem e vestuário adequado para cada unidade.	X	
Conhecer e verificar as normas de higienização das diferentes áreas de laboração.	X	
Conhecer e avaliar as necessidades nutricionais de cada doente com bolsa.	X	
Conhecer e validar os pontos fulcrais dos ciclos de quimioterapia.	X	
Participar ativamente na cedência aos doentes de ambulatório em quimioterapia.	x	
Conhecer os critérios de reembalagem em dose individual diária e fracionamento de formas sólidas.	X	
Conhecer técnicas e precauções na manipulação de citotóxicos, incluindo manipulação, derrame e extravasamentos.	X	

AVALIAÇÃO DA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS UMIIV

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Mecanismo de ação	Componentes	Lote	Técnica de controle	Conservação e Validade
Anfotericina B Lipossômica B	Dose: 0,20 mg/ml a 2,00 mg/ml, para doses superiores a 5 mg/kg/dia, recomenda-se a perfusão intravenosa durante um período de 2 horas. Via de administração: Via intravenosa (Perfusão IV durante um período de 30- 60 minutos).	-Tratamento de micoses sistêmicas graves; -Tratamento empírico de micoses em doentes com febre e neutropenia grave, em resultado de patologias hematológicas malignas ou devido à administração de fármacos citotóxicos ou imunossuppressores; -Terapêutica primária da leishmaniose visceral em	A anfotericina B atua por ligação aos esteróis presentes na membrana celular do fungo, o que leva à alteração da permeabilidade deste, permitindo deste modo a perda para o exterior de pequenas moléculas.	-Anfotericina B lipossômica; -Fosfatidilcolina de soja hidrogenada; -Colesterol; -Distearoilfosfatidilglicerol; -Alfa-tocoferol; -Sacarose; -Succinato dissódico hexahidratado; -Hidróxido de sódio; -Ácido clorídrico.		Verificação das características organolépticas.	O concentrado do produto reconstituído pode ser conservado até 24 horas a 2-8°C, após reconstituição com água. Quando diluído com dextrose a 5%, 10% ou 20%, a anfotericina lipossômica B deve ser administrada o mais rapidamente possível. Não conservar acima de 25°C. Frasco fechado: 4 anos

		doentes imunocompetentes, quer sejam crianças ou adultos.					
<p>Infliximab</p>	<p>Artrite Reumatoide: (adultos): 3mg/kg administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido por doses adicionais de 3mg/kg administradas 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e, em seguida, a intervalos de 8 semanas;</p> <p>Doença de Crohn (adultos): 5mg/kg administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido de doses adicionais de 5 mg/kg, administradas por perfusão às 2 e 6 semanas</p>	<p>-Artrite reumatóide (Infliximab tem de ser administrado concomitantement e com metotrexato);</p> <p>- Doença de Crohn em adultos e crianças;</p> <p>- Colite ulcerosa em adultos e crianças;</p> <p>- Espondilite anquilosante;</p> <p>- Artrite psoriática;</p> <p>-Psoríase;</p>	<p>Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico homem-murino que se liga com uma elevada afinidade tanto à forma solúvel como transmembranar do TNFα, mas não à infotoxina α (TNFβ).</p>	<p>-Infliximab; -Sacarose; -Polissorbato 80; -Fosfato monossódico; -Fosfato dissódico;</p>	<p>HAM9 I0110 4</p>	<p>Verificação das características organolépticas.</p>	<p>Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Antes da reconstituição: 3 anos a 2°C – 8°C. Infliximab pode ser armazenado até um máximo de 25°C durante um período único até 6 meses, mas não excedendo o prazo de validade original. Após a remoção do frigorífico, não pode voltar a ser armazenado no frigorífico.</p>

	<p>após a primeira perfusão; Colite ulcerosa(adultos): 5mg/kg administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido por doses adicionais de 5 mg/kg, administradas por perfusão, 2 e 6 semanas após a primeira perfusão, e em seguida, a intervalos de 8 semanas.</p> <p>Espondilite anquilosante (adultos): 5mg/kg administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido por doses adicionais de 5 mg/kg, administradas por perfusão, 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e, em seguida, a intervalos de 6 a 8 semanas.</p> <p>Artrite psoriática</p>					<p>Após reconstituição: A estabilidade química e física da solução reconstituída foi demonstrada durante 24 horas a 25°C. De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado o mais cedo possível, mas no espaço de 3 horas após a reconstituição e diluição.</p>
--	--	--	--	--	--	---

	<p>(adultos): 5mg/kg administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido por doses adicionais de 5 mg/kg, administradas por perfusão, 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e, em seguida, a intervalos de 8 semanas.</p> <p>Psoríase(adultos): 5mg/kg administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido por doses adicionais de 5 mg/kg, administradas por perfusão, 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e, em seguida, a intervalos de 8 semanas.</p> <p>Via de administração: Via intravenosa</p>						
--	--	--	--	--	--	--	--

