



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Ana Rita Gonçalves Abreu

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Papel da Vitamina D na Performance Cognitiva" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação, respetivamente, da Dra. Ana Palos, da Dra. Liliana Gomes e do Professor Doutor Ricardo Castro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2018

Ana Rita Gonçalves Abreu

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Papel da Vitamina D na Performance Cognitiva” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Ana Palos, da Dra. Liliana Gomes e do Professor Doutor Ricardo António Esteves Castro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2018

Eu, Ana Rita Gonçalves Abreu, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013167487, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Papel da Vitamina D na Performance Cognitiva” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 03 de setembro de 2018.

Ana Rita Abreu

Agradecimentos

À FFUC, por todos os ensinamentos. Estes 5 anos foram preciosos para mim. É um orgulho poder fazer parte de uma instituição desta grandeza.

Ao Professor Doutor Ricardo Castro, agradeço a disponibilidade, a ajuda e a paciência para comigo.

Aos Laboratórios Vitória por terem sido tão acolhedores e fazerem-me sempre sentir em casa, especialmente à Márcia Caria pela amizade. Tudo o que lá aprendi será sem dúvida fundamental para o meu futuro percurso profissional.

À Farmácia da Santa Casa da Misericórdia pela oportunidade de poder realizar o meu estágio e de poder aprender e crescer enquanto farmacêutica. A toda a equipa por partilharem sempre comigo todos os seus conhecimentos, por me darem a confiança e a motivação nos momentos que mais precisava.

Aos meus pais, por me terem deixado viver este sonho. Sem eles, nada disto seria possível. Toda a motivação e confiança que recebia dava-me força para poder ultrapassar as dificuldades. Todas as épocas de exame tornavam-se um pouco melhores com a vossa presença.

Ao meu irmão, pela inspiração constante. Com ele aprendi que sem esforço não há recompensa. É sem dúvida o meu exemplo a seguir.

Aos meus avós, porque apesar de nem sempre entenderem o que se passava estiveram sempre ao meu lado, prontos para o que fosse preciso.

Ao meu colega de casa, Michel Lopes, por me fazer rir quando eu chorava, por me fazer cantar karaoke quando eu tinha de estudar, por se ter tornado um irmão. Fizeste sem dúvida-me sentir sempre em casa. Não podia ter tido mais sorte.

À Rafaela, Cristiana, Joana e Inez por me acompanharem sempre nesta aventura, quer seja em saídas à noite, quer seja em dias de estudo. Por stressarem comigo antes de exames e por relaxarem comigo após os exames. A todos os sorrisos e palavras de encorajamento. Foi um prazer para mim crescer convosco e ver-vos também crescer.

À Renata, Andreia e Liliana, por estarem sempre lá para mim quando aos fins de semana vinha a casa. Apesar de todos os quilómetros que muitas vezes nos separavam a nossa amizade manteve-se sempre graças ao vosso esforço e compreensão. Braga manteve-se sempre no meu coração durante estes anos e sem dúvida que vocês são culpadas por isso.

À Ana Lima, por estar sempre ao meu lado, por me apoiar em todos os momentos. Por me dar os melhores conselhos, por me ter ensinado que temos sempre de dar o nosso melhor.

A Coimbra, por me ter permitido crescer de uma forma que eu não sabia ser possível. Por me ter dado a conhecer pessoas extraordinárias que irão ficar para sempre guardadas no meu coração. Por todas as oportunidades que me foram dadas. Espero um dia ser tão feliz como aí fui durante estes anos.

Índice

PARTE I - Relatório de Estágio Indústria Farmacêutica

| | |
|---------------------|----|
| Abreviaturas | 2 |
| Introdução..... | 3 |
| Apresentação..... | 4 |
| Análise SWOT | 4 |
| Pontos fortes | 5 |
| Pontos Fracos..... | 6 |
| Oportunidades..... | 7 |
| Ameaças..... | 8 |
| Conclusão | 9 |
| Referências..... | 10 |

PARTE II - Relatório de Estágio Farmácia Comunitária

| | |
|---------------------|----|
| Abreviaturas | 12 |
| Introdução..... | 13 |
| Apresentação..... | 14 |
| Análise SWOT | 14 |
| Pontos fortes | 15 |
| Pontos fracos | 17 |
| Oportunidades..... | 18 |
| Ameaças..... | 19 |
| Casos clínicos..... | 21 |
| Conclusão | 22 |
| Anexos..... | 23 |

PARTE III - Monografia “Papel da Vitamina D na Performance Cognitiva”

| | |
|---------------|----|
| Resumo..... | 25 |
| Abstract..... | 26 |

| | |
|--|----|
| Abreviaturas | 27 |
| Introdução..... | 28 |
| Vitamina D | 30 |
| Farmacologia | 30 |
| Demência vs Défice cognitivo | 33 |
| Fatores de risco | 33 |
| Testes de diagnóstico..... | 34 |
| Papel da vitamina D no declínio cognitivo..... | 36 |
| Concentrações de vitamina D e resultados na saúde | 36 |
| Gene VDR..... | 37 |
| Distribuição do VDR e da 1α -hidroxilase no cérebro humano..... | 37 |
| Ações da vitamina D no desenvolvimento cerebral | 38 |
| Propriedade neurotróficas..... | 38 |
| Neuroproteção | 38 |
| Neurotransmissão..... | 39 |
| Polimorfos do VDR E DBP | 40 |
| Suplementação em Portugal – Uma necessidade?..... | 43 |
| Toxicidade..... | 44 |
| Conclusão | 45 |
| Bibliografia..... | 47 |
| Anexos..... | 50 |

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1- As estruturas da Vitamina D ₂ e Vitamina D ₃ | 30 |
| Figura 2-Síntese, localização e visão geral das funções da Vitamina D..... | 31 |
| Figura 3-Potenciais alvos e papéis neuroprotetores da vitamina D..... | 40 |
| Figura 4- Estrutura do gene VDR e os seus haplótipos..... | 42 |

Relatórios de Estágio

Resumo

Ao longo de todo o período de estágio, que começou em janeiro e terminou em julho, tive a oportunidade de estar em contacto com a atividade farmacêutica em dois locais distintos. O primeiro foi nos Laboratórios Vitória, em Lisboa, no qual fui inserida no grupo de controlo de qualidade, e o outro foi em farmácia comunitária, na Farmácia da Misericórdia de Vila Verde. Estes estágios fazem parte do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e permite, a nós estudantes, um primeiro contacto com o mundo profissional, ajudando-nos desta forma a tomar a melhor decisão para o nosso futuro. De forma a poder descrever, apresento este relatório, onde vou expor os pontos que considero mais fortes, os mais fracos, as ameaças e oportunidades (análise SWOT) destes dois estágios.

Esta unidade curricular permite que nós estudantes ganhem uma maior noção em relação aos mercados onde poderemos um dia vir a exercer, seja ele em farmácia comunitária, hospitalar, indústria farmacêutica, entre outros.

Palavras-Chave: estágio curricular, ciências Farmacêuticas, farmácia comunitária, controlo de qualidade, indústria, SWOT.

Abstract

Throughout the internship period, which began in January and ended in July, I had the opportunity to be in contact with pharmaceutical activity in two different places. The first one was in “Laboratórios Vitória”, in Lisbon, where I was part of the quality control group and the other was in community pharmacy at the “Farmácia da Misericórdia de Vila Verde”. These internships are part of the Integrated Masters in Pharmaceutical Sciences and allow us, students, a first contact with the professional world, helping us, this way, to make the best decision for our future. In order to be able to describe, I am presenting this report, in which I will outline the points I consider to be the strongest, the weakest, the threats and opportunities (SWOT analysis) of these two stages.

This curricular unit allows us students to gain a greater understanding of the markets where we may one day come to exercise, may it be in community pharmacy, hospital, pharmaceutical industry, among others.

Keywords: curricular training, pharmaceutical sciences, community pharmacy, quality control, industry, SWOT.

PARTE I

Relatório de Estágio Indústria Farmacêutica

Abreviaturas

CQ - Controlo de Qualidade

FI – Folhetos Informativos

I&D - Investigação e Desenvolvimento

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNRM - Medicamento não sujeito a receita médica

SWOT- Pontos fortes, fracos, ameaças, oportunidades

Introdução

O “Estágio Curricular” visa permitir aos estudantes o contacto com um ambiente profissional para que possam por em prática tudo o que aprenderam durante os 5 anos de faculdade. Considero que a possibilidade de estagiar em áreas nas quais os Farmacêuticos têm um papel preponderante, sendo detentores de formação académica adequada à realização dessas atividades, é uma mais valia proporcionada pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Parte do meu estágio curricular foi realizado nos Laboratórios Vitória, em Lisboa, entre 8 de janeiro de 2018 e 28 de março de 2018, sob a orientação de toda a equipa do Laboratório de Controlo de Qualidade. Este local foi escolhido por mim e deveu-se à minha vontade em vivenciar novas situações e de poder trabalhar diariamente em equipa num laboratório.

O controlo de qualidade é um processo de extrema importância, visto que a libertação de lotes de medicamentos que não cumpram os requisitos, especificações legais e de qualidade poderá ter graves implicações na saúde da população bem como na própria indústria. Promoveu também o desenvolvimento de capacidades de trabalho em equipa e entretajuda através da procura de soluções ou hipóteses para as dificuldades que iam surgindo. Contribuiu ainda para avigorar os conhecimentos e desenvolver competências pessoais bem como profissionais.

A fase inicial foi muito tranquila e entusiasmante ao mesmo tempo. Tranquila porque fui muito bem-recebida por todos e senti-me sempre muito à vontade para poder colocar todas as minhas dificuldades. Entusiasmante porque estando eu num local completamente diferente, fora da minha zona de conforto, era tudo novo para mim, todos os dias ia aprendendo coisas diferentes que me mantinham sempre interessada, não precisando assim de despertador para começar um novo dia. Toda a equipa se mostrou disponível para me ajudar, participando todos ativamente no meu percurso pela empresa.

Por forma a sintetizar toda a minha experiência, apresento este relatório, onde vou avaliar sucintamente tanto o contexto do estágio como a empresa em si.

Apresentação

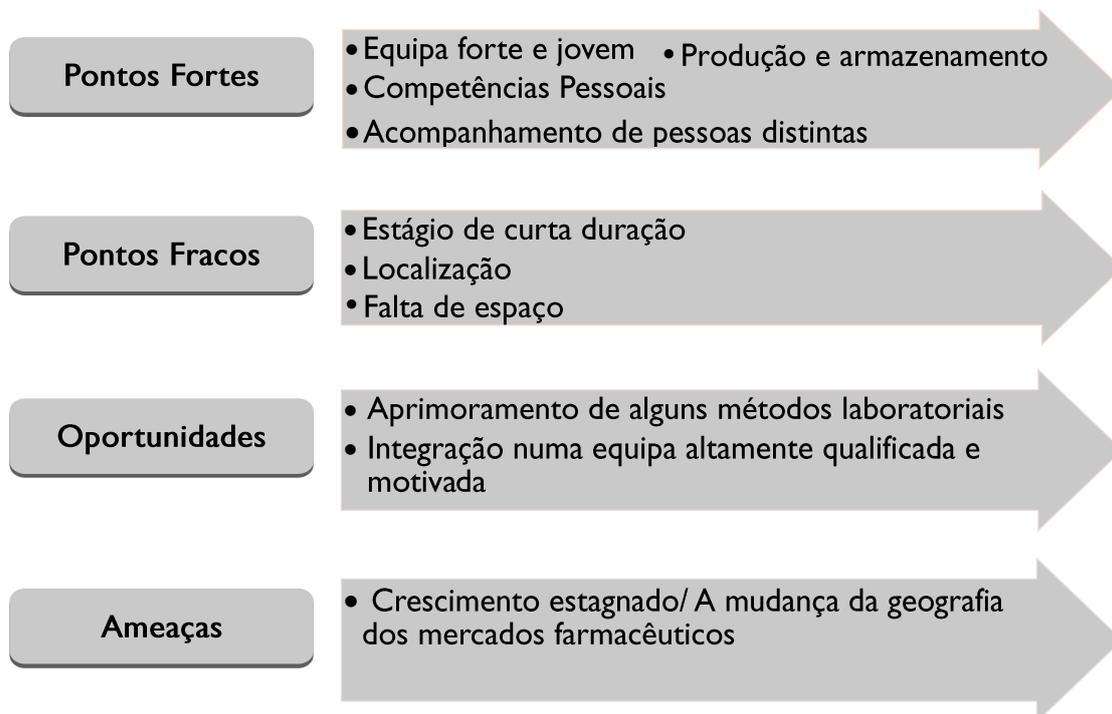
Os Laboratórios Vitória encontram-se localizados na Amadora, distrito de Lisboa.

Apesar de os Laboratórios Vitória serem uma empresa portuguesa pertencem ao Grupo FAES FARMA, cuja sede se localiza em Espanha, e são hoje uma referência no setor, com um posicionamento consolidado e competitivo no mercado nacional. Centram a sua atividade não só na Investigação e no Fabrico como também na Comercialização de medicamentos, garantindo desta forma elevados padrões de rigor e qualidade.

Os laboratórios foram criados em 1941, com vista a responder a carências no mercado provocadas pela Segunda Guerra Mundial.

Possuem uma elevada panóplia de produtos, em diferentes áreas, tais como anti-inflamatórios, antibióticos, flebotónicos, antidepressivos, entre outros. Possibilitando desta forma que os Laboratórios fossem reconhecidos junto dos médicos pela sua qualidade e confiança. Hoje em dia, são uma referência no setor farmacêutico. [1]

Análise SWOT



A análise SWOT deve o seu acrónimo ao inglês *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities* e *Threats* que se traduz em Pontos fortes, Pontos fracos, Oportunidades e Ameaças. É uma análise feita a dois níveis, sendo que os pontos fortes e os fracos são relativos ao ambiente interno, as oportunidades e ameaças ao ambiente externo. Esta análise tornou-se uma mais valia na a elaboração dos meus relatórios de estágio pois consegue avaliar de uma forma geral

os pontos positivos que devemos manter, os fracos que devemos tentar melhorar de modo a otimizar a nossa função de farmacêutico. Esta análise consegue ainda analisar o meu curto percurso de uma forma crítica, organizada e sucinta, tornando mais claro o que ainda tenho de aprender e desenvolver.

Pontos fortes

Equipa forte e jovem

Toda a equipa do controlo de qualidade recebeu-me com muito carinho, simpatia e sempre se mostraram disponíveis para me ajudarem no que fosse preciso, dentro e fora do local de trabalho. Entre eles havia um ambiente muito tranquilo e agradável o que tornou ainda mais simples o meu período de adaptação. Qualquer dúvida que eu tivesse também era facilmente resolvida por qualquer um dos colegas, ou seja, não havia apenas uma pessoa responsável pela minha formação.

Competências Pessoais

O empenho e dedicação foram pontos fortes deste estágio dado que aproveitei ao máximo esta oportunidade de aprendizagem, onde tentei reter o máximo de informação e experiência que a equipa partilhou comigo neste curto espaço de tempo. Mostrei boas capacidades de trabalho em equipa e de iniciativa, responsabilidade e profissionalismo. Durante todo o estágio colaborei diretamente com a equipa, ajudando onde fosse preciso e onde pudesse ser útil. Esta postura permitiu-me desenvolver, enquanto pessoa e enquanto profissional.

Acompanhamento de pessoas distintas

Durante estes três meses tive oportunidade de estar em várias fases do controlo de qualidade, ou seja, a variedade de tarefas realizadas foi imensa. Comecei pelo controlo de material de embalagem, onde aprendi imenso, uma vez que nem sabia que este controlo era assim tão complexo e importante. Tanto o material de acondicionamento primário, que é o recipiente que está em contacto direto com o medicamento e que pode ter sido produzido no âmbito do fabrico do medicamento ou do seu reacondicionamento, como o material de acondicionamento secundário, a embalagem exterior onde é colocado o acondicionamento primário, têm de ser analisados de forma a que se consiga garantir que os medicamentos foram bem conservados e garantir que se mantém estáveis ao longo do prazo de validade. Os folhetos informativos (FI) e os rótulos também têm de ser verificados de forma a que a informação transmitida aos consumidores esteja conforme os padrões.

De seguida, passei pela microbiologia, que é uma área fundamental do controlo de qualidade, pelo estudo dos microrganismos contaminantes, associados à produção de produtos farmacêuticos, uma vez que, a contaminação microbiológica torna-se um problema quando resulta em efeitos indesejáveis aquando da utilização desses produtos. Aqui, tive oportunidade de ajudar na preparação de colónias, observações ao microscópio, entre outras tarefas.

Passar pelo controlo de qualidade da matéria-prima também foi essencial para mim uma vez que tive oportunidade de realizar vários ensaios de identificação (índice de hidroxilo, índice de ácido, saponificação, glicerina livre, entre outros), de doseamento, tanto dos princípios ativos como dos excipientes. Sinto que foi muito benéfico para mim, e que passei a sentir-me muito mais à vontade no laboratório.

Produção e armazenamento

O facto de a produção e do armazém estarem localizados no mesmo local do laboratório fez com que eu também pudesse entender melhor o funcionamento daqueles locais. Tive oportunidade de ver diversas máquinas a trabalhar (produção e enchimento de ampolas, misturas de matérias-primas...), de perceber o controlo que existe em cada uma das áreas, da forma de receção de produtos de embalamento e FI.

Pontos Fracos

Estágio de curta duração

Do meu ponto de vista, o estágio em indústria farmacêutica deveria ter uma carga horária equivalente ao de farmácia comunitária. O pouco tempo destinado à indústria pode dificultar a assimilação de determinados conceitos, que muitas das vezes são completamente novos, e na execução das tarefas. Como tive a oportunidade de estar em diversas fases, por vezes era difícil aprofundar os meus conhecimentos numa determinada área, dado que o tempo acabava por ser escasso.

Localização

Os Laboratórios Vitória encontravam-se relativamente perto de alguns bairros mais problemáticos, o que ao início me deixou um pouco mais reticente e insegura. O trajeto que eu fazia desde o comboio até lá também não era muito movimentado, o que aumentava ainda mais o meu medo. Apesar disso, com o passar do tempo, e após conversar com os meus colegas, comecei a sentir-me mais segura e mais à vontade com o local.

Falta de espaço

Dado o número de profissionais que faziam parte da equipa de controlo de qualidade penso que por vezes se tornava tudo um pouco confuso. Para realizar os ensaios em laboratório é necessário espaço para colocar todos os materiais e reagentes que iremos necessitar e por vezes era essencial uma maior cooperação dos colegas aquando da realização de um trabalho mais exigente.

Oportunidades

Aprimoramento de alguns métodos laboratoriais

O controlo de qualidade das formas farmacêuticas é conseguido através da realização de um conjunto de análises físico-químicas, as quais tive oportunidade de executar.

Ao longo do meu percurso académico pude desenvolver uma forte componente prático-laboratorial, que para além de me permitir consolidar os conhecimentos teóricos contribuiu também para adquirir alguma destreza no manuseamento dos materiais de laboratório, preparação de soluções e das respetivas diluições, titulações, entre outros. As competências adquiridas nas aulas práticas foram uma mais valia para a realização deste estágio na medida em que me permitiam transmitir confiança às pessoas que acompanhava dando-me a oportunidade de realizar certas tarefas autonomamente com o devido rigor e rapidez.

Este estágio promoveu o desenvolvimento de capacidades de trabalho em equipa e entreajuda através da procura de soluções ou hipóteses para as dificuldades que iam surgindo.

Integração numa equipa altamente qualificada e motivada

O facto de eu ter tido a oportunidade de trabalhar com pessoas competentes, dinâmicas e com formações diferentes da minha foi muito vantajoso para mim pois fez com que eu pudesse tirar o máximo de aproveitamento durante o meu estágio. Penso que quando nos rodeamos de pessoas que trabalham bem, a probabilidade de o estágio ser mais rico em conhecimentos é muito mais elevada.

Ameaças

Crescimento estagnado/ A mudança da geografia dos mercados farmacêuticos

A indústria farmacêutica é a responsável pelo desenvolvimento, produção e comercialização de medicamentos. Mais do que qualquer outra indústria, o setor farmacêutico é altamente dependente do segmento de pesquisa e de desenvolvimento.

Parte da explicação para o crescimento atual relativamente lento do mercado farmacêutico é que o lançamento de novos produtos principais abrandou e que as empresas estão restringindo o seu investimento em I & D.

A maior parte do crescimento da indústria farmacêutica está atualmente vindo do incremento do tamanho da população global envelhecida, o que aumenta a necessidade de tratamentos de longo prazo para doenças crónicas e também, um melhor acesso aos cuidados de saúde nas economias emergentes.

O crescimento nas últimas décadas diz-nos que a América do Norte e a Europa Ocidental ainda correspondem a 56% do mercado global, mas a Ásia-Pacífico superou a Europa Ocidental como a segunda maior região. O crescimento na Ásia-Pacífico é impulsionado pela maior acessibilidade dos medicamentos resultante do lançamento de genéricos de preço inferior. [2]

Conclusão

O estágio curricular em indústria farmacêutica, no final do meu percurso no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), possibilita um contacto intenso com uma nova realidade, pois este tipo de aprendizagem está integrada num contexto real de trabalho, proporcionando a oportunidade de aplicar os conhecimentos teóricos e essencialmente práticos adquiridos ao longo de todo o curso, e o desenvolvimento de competências técnicas e aptidões sociais, necessárias e valorizadas na nossa integração profissional, devendo por isso ser encarado como uma ferramenta de aprendizagem, crescimento pessoal e profissional valiosa.

Após o término deste estágio, a avaliação que faço é bastante positiva. Foi uma experiência muito rica para mim, em que cresci tanto a nível profissional como pessoal. Sinto que me tornei mais responsável com os meus próprios atos, compreendi melhor o significado de trabalho em equipa e a sua importância para desenvolver um trabalho mais rápido e com melhor qualidade. A equipa que encontrei também foi um fator essencial para que tudo corresse pelo melhor, foram sempre atenciosos e pacientes comigo, tentando me sempre explicar as coisas da melhor forma. Com este estágio aprendi que as pessoas precisam de nós, que confiam em nós e como tal temos de dar sempre o nosso melhor para estar sempre à altura desse voto de confiança. Portanto, é de crucial importância a nossa melhoria contínua, tanto a nível de formação como a nível pessoal. Por fim, posso afirmar que as minhas expectativas foram superadas e é com enorme prazer que terminei este estágio curricular nos Laboratórios Vitoria, visto ser, uma indústria de grande notoriedade e com um nível de exigência bastante elevado.

Referências

1. “Laboratórios Vitória,” 17 Janeiro 2018. [Online]. Disponível na Internet: <https://www.labvitoria.pt/>. [Acedido em 21 Março 2018].
2. The Business Research Company, “Market Research Blog,” 16 Maio 2018. [Online]. Disponível na Internet: <https://blog.marketresearch.com/the-growing-pharmaceuticals-market-expert-forecasts-and-analysis>. [Acedido em 27 Maio 2018].