<p>Micafungina</p>	<p>Administração 1x/dia, na forma de perfusão com a duração de cerca de 1 hora. A dose depende do motivo por que está a ser utilizado, do peso do doente e da resposta ao tratamento. Tratamento para a candidíase invasiva: período mínimo de duas semanas e durante uma semana após o desaparecimento dos sintomas e sinais de fungos. Tratamento para a candidíase esofágica: período mínimo de uma semana após o desaparecimento dos sintomas. Prevenção da infecção por <i>Candida</i>, o tratamento deve continuar durante uma</p>	<p>- Tratamento da candidíase invasiva; - Prevenção de infecções por <i>Candida</i> em doentes submetidos a transplante de medula óssea ou em doentes nos quais se preveja neutropenia durante 10 ou mais dias. - Tratamento de candidíase no esófago em doentes com mais de 16 anos de idade para os quais o tratamento intravenoso seja adequado.</p>	<p>A micafungina interfere com a produção de um componente essencial da parede celular do fungo, denominado 1,3-β-D-glucano. As células fúngicas tratadas com a micafungina têm paredes celulares incompletas ou com defeito, o que as torna frágeis e incapazes de crescer.</p>	<p>- Micafungina; - Lactose mono-hidratada; - Ácido cítrico anidro; - Hidróxido de sódio</p>	<p>02496 009</p>	<p>Verificação das características organolépticas</p>	<p>A estabilidade química e física foi comprovada para até 48 horas, a 25°C, quando reconstituído com cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) de solução para perfusão ou glucose a 50 mg/ml (5%) de solução para perfusão. - Solução diluída para perfusão: A estabilidade química e física foi comprovada para 96 horas, a 25°C, quando protegida da luz e quando diluída com cloreto de sódio a 9 mg/ml</p>
---------------------------	--	---	--	--	----------------------	---	--

	<p>semana após a recuperação nas contagens de glóbulos brancos.</p> <p>Via de administração: Via intravenosa</p>						<p>(0,9%) de solução para perfusão ou glucose a 50 mg/ml (5%) de solução para perfusão.</p> <p>Frasco para injetáveis selado: 3 anos.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

AVALIAÇÃO DA PREPARAÇÃO DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA - UPC

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Mecanismo de ação	Componentes	Lote	Técnica de controlo	Conservação e Validade
Docetaxel	Cancro das células não pequenas do pulmão: administração de 75 mg/m ² de docetaxel;	-Cancro das células não pequenas do pulmão;	O docetaxel é um agente antineoplásico que promove a agregação da tubulina em microtúbulos estáveis e inibe a sua dissociação, resultando numa diminuição marcada da tubulina livre. A ligação do docetaxel aos microtúbulos não altera o número de protofilamentos.	-Ácido cítrico anidro;	1168	Verificação das características organolepticas	Conservar a temperatura inferior a 25°C. Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.
	Cancro da mama: (1 ^a linha) 75 mg/m ² Cancro da próstata: 75 mg/m ² ; Adenocarcinoma gástrico: 75 mg/m ² numa perfusão de 1 hora; Cancro da cabeça e pescoço: 75 mg/m ² numa perfusão de 1 hora,	-Cancro da mama; -Cancro da próstata; -Adenocarcinoma gástrico; -Cancro da cabeça e pescoço;	-Ácido cítrico anidro; -Etanol anidro Macrogl 300; -Polissorbato 80;		0409 0		

<p>Etopósido</p>	<p>A dose recomendada de etopósido é 60-120 mg/m² IV por dia durante 5 dias consecutivos, como o etopósido causa mielossupressão, o ciclo de tratamento não deverá ser repetido em intervalos inferiores a 10-20 dias.</p>	<p>-Carcinoma testicular não resistente em combinação com outros agentes quimioterapêuticos; -Cancro das células pequenas do pulmão em combinação com outros agentes quimioterapêuticos -Leucemia monocítica aguda (LMA M5) e leucemia mielomonocítica aguda (LMA M4) após falha na quimioterapia de indução (em combinação com outros agentes quimioterapêuticos)</p>	<p>A ação principal ocorre durante a fase G2 do ciclo celular. Ocorrem duas reações dependentes da dose: em concentrações elevadas (> 10 µg/ml), pode ser observada a lise de células que entram em mitose; em concentrações baixas (0,3-10 µg/ml), as células são impedidas de entrarem na prófase. O principal efeito macromolecular é a inibição da síntese de ADN.</p>	<p>-Etopósido; -Ácido cítrico anidro; -Álcool benzílico; -Polissorbato 80; -Macrogol 300; -Etanol anidro;</p>	<p>1168 0419 5</p>	<p>Verificação das características organolepticas.</p>	<p>Após diluição a estabilidade química e física em condições de utilização da solução, diluída até uma concentração de 0,2 mg/ml e 0,4 mg/ml, foi demonstrada em solução injetável de cloreto de sódio (0,9% p/v) e de dextrose (5% p/v) até 96 horas e 48 horas à temperatura de 20° - 25°C, respetivamente. Não conservar o produto diluído no frigorífico (2-8°C), pois pode causar precipitação. Embalagem fechada: 3 anos</p>
-------------------------	---	--	---	---	----------------------------	--	---