PARTE II

Relatório de Estágio Farmácia Comunitária

Abreviaturas

CQ - Controlo de Qualidade

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNRM - Medicamento não sujeito a receita médica

MSRM - Medicamentos sujeitos a receita médica

VALORMED - Sistema de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos Fora de Uso

SWOT - Pontos fortes, fracos, ameaças, oportunidades

Introdução

O “Estágio Curricular” visa permitir aos estudantes o contacto com um ambiente profissional para que possam por em prática tudo o que aprenderam durante os 5 anos de faculdade. Considero que a possibilidade de estagiar em áreas nas quais os Farmacêuticos têm um papel preponderante, sendo detentores de formação académica adequada à realização dessas atividades, é uma mais valia proporcionada pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

A Farmácia Comunitária tem descrita na sua definição a função de aproximação à população. Assim sendo, esta deve ser um local onde, para além de ocorrer a dispensa de medicamentos, se encontram soluções de saúde e bem-estar, apresentadas por um profissional competente e qualificado como o farmacêutico.

O meu segundo estágio foi realizado em farmácia comunitária, na Farmácia da Misericórdia de Vila Verde, tendo iniciado no dia 2 de abril de 2018 e terminado no dia 21 de julho de 2018. Durante todo o estágio estive sob a orientação da Dr^a. Liliana Gomes que se mostrou sempre disponível, no entanto pude sempre contar com a ajuda de todos os outros colegas. Eu decidi escolher este local de forma a poder regressar a casa dos meus pais durante alguns meses. Aliado a isto, foi também o facto de ser uma farmácia que eu conhecia desde criança, conhecendo de antemão o seu bom funcionamento, portanto eu sabia que estava bem entregue.

O estágio, seguiu uma ordem, ou seja, durante o primeiro mês focou-se mais na entrada de encomendas, armazenamento, gestão de stocks e lineares. O facto de eu já ter realizado um estágio de verão em farmácia comunitária, deu-me um maior à vontade no backoffice.

Durante os primeiros tempos, sempre que tinha oportunidade, iria acompanhar um colega durante alguns atendimentos de forma a me conseguir familiarizar e sentir-me mais preparada. Só numa fase mais avançada é que iniciei o atendimento sozinha. Durante este período realizei também a determinação de vários parâmetros bioquímicos (colesterol total, glicémia e triglicédeos) e a medição da pressão arterial.

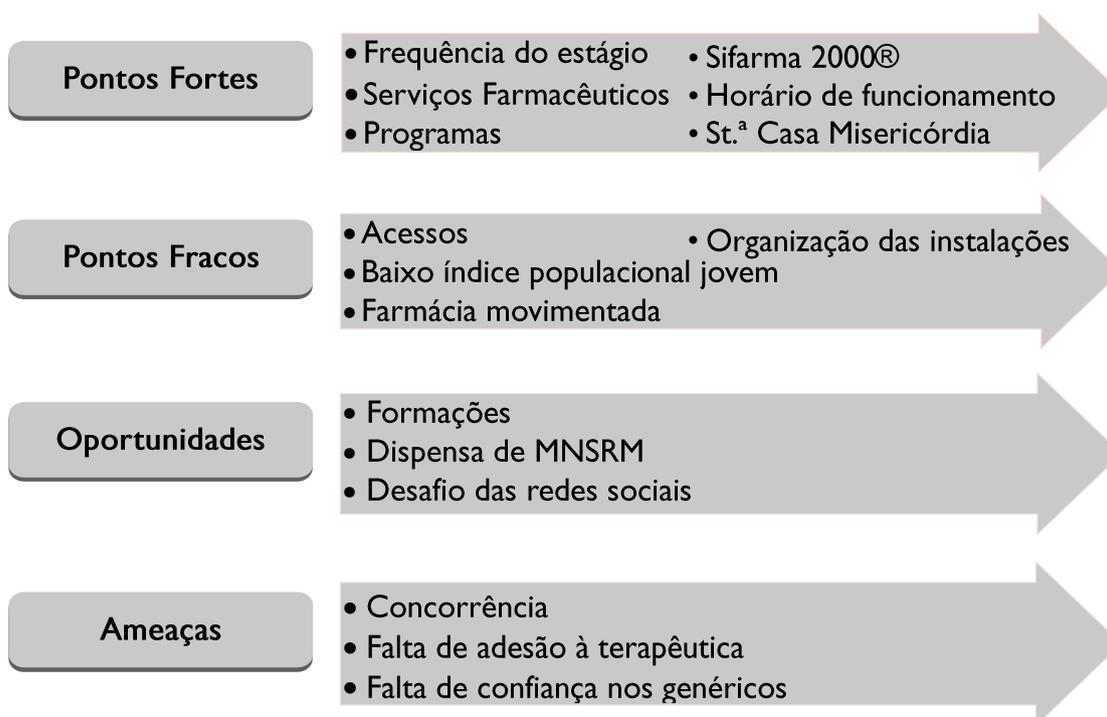
Como forma de me inteirar e aprender mais no que toca a dermocosmética, fui assistindo a algumas mini formações, que se realizavam na farmácia. Outras a durar o dia todo, no Porto, que foram sem dúvida uma mais valia na minha formação.

Tal como solicitado nas normas orientadoras de estágio, utilizei como ferramenta a análise SWOT, que me irá ajudar a fazer uma reflexão mais completa e precisa acerca do meu estágio e desempenho.

Apresentação

A Farmácia da Misericórdia de Vila Verde, situa-se no centro de Vila Verde. Está rodeada por estabelecimentos comerciais e habitações. Os utentes são na sua maioria habituais, sendo o já há muitos anos, dado esta ser das farmácias mais antigas da vila. A sua equipa é formada por 9 colaboradores, 4 farmacêuticos e 5 técnicos. Apresenta um horário de funcionamento bastante extenso o que exige um funcionamento por turnos (funciona das 8h às 24h de segunda a sábado). O serviço permanente ocorre de 3 em 3 dias.

Análise SWOT



A análise SWOT deve o seu acrónimo ao inglês *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities* e *Threats* que se traduz em Pontos fortes, Pontos fracos, Oportunidades e Ameaças. É uma análise feita a dois níveis, sendo que os pontos fortes e os fracos são relativos ao ambiente interno e as oportunidades e ameaças ao ambiente externo. Esta análise tornou-se uma mais valia na elaboração dos meus relatórios de estágio pois consegue avaliar de uma forma geral os pontos positivos que devemos manter, os fracos que devemos tentar melhorar de modo a otimizar a nossa função de farmacêutico. Esta análise consegue ainda analisar o meu curto percurso de uma forma crítica, organizada e sucinta, tornando mais claro o que ainda tenho de aprender e desenvolver.

Pontos fortes

Frequência do estágio

Este estágio teve a duração de 4 meses e associado ao facto de eu já ter realizado um estágio de Verão em 2016, penso que me permitiu ganhar um certo à vontade na realização de várias tarefas. Considero que seja tempo suficiente para aprender aquela que é a base do exercício da profissão, no âmbito da farmácia comunitária. Estes meses permitem que um estudante de ciências farmacêuticas, que já possui uma formação bastante completa, ganhe autonomia, tanto no backoffice e no atendimento ao público, como na própria gestão de stocks.

Assim, noto a frequência de estágio um ponto forte uma vez que consegui não só pôr em prática o que aprendi como aperfeiçoei o meu desempenho na realização de tarefas.

Serviços farmacêuticos

Nesta farmácia, todas as semanas havia consultas de podologia e de nutrição (dieta Easy Slim®), que do meu ponto de vista considero ser uma grande benesse, não só para a farmácia em si, dado que atrai mais pessoas, como para os seus utentes, que podem tirar vantagens destes serviços. Estes dois serviços surgiram devido ao facto de os utentes se dirigirem muitas vezes à farmácia com questões nestas áreas, conseguindo-se assim uma maior ajuda para estes.

Recentemente também se começou a realizar um serviço em que se fazia a preparação de medicação, o que poderia facilitar bastante o dia-a-dia daqueles que tinham muita medicação a tomar, ou mesmo, daqueles que não tinham a capacidade para o fazer.

Iniciativas como estas, só fazem com que a farmácia se torne mais proactiva e contribui para o bom relacionamento deste com os seus utentes. A realização de dias temáticos (dedicados à higiene oral, higiene íntima) penso que seja também algo muito vantajoso.

Programas

Na farmácia existe um protocolo com a VALORMED, que está ao abrigo do programa de recolha e tratamento dos resíduos de medicamentos, conduzindo a um processo de recolha e tratamento seguros. A VALORMED é a sociedade responsável pela gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso, tendo um papel crucial na preservação do ambiente e da saúde pública. Os utentes da farmácia aderem de uma forma bastante positiva a este programa dado que todas as semanas são recolhidos pelo menos um contentor de resíduos de embalagens e medicamentos que já não utilizam ou que estão fora do prazo de validade (sendo depois recolhido pela COOPROFAR). O farmacêutico deve promover na comunidade a consciencialização da necessidade da reciclagem destes materiais, que podem

ser altamente contaminantes para o ambiente, e pôr em risco a vida de muitos seres vivos. Durante o meu estágio atendi muitas pessoas que se dirigiam à farmácia unicamente para entregar medicamentos fora de uso, o que me surpreendeu de forma bastante positiva.

Sistema Informático- Sifarma 2000®

O software de gestão e organização Sifarma2000® (gerido pela GlinttFarma) apresenta inúmeras funcionalidades que o tornam num ponto forte e trata-se do sistema informático utilizado pela farmácia e que constitui um instrumento muito útil na sua gestão. Este software não só facilita a realização de diversas tarefas de gestão como por exemplo gestão de stocks (elabora propostas de produtos a encomendar com base nos stocks mínimo e máximo decididos previamente, evitando a falta de produtos essenciais), e utentes da farmácia como serve de suporte e complementação ao ato farmacêutico no próprio atendimento ao ter toda a informação sobre o medicamento desde a sua composição às reações adversas e até mesmo as interações medicamentosas. Pode-se considerar uma ferramenta de trabalho, sendo que é bastante intuitiva.

Horário de Funcionamento

A Farmácia da Misericórdia de Vila Verde tem um horário de funcionamento bastante alargado. Funciona de segunda a sábado, das 8h às 24h, aos domingos funciona por rotação com outras duas farmácias, assim como as noites. O facto de ter um horário mais alargado que as outras farmácias era algo positivo uma vez que conseguia atrair mais utentes. Para mim, foi também vantajoso, uma vez que como à noite, o fluxo de utentes era menor, permitia-me atender ao público de uma forma mais calma, sem a pressão das filas de espera, ou seja, pude aperfeiçoar o meu atendimento nestas horas mais calmas. Quando trabalhei até às 24h, permitiu-me também ver como funcionava o fecho da farmácia (Multibancos, contas de caixa, cópias de segurança).

Santa Casa da Misericórdia

Dado que se trata de uma farmácia da Santa Casa da Misericórdia, aprovisionava a medicação necessária a 5 lares. A medicação era preparada semanalmente, conforme as receitas que os próprios nos forneciam, sendo que a cada dia da semana correspondia a um lar. Inicialmente foi uma das tarefas que ajudei a realizar e foi de grande importância para mim visto que consegui começar a localizar mais facilmente os medicamentos e a dispensar as receitas o que fez com que depois tivesse um atendimento muito mais agilizado.

Pontos fracos

Acesso

A farmácia situava-se centro da vila, rodeada por uma vasta área habitacional, pastelarias e bancos, porém à sua volta havia apenas estacionamento pago, o que causava algum incomodo a quem a pretendesse aceder. A entrega de encomendas tinha de ser feita pela mesma entrada, dado esta ser única, o que por vezes piorava ainda mais a situação.

Baixo índice populacional jovem

A população-alvo desta farmácia eram os mais idosos, uma vez que se trata de uma das farmácias mais antigas da zona. A prevalência de uma população mais envelhecida direcionou o meu estágio para os medicamentos de uso crónico como os antidiabéticos orais, os anti-hipertensores, os medicamentos para a osteoporose e asma. No entanto, tornou-o desafiador no sentido que exigiu de mim uma grande capacidade de individualização dos atendimentos e de simplificação das explicações fornecidas. O facto de haver pouca procura por parte dos mais jovens, fazia com que a cosmética não fosse muito trabalhada nem os medicamentos de venda livre visto que seriam eles os potenciais consumidores.

Farmácia movimentada

Quando escolhi a farmácia em que ia realizar o meu estágio não tive em conta se tinha muito movimento ou não. Esta era uma farmácia muito movimentada, com grande efluxo de utentes e de encomendas o que em alguns momentos, para mim, foi uma desvantagem pois sentia que por esse motivo a minha formação acabava por ficar em segundo plano. Senti que havia momentos em que tive de aprender um pouco à pressa de maneira a que conseguisse prestar um maior auxílio na realização das tarefas.

Organização das instalações

A organização é um fator essencial numa farmácia dado o elevado número de medicamentos e de outros produtos que é necessário armazenar. Esta é essencial para a ordem de trabalho de cada um e em equipa. Assim sendo, a farmácia beneficiaria se possuísse um maior local para o armazenamento de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNRM). O facto de o número de medicamentos genéricos e de suplementos alimentares terem vindo a aumentar justifica a situação atual.

Oportunidades

Formações

Ao longo dos quatro meses fui participando em algumas formações, dentro e fora da farmácia, não só da área de cosmética, como também da saúde oral e suplementos. Estas oportunidades foram sem dúvida muito enriquecedoras para mim, dado que conseguia conhecer novos produtos e diversificar o meu aconselhamento no momento do atendimento. Uma vez que dentro de cada marca existem depois varias gamas, era complicado para mim conseguir saber quais as que seriam as melhores opções para um determinado problema. Ao participar nestas formações obtive mais informações o que me permitiu alargar o meu leque de conhecimentos. Apresento, no anexo I, uma tabela que contempla as formações que participei.

Dispensa de MNSRM

Aquando da dispensa de MNSRM era onde eu sentia que podia mais aplicar os conhecimentos que adquiri ao longo destes 5 anos. Eram o tipo de atendimentos que eu mais gostava de fazer, uma vez que se por um lado tinha de por em prática aquilo que sabia, eram também onde eu mais aprendia, dada a variedade de situações que podiam aparecer.

Desafio das redes sociais

Os jovens da minha idade acabam todos por ter uma relação mais próxima com as redes sociais em comparação com pessoas mais velhas, e eu não sou exceção. Considero que o facto de a farmácia ter Facebook é sem dúvida mais valia, devido às inúmeras informações que podem ser partilhadas. Um mundo que vive, cada vez mais, em função da tecnologia, das redes sociais e das tendências, dita que qualquer estabelecimento é quase como que “obrigado” a ter uma página de Facebook, se não quer ser esquecido. É uma ferramenta que ajuda na divulgação da farmácia e no contacto com os utentes. Através de um simples clique as pessoas conseguem estar a par da mais recente novidade, das promoções que estão a ser feitas, se irá ocorrer algum serviço especial nesse dia que lhes possa vir a interessar.

No meu estágio participei na criação de algumas publicações e partilhas na página do Facebook, que foi sem dúvida algo que gostei de fazer.

Ameaças

Concorrência

No centro de Vila Verde é onde se situa a Farmácia da Misericórdia, mas juntamente a esta estão mais duas farmácias, o que significa que a população se vai dividindo entre todas. Desta forma é sempre necessário ter em mente uma estratégia de forma a conseguir baixar o preço dos medicamentos mantendo o maior lucro possível. A existência de locais de venda de MNSRM, as parafarmácias, constituem uma grande ameaça. Estes postos de venda acabam por ter a vantagem de se localizarem em sítios bastante acessíveis, em que existem parques de estacionamento gratuitos e as pessoas podem tratar de uma série de assuntos quase em simultâneo, ganhando tempo para as demais atividades do quotidiano. Com isto aprendi que a única forma de controlar a situação é melhorarmos-nos enquanto farmacêuticos pois uma vez que os preços praticados são praticamente iguais o utente tende a dirigir-se a uma farmácia cujo atendimento é melhor. É imperativo demonstrar à sociedade as mais valias de escolher a farmácia, em detrimento das grandes superfícies.

Falta de adesão à terapêutica

A quantidade de informação que facilmente está ao alcance dos utentes, hoje em dia, é infindável, e infelizmente, muitas vezes sem base científica. Isto faz com que em muitas das situações os utentes queiram algo para si que não é de todo o mais correto e o que realmente precisa. Como profissionais de saúde, o nosso dever é fazer com que o utente adquira o produto certo, que pode muitas vezes não corresponder àquilo que “ouviu alguém dizer” ou “leu na Internet”.

Quando aparecem casos destes, a dificuldade de apresentar ao doente as corretas medidas farmacológicas e terapêuticas para lidar com a sua situação é maior. Isto porque este não vem à procura de um aconselhamento, mas sim de um produto. Assim sendo será necessária uma boa capacidade de diálogo e persuasão para que o utente não saia da farmácia insatisfeito. Se a argumentação dada estiver suportada por bases fortes, o utente poderá adquirir o produto ou medicamento que o farmacêutico está a aconselhar. Conclui-se então que a profissão farmacêutica é uma de constante formação, em que a necessidade de atualizar os nossos conhecimentos é fulcral.

Falta de confiança nos genéricos

Grande parte da falta de confiança advém do facto de o preço destes medicamentos ser muito baixo, alguns chegam mesmo a ser custo zero, ficando muitos dos utentes incrédulos no ato do pagamento. Outros argumentam que já experimentaram o medicamento genérico,

mas que não se sentiram bem com ele, sublinhando que não querem repetir a experiência, duvidando da sua eficácia terapêutica. Outros não se atrevem sequer a experimentar qualquer genérico, formando uma ideia preconcebida de que o genérico tem uma qualidade inferior. Verifiquei ainda que este receio é transversal a vários estratos demográficos e socioeconómicos. Perante estas situações, procurei sempre esclarecer que um genérico tem as mesmas substâncias ativas, presentes nas mesmas quantidades que o medicamento de marca; que apresenta também a mesma forma farmacêutica que o de referência e que foram feitos estudos que provam a bioequivalência entre os dois medicamentos.

Casos clínicos

Caso 1

Jovem de 16 anos dirige-se à farmácia para dispensar uma receita. Este apresenta a medicação habitual para o controlo da asma. Queixa-se também de dores de garganta e por isso pede uma caixa de Brufen®. Após isto, explico que como o princípio ativo do Brufen® é o Ibuprofeno e dado que este se trata um anti-inflamatório não esteroide, pode desencadear uma reação por este ser asmático. Pergunto à quantos dias esta dor é sentida e se apenas dói ao engolir. Aconselho como alternativa um analgésico, como o paracetamol e umas pastilhas com ação suavizante e antisséptica, Strepisils Mel e Limão®. Se a dor persistir por mais de 3 dias deverá se dirigir ao médico.

Caso 2

Utente de 21 anos, do sexo feminino, dirige-se à farmácia e pede um protetor solar para a cara. Refere que normalmente usa maquilhagem para lhe conferir um ar mais saudável. Questiono-a relativamente ao seu tipo de pele, ao que ela diz que se trata de uma pele mista com tendência acneica. Após observar a sua pele, concluo que se trata de uma situação de acne retencional. Posto isto, aconselho o Nude Touch da Bioderma® pois tem SPF 50+. Como este apresenta 3 tonalidades ela pode substituir pela base, já que este protetor vai conferir o ar saudável que ela deseja. Ressalvo também a importância de uma boa rotina de limpeza, sendo esta ação a mais importante para obter uma melhoria do acne.

Conclusão

Na farmácia comunitária, o farmacêutico possui um papel ímpar na sociedade, tanto no que diz respeito à dispensa de medicamentos, como na promoção da saúde pública. Atualmente assiste-se a uma competitividade dentro de vários setores, não sendo o farmacêutico uma exceção, pelo que devemos adotar uma postura de luta perante os desafios que encontremos e o agora é a altura ideal para marcar a diferença pela positiva.

O facto de integrar equipas multidisciplinares com a missão de promover a saúde e bem-estar na comunidade em que se insere, é um dever indiscutível do farmacêutico. Após esta experiência sinto que revelou ser uma realidade muito diferente da que nos é transmitida durante o nosso percurso académico, uma vez que o ato farmacêutico não é valorizado por todos e em muitos casos, olham para o farmacêutico com apenas um vendedor. Isto deve-se, em parte, à existência de locais de venda de MNSRM e ao não cumprimento do código deontológico por parte de alguns farmacêuticos. O farmacêutico deve diferenciar-se face a outros profissionais de saúde demonstrando as suas valências para o benefício dos outros, desenvolver o seu papel para além da simples dispensa de medicamentos e cimentar a sua ação enquanto verdadeiro e legítimo profissional de saúde que é.

Esta mudança de paradigma, de estudante para estagiário, permitiu um conhecimento muito mais aprofundado dos aspetos práticos da profissão de farmacêutico de oficina. Realço, ainda, a importância do contacto diário com uma equipa de profissionais que incutiram em mim valores de competência e responsabilidade.

A análise SWOT, tornou-se uma mais valia para a elaboração do presente documento. Uma ferramenta muito útil na elaboração do resumo e balanço do meu estágio curricular em farmácia comunitária, permitiu-me analisar este meu curto percurso de uma forma crítica, organizada e sucinta. Dentro daquilo que expus na análise SWOT, posso afirmar me adaptei bastante bem à nova realidade, e me integrei com relativa facilidade ao novo grupo de trabalho.