<p>Anastrozol</p>	<p>Um comprimido de 1 mg 1x/dia por via oral.</p>	<p>- Tratamento do cancro da mama avançado em mulheres pós-menopáusicas - Tratamento adjuvante de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama invasivo em fase inicial com receptores hormonais positivos. - Tratamento adjuvante do cancro da mama em fase inicial em mulheres pós-menopáusicas com receptores hormonais positivos que tenham recebido 2 a 3 anos de tamoxifeno em tratamento adjuvante.</p>	<p>O mecanismo de acção ainda não é completamente conhecido.</p>	<p>-Anastrozol; -Lactose mono-hidratada; -Povidona K -30; -Carboximetilamido sódico (Tipo A); -Estearato de magnésio</p>	<p>Não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Tem como prazo de validade 3 anos.</p>
--------------------------	---	---	--	--	--

AVALIAÇÃO DA PREPARAÇÃO EM RADIOFARMÁCIA

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Componentes	Lote	Técnica de controle	Conservação e Validade
<p>Tecnício (99mTc) exametazima</p>	<p>Adultos e Idosos: -Cintigrafia cerebral: 350-500 MBq; -Localização in vivo de leucócitos marcados com 99mTc: 200 MBq. Via de administração: Intravenosa</p>	<p>Indicado para cintigrafia cerebral (diagnóstico); Indicado para a marcação de leucócitos in vitro (diagnóstico)</p>	<p>Cada frasco contém 0,5 mg de exametazima (HM - PAO ou [RR,SS] - 4,8 -diazó - 3,6,6,9 - tetrametilo undecano - 2,10 - dionadioxima) como substância ativa e 1,77 mg de sódio (sob a forma de cloreto de sódio).</p>	<p>13830552</p>	<p>Verificação da pureza radioquímica.</p>	<p>Não conservar acima de 25°C. Não congelar. Após reconstituição, entre 15 e 25 °C. A exametazima expira após 52 semanas. Após reconstituição: 30min (conservar entre 15 e 25 °C)</p>

<p>Tecnécio (99mTc) mertiatido</p>	<p>Adultos e idosos: 40 – 200 MBq, conforme a patologia a ser estudada e o método a utilizar.</p> <p>Via de administração: Intravenosa</p>	<p>Avaliação de distúrbios nefrológicos e urológicos, em particular para o estudo da função, morfologia e perfusão dos rins e caracterização do débito urinário.</p>	<p>Contém dois frascos para injectáveis diferentes: 1 e 2.</p> <p>O frasco para injectáveis (1) contém 0,2 mg de mercaptoacetiltriglicina (mertiatido).</p> <p>O frasco para injectáveis (2) contém 2,5 mL de solução tampão de fosfato.</p>	<p>EP041735 I</p>	<p>Verificação da pureza radioquímica.</p>	<p>Conservar no frigorífico (2°C – 8°C) e proteger da luz. A preparação marcada deve ser conservada a de 2 – 8°C por razões assépticas.</p> <p>O mertiatido expira após 9 meses.</p> <p>O Tecnécio (99mTc) - mertiatido deve ser injectado num período de 6 horas após a marcação.</p>
------------------------------------	--	--	--	-----------------------	--	--

<p>Tecnécio (99mTc) ácido oxidrónico</p>	<p>Aultos e Idosos: Cintigrafia óssea 300 - 700 MBq. Via de administração: Intravenosa</p>	<p>Indicado para cintigrafia óssea, (de línea as áreas de osteogênese alterada).</p>	<p>Cada frasco contém 3 mg de oxidrato de sódio (ou hidroximetileno difosfonato, HMDP) e 6,3 mg de sódio.</p>	<p>H008C</p>	<p>Verificação da pureza radioquímica.</p>	<p>Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). O ácido oxidrónico expira após 1 ano. O tecnécio (99mTc) ácido oxidrónico deve ser injectado num período de 8 horas após marcação.</p>
--	--	--	---	--------------	--	---

Anexo 2.

FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS

Medicamento: Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação





Teor em substância(s) activa(s); 100g (ml ou unidades) contém 4 g (ml) de ácido bórico

Forma farmacêutica: solução









Data de preparação: 26/06/2018

Número de lote: 5518

Quantidade a preparar: 60 ml

Matérias-primas	Nº de lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100g	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do operador	Rubrica do supervisor
Ácido bórico	151402-O-1	Acofarma	Ph. Eur. 8.5	5,0g	3,0g	3,536g		
Álcool a 70% (V/V)	18000354	Aga	FP/ Ph. Eur.	q.b.p. 100ml	q.b.p. 60ml	51,4g		

Preparação:


	Rubrica do operador
1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.	
2. Colocar em proveta rolhada uma quantidade de álcool a 70% (V/V) correspondente a de cerca de 3/4 da quantidade total de solução a preparar.	
3. Pesar o ácido bórico, e adicionar, aos poucos, ao álcool a 70% (V/V), agitando fortemente durante 20 segundos, após cada adição.	
4. Após adição de todo o ácido bórico, completar o volume com álcool a 70% (V/V) e agitar durante 20 segundos.	
5. Deixar a proveta de repouso durante 1 hora, agitando-a; durante 20 segundos, de 15 em 15 minutos. Início: <u>16h20</u> Final: <u>17h20</u>	
6. Filtrar a solução obtida em 5.	
7. Lavar o material utilizado.	
8. Secar o material.	
9.	
10.	
11.	

Aparelhagem usada: Balança BL.01



**FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS
MANIPULADOS**

Embalagem:

Tipo de embalagem: Frasco de vidro âmbar conta-gotas		Capacidade do recipiente: 30 ml
Material de embalagem	Nº de lote	Origem
Frasco de vidro âmbar conta-gotas	2609V30	Acofarma

Operador: _____ 

Prazo de utilização e Condições de conservação:


Condições de conservação: Conservar à temperatura ambiente, no frasco bem fechado e ao abrigo da luz.
Operador: _____ 
Prazo de utilização: 2 meses
Operador: _____ 

Rotulagem:





1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo

Identificação da Farmácia Identificação do Director Técnico Endereço e telefone da Farmácia	DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO	Identificação do Médico prescriptor Identificação do doente
Teor em substância(s) activa(s) Quantidade dispensada Referência a matérias-primas cujo conhecimento seja eventualmente necessário para a utilização conveniente do medicamento Posologia Via de administração		Data de preparação Prazo de utilização Condições de conservação Nº de lote Manter fora do alcance das crianças Advertências (precauções de manuseamento, etc.) Uso externo (caso se aplique) (em fundo vermelho)

Operador: _____ 

Verificação:

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do operador
Aspeto	Solução límpida e transparente	Conforme	
Cor	Solução incolor	Conforme	
Quantidade	<u>60 ml</u> ± 5% (quantidade a preparar)	Conforme	
Aprovado <input checked="" type="checkbox"/> Rejeitado <input type="checkbox"/> Supervisor: <u></u> <u>26/06/2018</u>			

Nome e morada do doente:

Nome do prescriptor:

Anotações:

A quantidade de 60 ml deste manipulado foi incorporada em frascos conta-gotas de 30 ml, de forma a prontificar a cedência do medicamento aos utentes.

FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS
MANIPULADOS

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

Matérias-primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (sem IVA)		Quantidade a usar	Factor multiplicativo	Preço da matéria-prima utilizada na preparação
	Quantidade adquirida	Preço de aquisição (s/ IVA)	Quantidade unitária	preço			
Ácido bórico	500 g	4,73 €	1g	0,00946 €	x 1,768g	x 2,2	= 0,04 €
Álcool a 70%	221,665 g	2,96 €	1g	0,01335 €	x 25,7g	x 1,9	= 0,65 €
		€		€	x	x	= €
		€		€	x	x	= €
		€		€	x	x	= €
Total Matéria-Prima (A)							= 0,69 €

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

	Forma Farmacêutica	Quantidade	F (€)	Factor multiplicativo	Valor
Valor referente à quantidade base	Solução	30 ml	4,98 €	x 3	= 14,94 €
Valor adicional				x 4,98 €	x 0,005
Total da Manipulação (B)					= 14,94 €

MATERIAL DE EMBALAGEM:

Materials de embalagem	Preço de aquisição	Quantidade	Factor multiplicativo	Valor
Frasco conta-gotas 30ml	1,01 €	x 1	x 1,2	= 1,21 €
	€	x	x	= €
Total de Material de Embalagem (C)				= 1,21 €

P. V. P. DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

Soma de (A) + (B) + (C)	Factor multiplicativo	Valor
16,84 €	x 1,3	= 21,89 €
	I. V. A.	+ 1,31 €
	(D)	= 23,20 €

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:

Dispositivo	Preço unitário	Quantidade	Valor
(E)			€

PREÇO FINAL: (D) + (E) 23,20 €

Operador: _____, Supervisor: _____