Após este período sinto-me preparada para enfrentar o mercado de trabalho. Será sempre um orgulho saber que pertenci à tão nobre Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Anexos

Anexo I- Formações

| | |
|---|--|
|  <p>LA ROCHE-POSAY LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE</p> | <p>La Roche Posay® Formação relativa a todas as gamas.</p> |
|  <p>NUXE PARIS</p> | <p>Nuxe® Formação relativa à gama Aquabella.</p> |
|  <p>URIAGE EAU THERMALE</p> | <p>Uriage® Formação relativa a toda a gama.</p> |
|  <p>parodontax®</p> | <p>Parodontax® Formação relativa a novos lançamentos.</p> |
|  <p>Uriach Theralab</p> | <p>Uriach Theralab® Formação relativamente à Gama Depuralina e Aquilea.</p> |
|  <p>BIODERMA LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE</p> | <p>Bioderma® Formação relativa a toda a gama.</p> |
|  <p>CURAPROX</p> | <p>Curaprox® Formação relativa a novos lançamentos.</p> |
|  <p>ISDIN</p> | <p>Isdin® Formação relativa a solares.</p> |

PARTE III

**Monografia “Papel da Vitamina D
na Performance Cognitiva”**

Monografia “Papel da Vitamina D na performance cognitiva”

Resumo

A vitamina D pode encontrar-se de duas formas: sob a forma de ergocalciferol (Vitamina D₂) ou colecalciferol (Vitamina D₃), que podem ser obtidas através da ingestão de alguns alimentos ou através da pele, pela exposição à luz solar. É considerada uma hormona lipossolúvel. Quando ocorre um défice em vitamina D, este pode levar ao aparecimento ou o agravamento de algumas patologias. A classificação quanto aos níveis plasmáticos de 25(OH)D é a forma de quantificar as reservas corporais de vitamina D, em que um nível suficiente é considerado acima de 50 nmol/L (ou 20 ng/mL), a insuficiência é quantificada entre 30-50 nmol/L (ou 12-20 ng/mL) e um défice abaixo de 30nmol/L (ou <12ng/mL). A hipovitaminose ocorre com mais frequência nos idosos, mas pode aparecer em qualquer idade e pode estar relacionada com algumas patologias. A síntese de vitamina D através da pele é influenciada pela estação do ano, hora do dia, pigmentação da pele, idade e uso de protetores solares, entre outros. A forma ativa desta vitamina, o 1,25(OH)₂D tem um papel crucial na homeostase do fosfato, mineralização óssea e regulação dos níveis de cálcio. Mais recentemente tem sido relacionada com o desenvolvimento cerebral e neuroprotecção. A conexão entre a vitamina D e o défice cognitivo é fortemente sugerida uma vez que esta influencia vários processos que têm um papel extremamente importante no desenvolvimento da demência. As avaliações neuropsicológicas são realizadas por recurso a determinados testes que avaliam diferentes aspetos da função cognitiva. Os polimorfos associados ao gene VDR constituem um fator de risco no desenvolvimento de algumas patologias.

Palavras-chave: Vitamina D, demência, neuroprotecção, idosos, polimorfismo, VDR

Abstract

Vitamin D can be found in two forms: in the form of ergocalciferol (Vitamin D₂) or cholecalciferol (Vitamin D₃), which can be obtained by eating some types of food or through the skin, by exposure to sunlight. It is considered a fat-soluble hormone. When a deficit occurs in vitamin D, this can lead to the appearance or the aggravation of some pathologies. Classification of plasma levels of 25(OH)D is the way to quantify the body's reserves of vitamin D, where a sufficient level is quantified above 50 nmol/L (or 20 ng/mL), insufficiency is quantified between 30-50 nmol/L (or 12-20 ng/mL) and a deficit below 30nmol/L (or <12ng/mL). Hypovitaminosis occurs more frequently in the elderly but, it may appear at any age and may be related to some pathologies. The synthesis of vitamin D through the skin is influenced by the season, time of day, pigmentation of the skin, age and use of sunscreens, among others. The active form of this vitamin, 1,25(OH)₂D plays a crucial role in phosphate homeostasis, bone mineralization and regulation of calcium levels. More recently it has been related to brain development and neuroprotection. The connection between vitamin D and cognitive deficit is strongly suggested since it influences several processes that play an extremely important role in the development of dementia. Neuropsychological assessments are performed using certain tests that evaluate different aspects of cognitive function. The polymorphisms associated with the VDR gene constitute a risk factor in the development of some pathologies.

Keywords: Vitamin D, Dementia, Neuroprotection, old aged, polymorphisms, VDR

Abreviaturas

I,25(OH)₂D - Calcitriol

25(OH)D - Calcidiol

BHE - Barreira hematoencefálica

DBP - Vitamin D binding protein

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

ELISA - Ensaio de Imunoabsorção Enzimática

GDNF - Fator neurotrófico derivado de linha de células gliais

HPLC – Cromatografia líquida de alta performance

iNOS - Óxido nítrico sintetase induzível

IOM - Instituto de Medicina

LCR - Líquido cefalorraquidiano

NGF - Fator de crescimento nervoso

NTF3 - Neurotrofina 3

PTH - Hormona Paratiroide

ROS – Espécies reativas de oxigénio

RXR - Recetor X retinóico

UVB - Ultravioleta B

VDR - Recetor da vitamina D

VDRE - Elemento de resposta da vitamina D

Introdução

A presente Monografia foi elaborada como parte integrante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Este tema surgiu devido ao atual interesse em torno da vitamina D e que é motivado por duas forças impulsionadoras: a tendência de agravamento mundial da insuficiência nutricional desta vitamina, sendo já considerada como um problema de saúde pública e as recentes descobertas acerca das suas ações endócrinas e não hormonais.

A deficiência em vitamina D é prevalente em todo o mundo, particularmente em grupos de alto risco, incluindo mulheres grávidas, lactentes, migrantes de pele escura e idosos. A vitamina D é referida como sendo uma hormona esteroide, lipossolúvel que é necessária para a manutenção da saúde humana. Uma grande parte é adquirida endogenamente, sob a influência de uma porção estreita de radiação eletromagnética emitida pelo sol, raios UVB (280-315 nm), sendo desta forma, totalmente dependente da exposição solar. O metabolito mais ativo da vitamina D, 1 α 25-dihidroxitamina D₃, resulta da conversão do 7-dehidrocolesterol em colecalciferol, através de uma reação fotoquímica não-enzimática. A via exógena de obtenção da mesma dá-se por ingestão de alguns alimentos, que sofrem a sua absorção no intestino e posteriormente são transportados pelo sistema linfático, até à circulação sanguínea. É uma vitamina fundamental no metabolismo ósseo e no equilíbrio fosfocálcico.^{1,2}

Através de descobertas dos últimos anos conseguiu-se estabelecer que o sistema endócrino da vitamina D é operacional em, pelo menos, 38 tecidos do corpo humano, sendo assim cerca de 3% do genoma humano é regulado, direta ou indiretamente, pela hormona.

Atualmente, a hipovitaminose D constitui uma epidemia que afeta cerca de mil milhões de pessoas em todo o Mundo.²

A vitamina D pode atuar de duas formas distintas, ou seja, possui ações não-genómicas onde altera a atividade de várias vias de sinalização e ações genómicas que ocorrem através da sua ligação ao recetor da vitamina D (VDR) que interage com o recetor X retinoide (RXR) antes de se ligar ao Elemento de resposta da vitamina D (VDRE) localizados num grande número de genes alvo sensíveis à vitamina D.¹ O VDR é um recetor nuclear, único, com afinidade para o calcitriol, o metabolito ativo da vitamina D. É um membro da superfamília de fatores de regulação da transcrição da hormona esteroide / tireoideia. As ações do metabolito bioativo e da forma circulante de vitamina D, 1,25-dihidroxitamina D, são iniciadas quando se liga ao VDR.³

Um polimorfismo é definido como uma variação fenotípica com a capacidade de apresentarem diferentes formatos nos alelos de um mesmo gene, com uma frequência superior a 1% na população. Variações estas que podem ou não provocar efeitos biológicos, na sequência de DNA na população. Por ocorrerem de forma abundante no genoma humano, são estudados com o objetivo de explicar as variações que podem levar ao risco de desenvolvimento de algumas doenças. A maioria dos polimorfos estudados no gene VDR são alterações de comprimento do fragmento de restrição (RFLP).

Vitamina D

A família da Vitamina D é constituída por vários secosteroides, tais como, vitamina D₁, vitamina D₂ (ergocalciferol), vitamina D₃ (colecalfiferol), vitamina D₄ (22-dihidroergocalciferol), que pode ser encontrada em determinados cogumelos, e a vitamina D₅ (sitocalciferol). Estes diferem apenas na estrutura da cadeia lateral. As duas principais formas, e as que serão aqui abordadas, são a vitamina D₂ e a vitamina D₃.⁴

A vitamina D não é totalmente aceite como apenas uma hormona, mas sim uma hormona esteroide pelo facto de ser sintetizada endogenamente. A forma ativa, 1,25(OH)₂D, é um secoesteróide pluripotente com funções fisiológicas para além do seu clássico papel na regulação dos níveis do cálcio, metabolismo ósseo e homeostase do fosfato.⁵ As duas principais formas (vitamina D₂ e vitamina D₃), tal como referi acima, apenas diferem na estrutura da cadeia lateral, sendo que, esta diferença não afeta o metabolismo.⁶ Figura 1. Além disso, a síntese no cérebro humano levou a que pudesse ser referida como uma hormona neuroesteroide que atua em áreas de neurotransmissão, neuroproteção e neuromodulação (têm efeitos autócrinos e parácrinos profundos no tecido cerebral). No entanto, não pode ser considerado um verdadeiro esteroide dado que a sua estrutura química não possui o anel ciclopentanoperidrofenantreno.⁷

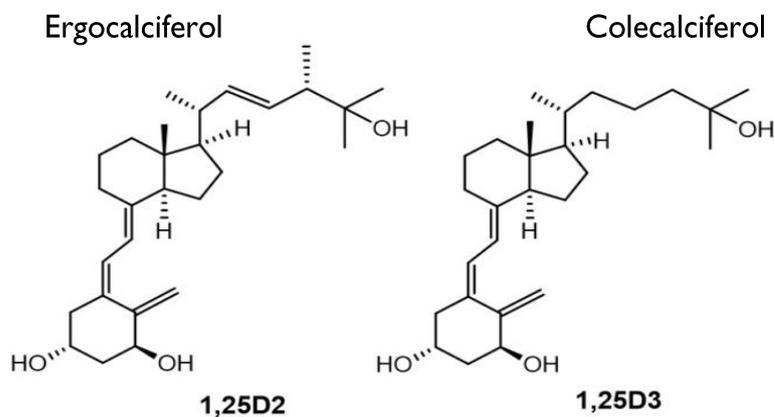


Figura 1- As estruturas da Vitamina D₂ e Vitamina D₃
[Adaptado de fonte 6]

Farmacologia

Apesar de a vitamina D poder ser obtida a partir de determinados alimentos (exógena), a sua maior fonte encontra-se na epiderme (endógena). A pigmentação da pele tem vindo a evoluir de forma a que se consiga proteger dos elevados raios ultravioleta enquanto permite que seja possível uma produção de vitamina D.⁸

A produção endógena de colecalciferol (vitamina D₃), Figura 2, é mediada pela radiação UVB, a partir de 7-deidrocolesterol que é convertido em pré-vitamina D₃. Esta vai sofrer uma outra reação não enzimática, originando desta forma, na pele, uma isomerização térmica que atinge, passados 30 a 60 dias de exposição solar, um pico de vitamina D.^{9,10} Em seguida, no fígado ocorre a primeira hidroxilação através da 25-hidroxilase (CYP27A1), que leva à formação de 25-hidroxivitamina D₃, um precursor inativo (tempo de semivida de 2 a 3 semanas) que é utilizado para determinar os níveis de vitamina D em circulação no sangue. No sangue, a vitamina D é transportada ligada a uma proteína específica de α -globulina-vitamina D. A vitamina D sérica é também uma forma de armazenamento de vitamina D. Na gordura e no músculo, o armazenamento pode fornecer dois ou mais meses de vitamina D na ausência de exposição solar ou da sua ingestão.^{2,8} A segunda hidroxilação, mediada pela 1 α -hidroxilase (CYP27B1), acontece nas células tubulares dos rins, sob a influencia da hormona paratiroide-PTH, (e também no cérebro, placenta, etc.) e leva à produção da forma ativa 1,25-dihidroxivitamina D₃, - calcitriol. As duas hidroxilases fazem parte da família citocromo P450. Devido à sua relação com o sol, esta pode também ser designada por “soltriol”. A PTH é referida como o marcador da vitamina D, uma vez que o aumento da sua produção faz com que a síntese renal de calcitriol seja ativada, passando esta depois para a circulação.

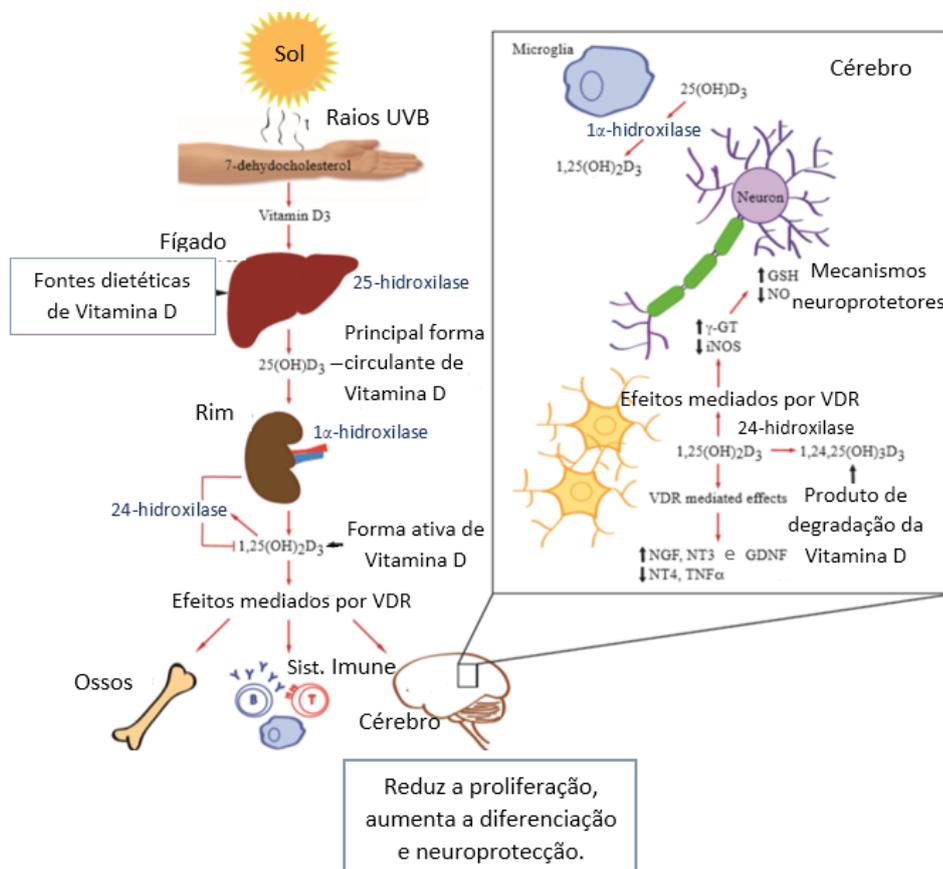


Figura 2-Síntese, localização e visão geral das funções da Vitamina D
[Adaptado de fonte 10]

Ergocalciferol (vitamina D₂) é fotoquimicamente sintetizado em alguns vegetais que contenham ergosterol na sua composição, que serão depois ingeridos, sendo também metabolizado em calcitriol.¹ Está presente também no óleo de fígado de bacalhau e de outros peixes (salmão, cavala), lacticínios e gema de ovo. Uma outra fonte alimentar natural de vitamina D são os cogumelos, em que os seus níveis estão dependentes da exposição solar do alimento, ou seja, quanto maior a exposição solar destes, maior a quantidade de vitamina D. A vitamina D₃ que é produzida a nível cutâneo por ação da radiação UVB, encontra-se também presente em alguns alimentos como o salmão e a sardinha. As fontes endógenas de vitamina D são mais duradouras do que as exógenas, no organismo.¹¹ Independentemente da forma de obtenção, as funções da vitamina D são limitadas até à sua ativação.¹²

A fotossíntese dérmica pode sofrer variações intraindividuais pois é afetada pela idade, uma vez que à medida que a idade vai aumentando a integridade da pele vai decrescendo, a epiderme torna-se mais fina, quase transparente, que associado à perda do colesterol transdérmico fazem com que haja uma redução na eficiência da produção de vitamina D. A luz ambiental (afetada pela latitude, hora do dia, estação do ano), pigmentação da pele dado que a elevada pigmentação leva a que a absorção da radiação UVB seja feita maioritariamente pela melanina (a produção ocorre na pele humana de qualquer cor sob irradiação UVB, mas a taxa de síntese diminui com o aumento da pigmentação), uso de protetor solar (ex: um protetor solar com fator de proteção cutâneo de 30 diminui a produção de vitamina D em mais de 95%), ser idoso ou estar institucionalizado, mal absorção, doenças renais ou hepáticas e uso de certos fármacos (sequestradores de ácidos biliares, diuréticos da ansa, glucocorticoides, antiepiléticos e antiretrovirais)² são também outros condicionantes nesta síntese. Muitos outros fatores ambientais interferem na disponibilidade de vitamina D via radiação UVB, como a camada de ozono, as nuvens, poluição atmosférica e a reflexão da superfície. Em Portugal, assim como em muitos outros países, a maior parte da população passa a uma grande parte do seu dia debaixo de luz artificial, sem se dar conta, uma vez que o emprego assim as obriga. No nosso país, temos a sorte de termos muitos dias soalheiros, no entanto não conseguimos extrair do sol o seu maior benefício para a saúde, a vitamina D.

Demência vs Défice cognitivo

O termo função cognitiva engloba uma variedade de funções e processos cerebrais que incluem receber informação externa, processá-la internamente e responder corretamente a esse estímulo.

A demência refere-se a um declínio na capacidade mental forte o suficiente para interferir com o quotidiano. A perda de memória é um exemplo. Quem dela sofre, perde a sua capacidade de realizar tarefas rotineiras, perde qualidade de vida e autonomia. É de salientar que não se trata de uma doença específica, mas sim de um termo geral que descreve uma variedade de sintomas. Normalmente é progressiva, ou seja, os sintomas começam a aparecer lentamente e vão se agravando ao longo do tempo.

Atualmente, é considerado um grave problema de saúde pública e que está associado a um elevado custo monetário, sendo quase impossível de suportar pela maioria dos países. Na ausência de tratamentos farmacológicos curativos, é necessário fazer alterações no quotidiano de modo a reduzir os riscos e tentar prevenir o aparecimento deste problema.

Fatores de risco

Alguns fatores de risco, como a idade e a genética, tais como ser portador do genótipo ApoE ϵ 4, não podem ser alterados, no entanto outros poderão. Fatores de risco cardiovasculares podem ser controlados, já que controlar a pressão arterial, colesterol e a glicémia mantendo-os dentro dos limites de referência e controlar também o peso corporal, são comportamentos que são dependentes do nosso estilo de vida. O tabagismo é também outro comportamento que também depende de nós e que deve ser evitado. A prática de exercício físico também é algo que devemos ter sempre em mente, pois com isto podemos aumentar o fluxo de sangue e oxigénio ao cérebro o que beneficia as células cerebrais. O tipo de alimentos que ingerimos tem também um grande impacto não só no coração como também no cérebro. Consumir baixa quantidade de carne vermelha ao contrário das frutas e vegetais, peixe e marisco, frutos secos, e outras gorduras saudáveis (insaturadas). O baixo nível de educação e a falta de estimulação cognitiva também contribuem para o risco de desenvolver demência.¹³

À medida que a população continua rapidamente a envelhecer, é importante identificar quais os fatores de risco modificáveis para a demência, incluindo fatores relacionados com o estilo de vida e dieta. Nos últimos tempos, a ideia de que a função cognitiva pode ser influenciada pela dieta ou por nutrientes específicos tem ganho cada vez mais relevância.

Apesar de vários ensaios com medicamentos serem realizados, ainda não foram descobertos os que consigam reverter ou melhorar os sintomas clínicos da demência (problemas de memória, dificuldades na comunicação e incapacidade de foco e de prestar atenção) sendo que, a terapia preventiva dirigida a pessoas em risco de desenvolver esta doença continua a ser um objetivo essencial.¹³

Défice cognitivo ligeiro (Mild Cognitive Impairment, MCI) situa-se entre o envelhecimento normal e um estado intermédio de demência em que há um risco associado maior de progressão para demência. Intervir na fase final do desenvolvimento de demência pode fazer com que haja um abrandamento no avanço da doença, mas não ocorrem efeitos nos danos patológicos já instalados. Assim sendo, a deteção de estados de défice cognitivo ligeiro é fundamental e é o foco atual do trabalho clínico.¹⁴

Testes de diagnóstico

Testes de desempenho neuropsicológico são os que mais frequentemente se utilizam nos estudos de vitamina D e função cognitiva. A função cognitiva pode ser avaliada através de diferentes testes, com recurso a computadores ou não.

A precisa determinação da localização e efetividade de diversos processos cognitivos pode ser feita com recurso a encefalogramas ou através da avaliação da atividade cerebral associada com domínios específicos da função cognitiva através de uma ressonância magnética, usualmente reconhecida como o método padrão, no entanto, todos os estes estão sujeitos a limitações.¹²

MINI MENTAL STATE EXAMINATION-MMSE

Este questionário é usado como triagem para a função cognitiva geral e consiste em seis categorias, cada uma representando um domínio ou função cognitiva diferente: orientação no tempo e orientação no espaço, registo de três palavras, atenção e cálculo, evocação das três palavras, linguagem e construção visual. Este teste é, então, usado quando se pretende uma abordagem da função cognitiva mais geral. Para domínios específicos seriam utilizados outro tipo de testes. A escala vai desde 30 (função normal) a 0 (défice cognitivo). Tem como vantagens o facto de não ser necessário equipamento especializado ou treino para a sua administração e tem validade tanto para o diagnóstico como para a análise longitudinal.¹⁵ (Anexo I).

SIX-ITEM COGNITIVE IMPAIRMENT TEST – 6CIT

É uma ferramenta útil no cuidado primário no rastreio da demência. Trata-se de um instrumento da avaliação cognitiva simples, breve e que tem demonstrado favoráveis propriedades psicométricas (sensibilidade e especificidade) quando usado para identificar défices cognitivos. Tem sido recomendado como uma boa alternativa ao MMSE em diversas situações dado ser mais preciso. Demora apenas 3 a 4 minutos a ser preenchido sendo constituído por 6 questões. Uma pontuação entre 0-7 é considerada normal. ¹⁶ (Anexo 2)

RAVEN'S COLORED PROGRESSIVE MATRICES - RCPM

Trata-se de um teste não verbal, sendo utilizado para determinar a habilidade não verbal de uma pessoa em se expressar. Está dividido em três secções, com 12 itens cada. Cada um corresponde a um padrão visual no qual falta uma pequena parte. A pessoa tem de responder qual das alternativas que são dadas é a mais adequada na parte em que falta. Uma pontuação mais baixa indica um desempenho pior.¹⁵

CODING TASK– CT

A velocidade com que a informação é processada é determinada com recurso a este teste. Consiste em três ensaios idênticos, cada um com a duração de 1 minuto. O entrevistado tem de dar um exemplo combinando dois caracteres de acordo com um exemplo dado. A pontuação em cada ensaio é definida como o número de caracteres completo, independentemente do número de respostas erradas.

AUDITORY VERBAL LEARNING TEST-AVLT

A memória é avaliada com recurso a este teste. Ao entrevistado é pedido que memorize tantas as palavras que conseguir de uma lista de palavras com uma sílaba que lhes é dada a ouvir pelo responsável. Este procedimento é repetido 3 vezes usando sempre a mesma lista de palavras. A capacidade de aprendizagem é avaliada tendo em conta o número total de palavras que o entrevistado conseguiu memorizar. Após 20 minutos, o entrevistado refere as palavras que se recorda, para avaliar a memória atrasada. Uma função cognitiva mais deteriorada significa então um resultado mais baixo.

THE STROOP COLOR-WORD TEST - SCWT

Por sua vez este teste neuropsicológico avalia a atenção e a velocidade mental e é extensivamente utilizado para determinar a habilidade de inibir interferências cognitivas que podem surgir quando o processamento de um determinado estímulo impede o processamento simultâneo de um outro estímulo, conhecido como efeito de Stroop.¹⁷

LETTER DIGIT SUBSTITUTION TEST- LDST

Os testes de substituição são tarefas cognitivas que estão dependentes da velocidade que requer aos participantes em associar determinados sinais (letras, símbolos, p.ex.). São particularmente utilizados para analisar a velocidade de processamento de informação, uma função cognitiva que reflete a velocidade com que funções cognitivas elementares podem ser realizadas.

ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA

Avalia a presença de sintomas depressivos.

Papel da vitamina D no declínio cognitivo

Concentrações de vitamina D e resultados na saúde

Estima-se que cerca de 1 bilião de pessoas em todo o mundo sofra de hipovitaminose D, ou seja, níveis sanguíneos de 25-hidroxivitamina D inadequados (abaixo de 50 nmol/L ou 20 ng/mL, segundo IOM). Este é um problema maior e mais grave do que inicialmente se pensava. Vários estudos têm demonstrado que há uma associação entre o défice de vitamina D e o aparecimento de algumas patologias.²

Apesar de ser 1,25(OH)₂D (Vitamina D₃) o ligando que tem mais afinidade para o recetor da vitamina D, a interpretação das concentrações desta molécula pode levar a erros, uma vez que além da variação minuto-a-minuto que podem ocorrer mesmo na presença de deficiência de vitamina D sustentada e profunda, as concentrações séricas de 1,25(OH)₂D não refletem as propriedades autócrinas ou parácrinas da hormona ativa. Em vez disso, é amplamente aceite que 25(OH)D (Vitamina D₂) seja o biomarcador que melhor reflete a exposição total da vitamina D, refletindo com precisão a ingestão da vitamina D tanto de fontes alimentares como ambientais.

Na população em geral, foi demonstrado que a insuficiência em vitamina D é mais prevalente em indivíduos hispânicos e afro-americanos e foi estabelecida uma relação entre esta insuficiência e um risco aumentado de declínio da memória e da performance cognitiva.¹⁸

Existem diversas metodologias de quantificação, no entanto, os imunoensaios como os Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) são dos métodos mais utilizados nos dias de hoje, para o doseamento de 25(OH)D total. Os restantes como Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC) e Cromatografia Líquida de Alta Performance acoplada com Espectrometria de Massa de (HPLC-MS) fazem uma quantificação individual. Apenas quando há a probabilidade de desenvolver uma patologia grave é que estes são realizados ou quando há evidência suficiente nos resultados dos exame que comprovem um défice em vitamina D.¹¹

Gene VDR

O gene VDR fornece instruções para produzir uma proteína chamada recetor da vitamina D (VDR), que permite que o organismo responda à vitamina D. Este gene encontra-se localizado no cromossoma 12q13.11 e tem cerca de 100Kb de comprimento, estando dividido em 8 intrões e 9 exões e codifica um recetor nuclear com efeitos pluripotentes.¹⁹

A maior parte das atividades biológicas são mediadas por este recetor nuclear de elevada afinidade (VDR) que atua como um fator de transcrição ativado por um ligando. É expresso no cérebro humano, com a expressão mais elevada no hipotálamo e nos grandes neurónios da substância nigra, mas também está presente no intestino, rins, pele e glândula tiroideia. Por ser expresso em todos estes sistemas e tecidos, o VDR é classificado como pleiotrópico.² A importância do VDR a nível biológico está relacionada com as ligações que este estabelece com os elementos, que promovem os genes alvo nos locais onde é expresso.^{20,21}

A ligação da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ao VDR faz com que este seja fosforilado e induz uma mudança na conformação do VDR, permitindo que este forme um heterodímero com o recetor X retinóico (RXR). Este heterodímero acaba por recrutar complexos proteicos co-regulatórios e liga cada um dos VDRE, localizados nas regiões promotoras dos genes, dentro do genoma para influenciar a transcrição genética. A proteína VDR humana é composta por 427 aminoácidos.¹

Distribuição do VDR e da 1α -hidroxilase no cérebro humano

In situ, a vitamina D exerce a maioria das suas funções através do seu recetor nuclear, o VDR, que é expresso em células neuronais e gliais em praticamente todas as regiões do SNC. Em particular, o VDR é expresso no hipocampo, no hipotálamo, no córtex e no subcórtex, que são consideradas as áreas essenciais para a cognição.²²

A vitamina D 25-hidroxilase, 25-hidroxivitamina D- 1α -hidroxilase e também a 24-hidroxilase, que degrada $25(\text{OH})\text{D}$ e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, estão presentes em áreas chaves do cérebro humano (neurónios da substância nigra e células gliais), destacando desta forma que o SNC contém todo o material enzimático necessário para metabolizar localmente a sua própria forma ativa de vitamina D.²³ Estão também presentes nas células do sistema imunitário, nas quais todas expressam o VDR como pré-requisito para ser acessível à sinalização da vitamina D, e em muitos órgãos interno. É capaz de se ligar especificamente aos elementos de resposta de DNA quando ligado ao ligando.¹

Ações da vitamina D no desenvolvimento cerebral

O envelhecimento cerebral é particularmente caracterizado, a nível celular, por morte neuronal, redução da excitabilidade neuronal, comprometimento da transmissão sináptica e alteração da homeostase do cálcio.

Há cada vez mais evidências a demonstrar que a vitamina D apresenta funções ao nível do desenvolvimento cerebral, sejam elas manter a homeostase do cálcio, sinalização, regular a produção de fatores neurotróficos, contribuir para a neuroprotecção, modular a neurotransmissão e contribuir para a plasticidade sináptica, Figura 3.

A vitamina D sérica é capaz de atingir o líquido cefalorraquidiano (LCR) e o cérebro ao atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) por difusão passiva.²⁴ 25-hidroxivitamina D é uma pró-hormona lipofílica que é transportada na circulação, maioritariamente ligada à proteína transportadora de vitamina D (DBP) e à albumina. Baseando-nos na hipótese da Hormona Livre, apenas a fração livre e a fração ligada à albumina podem exercer uma atividade biológica. A concentração de 25(OH)D, a forma circulante de vitamina D, no LCR correlaciona-se positivamente com a do soro em condições fisiológicas.¹⁸

Propriedade neurotróficas

Atualmente já se encontra estabelecido que a vitamina D apresenta a capacidade de aumentar a produção de fatores neurotróficos, como o fator de crescimento nervoso (NGF), fator neurotrófico derivado de linha de células gliais (GDNF) e neurotrofina 3 (NTF3). NGF é essencial para a sobrevivência e diferenciação dos neurónios sensoriais e sinápticos. GDNF é crucial para o desenvolvimento do sistema dopaminérgico e noradrenérgico.²⁵

Neuroproteção

A vitamina D tem apresentado a capacidade de melhorar a defesa neuronal. Ao regular NGF e GDNF, vai apresentar propriedades protetoras, ou seja, consegue controlar os processos de desintoxicação cerebral, uma vez que protege contra a atividade da glutamyl-transpeptidase γ (que se trata de uma enzima chave envolvida no metabolismo antioxidante da glutatona) e contra os radicais livres gerados pelas espécies reativas de oxigénio (ROS) e óxido nítrico.^{26,22} Associado a este mecanismo, sabe-se também que inibe a síntese da óxido nítrico sintetase induzível (iNOS). Danos ao cérebro causados pelo stress oxidativo podem contribuir para a disfunção cognitiva em doenças neurodegenerativas.³ Além disto, verificou-se que a vitamina D reverte as alterações inflamatórias, uma vez que, que estudos recentes indicam que esta consegue inibir a produção de TNF- α e IL6, revertendo assim a ação inflamatória.¹² Atenua a acumulação de β -amiloide 42 através da fagocitose do peptídeo A β e

depuração na BHE. Tem também a capacidade de aumentar o efluxo $A\beta$ do cérebro para o sangue na BHE, resultando também desta forma numa redução do número de placas amiloides.²⁷

A vitamina D no cérebro pode ajudar a reduzir os níveis de cálcio já que níveis cerebrais elevados podem levar a neurotoxicidade. Este mecanismo ocorre uma vez que a vitamina D consegue modular os canais de cálcio dependentes de voltagem.²⁴ Esta proteção também pode resultar do facto da homeostase intraneuronal do cálcio ser mantida através da síntese de proteínas citoplasmáticas relacionadas com o cálcio, como a parvalbumina, calbindina e calretinina.¹²

Neurotransmissão

Tem sido demonstrado que a vitamina tem a capacidade de regular alguns sistemas neurotransmissores, incluindo acetilcolina, dopamina, serotonina, ácido γ -aminobutírico.² Um exemplo disso é que o tratamento com vitamina D leva a que os níveis de atividade da acetilcolinesterase em determinadas áreas do cérebro aumentem o que pode ter impacto na neurotransmissão colinérgica. O tratamento com vitamina D também mostrou aumentar o aumentar os níveis teciduais de dopamina e seus metabolitos da substância nigra.²⁸

Existe evidência crescente de que a vitamina D pode ajudar na prevenção de doenças neurodegenerativas relacionadas com o envelhecimento através da proteção contra comorbidades como doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, doença arterial periférica, oxidação e inflamação e saúde neuronal.²⁹ A concentração de vitamina D está diretamente associada com o volume do cérebro, ou seja, indivíduos com baixas concentrações a circular têm volumes de cérebro mais reduzidos e ventrículos mais largos.^{30,24}

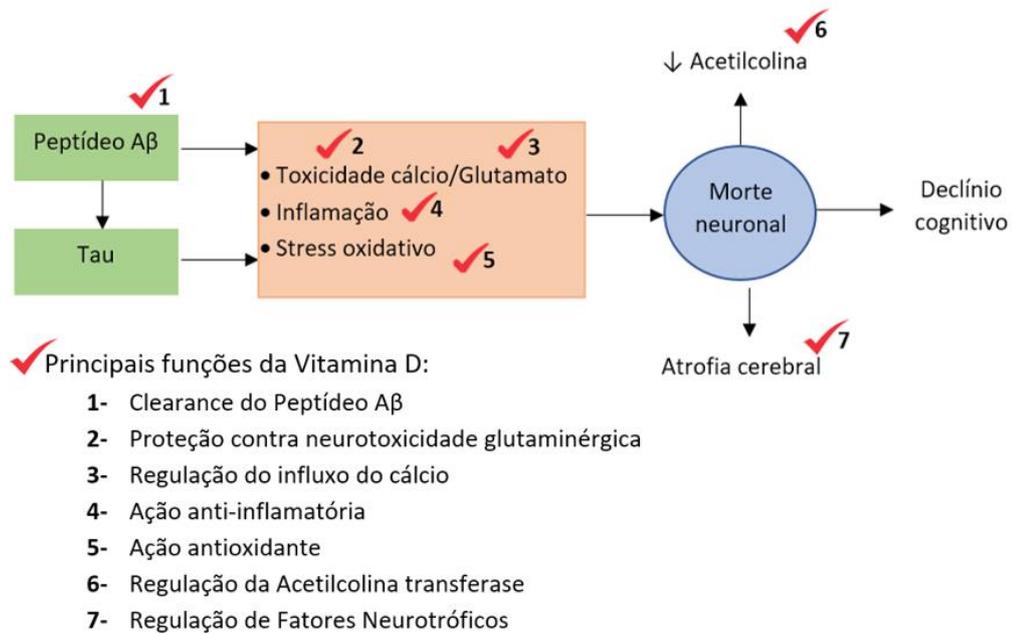


Figura 3-Potenciais alvos e papéis neuroprotetores da vitamina D
[Adaptado de fonte 22]

A vitamina D influencia a função neuronal ligando-se aos recetores intracelulares que poderão atuar como fatores de transcrição e regular a expressão genética. Os efeitos fundamentais são os mecanismos de diferenciação celular, crescimento, antioxidante, anti-inflamatório e autoimune.

A insuficiência de vitamina D pode ser considerado um fator de risco modificável relativamente à demência, já que o papel da vitamina D na função cerebral está cada vez mais claro. A nível molecular, o cérebro tem a capacidade de sintetizar a forma ativa da vitamina D (1,25(OH)₂D) em muitos tipos de células e regiões com predominância no hipotálamo e nos grandes neurónios dentro da substância nigra. Muitos genes são regulados pela vitamina D permitindo que as células sintetizem produtos relevantes em resposta a sinais e estímulos de rotina, demonstrando que a vitamina D atua como um agente autócrino e parácrino.³¹ A função neuronal normal depende da absorção e ativação da vitamina D.

Polimorfos do VDR E DBP

Algumas alterações no gene VDR levam a uma versão anormalmente curta da proteína VDR. Outros resultam na produção de um recetor anormal que não pode se consegue ligar ao calcitriol, ao RXR ou ao DNA. Embora possa existir muito calcitriol no organismo, a proteína VDR quando alterada não pode estimular a atividade genética. Variações neste gene estão altamente associadas com disfunções no metabolismo da vitamina D.

O polimorfismo corresponde a alterações genéticas que ocorrem da substituição, deleção ou inserção de nucleótidos que alteram a sequência do DNA, com uma frequência maior ou igual a 1% na população. O polimorfismo no gene VDR que se encontra no cromossoma 12q13.11 são de base única (SNP) em que as alterações mais estudadas neste gene são o FokI (rs10735810 T>C) no codão inicial do exão 2, BsmI (rs1544410 G>A) e ApaI (rs7975232 G>T), que se situam no intrão 8 e o TaqI (rs731236 C>T), situado no exão 9.⁵

Polimorfismo no gene do VDR pode influenciar a suscetibilidade para o comprometimento cognitivo leve ou funcionamento cognitivo geral. Assim como o polimorfismo na proteína de ligação da vitamina D (DBP), que foram primeiro associados com mulheres pré-menopáusicas. Esta proteína é a responsável pelo transporte de vitamina D e seus metabolitos. Com as concentrações de vitamina D foram associados dois polimorfos (SNP's), rs7041 e rs4588, localizados nos exões (mais precisamente, no 11) da DBP. O primeiro, resulta de uma transversão T→G, e o segundo, de uma transversão C→A. Os polimorfos podem ter efeitos diferentes consoante a carga de vitamina D, ou seja, quanto maior a carga de vitamina D maiores os efeitos do polimorfismo, Tabela 1.³²

Tabela 1 - Relação entre as concentrações de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] e os genótipos da proteína de ligação da vitamina D em função da carga de vitamina D em mulheres pré-menopáusicas. [Adaptado de fonte 32]

| | | Concentração ajustada de 25(OH)D no plasma | | | | | |
|--|----------|--|------------|--------------------------|------------|------------|--|
| | | Baixa carga de Vitamina D | | Alta carga de Vitamina D | | | |
| Polimorfismo de nucleotídeos únicos(SNP) | Sujeitos | Média ± EP | | Sujeitos | | Média ± EP | |
| | | n (%) | nmol/L | n (%) | nmol/L | | |
| DBP-1 | rs7041 | 86 (27.9) | 58.4 ± 1.8 | 140 (33.4) | 73.4 ± 1.4 | | |
| | | 162 (52.6) | 55.6 ± 1.3 | 214 (51.1) | 71.4 ± 1.1 | | |
| | | 60 (19.5) | 55.1 ± 2.1 | 65 (15.5) | 64.8 ± 2.1 | | |
| DBP-2 | rs4588 | 155 (50.3) | 58.2 ± 1.3 | 212 (50.6) | 74.1 ± 1.1 | | |
| | | 126 (40.9) | 54.8 ± 1.5 | 169 (40.3) | 69.3 ± 1.3 | | |
| | | 27 (8.8) | 52.7 ± 3.2 | 38 (9.1) | 61.5 ± 2.7 | | |

A associação de vários polimorfos no gene VDR com doenças vulgares tem sido estudada. O polimorfismo FokI (rs10735810) - consiste na alteração T→C no codão inicial do exão 2, levando assim à síntese de uma forma mais curta e mais ativa da proteína, ou seja, à alteração da estrutura da proteína, o que faz com que se crie um local alternativo para o início da tradução. Até ao momento, o polimorfismo FokI, é o único funcional conhecido no VDR.³³ A análise do haplotipo, ou seja, o bloco de alelos, também foi estudada e afirmou-se que as populações europeias diferem a este respeito dos africanos.¹

O polimorfismo de FokI influencia o declínio cognitivo associado à diminuição do resultado total do MMSE ao longo do tempo de acompanhamento após ter em consideração a idade, o sexo e a escolaridade.³

Apal, BsmI e TaqI, não afetam a estrutura da proteína do polimorfismo do gene VDR, mas a transcrição 3' começa com um forte desequilíbrio e definem 5 haplotipos, Figura 4.^{14,33}

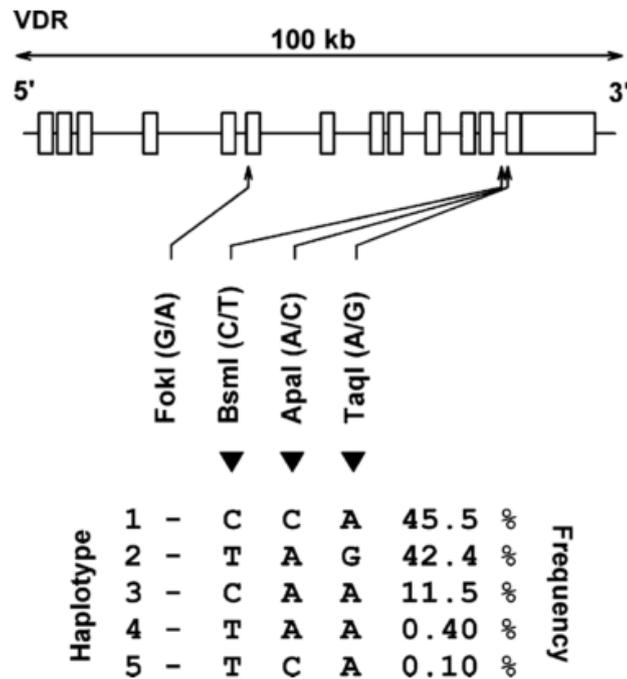


Figura 4- Estrutura do gene VDR e os seus haplótipos
[Adaptado fonte 33]

Os polimorfos de nucleotídeos únicos (SNP) no gene do recetor da vitamina D (VDR) que podem influenciar a afinidade da vitamina D₃ ao seu recetor podem estar relacionados com doenças neurodegenerativas e danos neuronais ao alterar as vias mediadas pela vitamina D.³

Suplementação em Portugal – Uma necessidade?

Os baixos níveis de vitamina D podem ser facilmente corrigidos. Esta medida pode contribuir para a prevenção de patologias neurológicas. O recurso à suplementação é uma forma segura e eficaz de ajustar os níveis séricos desta no organismo, principalmente em grupos que apresentem carência na mesma ou risco de a atingir.

Em termos de elevar o nível sérico total de 25(OH)D, a vitamina D₂ e a vitamina D₃ são idênticas. No entanto, tem se verificado que a vitamina D₃ tem um efeito mais potente. Estas duas formas diferem na estrutura de cadeia lateral e no tempo de semivida sérico. Quando tratados com vitamina D₂, os níveis séricos tendem a diminuir mais rapidamente. Esta diferença é mais notável após 2 ou 4 semanas em que os níveis séricos, com vitamina D₃ mantêm-se mais elevados.³⁴

Em Portugal, os suplementos disponíveis no mercado com vitamina D estão associados a outras substâncias, na sua maioria. Esta encontra-se sob a forma de ergocalciferol ou colecalciferol (Infarmed, 2017).

“Seja em que estação for; Portugal é conhecido por dias de céu azul e sol. Ainda assim, existe no país “uma quase epidemia de pessoas com baixos níveis de vitamina D”. O alerta é do presidente da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. (...) O nosso estilo de vida e os nossos hábitos alimentares modificaram-se. Durante muitos anos, o homem trabalhava ao ar livre, estava exposto ao sol e conseguia garantir a vitamina D necessária, que é produzida por ação das radiações ultravioletas sobre o nosso organismo. Vários estudos recentes mostram mesmo que os portugueses têm níveis desta vitamina inferiores às populações dos países nórdicos, com uma menor incidência solar mas onde os suplementos estão amplamente massificados entre a população. Vinte minutos diários sem protetor solar bastam para garantir a produção de vitamina D necessária ao organismo, sendo que essa exposição deve ser feita até às 11h, evitando fazê-lo também antes das 9h e ao fim da tarde, uma vez que a essas horas os raios solares estão muito inclinados, resultando numa produção reduzida de vitamina D”.³⁵

Recentemente vieram a público notícias sobre uma subida muito significativa do consumo de vitamina D entre nós. A notícia adiantava: “...encargos com a prescrição de vitamina D quintuplicaram em dois anos, passando de €1,1 milhões para 5,7 milhões, entre medicamentos com e sem compartição. A despesa para o Serviço Nacional de Saúde passou de 779 mil euros para 2,1 milhões.” e finalizava com “De acordo com a SIC, foi publicitado um estudo que dá como certo que a maioria dos portugueses têm falta de vitamina D.”³⁶

Toxicidade

Uma quantidade excessiva de Vitamina D não é geralmente obtida quer por via endógena quer por via exógena, sendo raros os casos de intoxicação, o que pode ser explicado, em parte, pela capacidade do rim de limitar a produção de calcitriol ativo. O aumento dos níveis de calcitriol inibe a hormona paratiroide (PTH), diminuindo a produção de calcitriol no rim. A atividade renal da 24-hidroxilase limita ainda mais a disponibilidade de calcitriol. O gene da 24-hidroxilase está sob o controlo transcricional do calcitriol, proporcionando assim um feedback negativo apertado.

A dose de vitamina D necessária para induzir toxicidade depende de pessoa para pessoa e está dependente de fatores como a absorção, metabolismo e armazenamento.

Uma hipervitaminose não deve ter apenas como base de diagnóstico os níveis elevados de 25(OH)D, deve também ser analisada a existência de hipercalcemia acompanhada de hiperfosfatemia e hipercalcúria.² A ingestão simultânea de quantidades elevadas de cálcio e fosfato com calcitriol pode também levar a estas situações.

Os efeitos secundários, que são pouco frequentes, podem ser dores de cabeça, sonolência, fotofobia, conjuntivite, arritmia cardíaca, hipertensão, hipercolesterolemia, vômitos, náuseas e boca seca.

Conclusão

Nos dias de hoje, a elevada carência de vitamina D faz parte de um problema de saúde pública. A maior causa deste défice deve-se ao facto de a exposição solar não ser suficiente. É de salientar que na ausência desta fonte, a que fornece uma maior quantidade desta vitamina, é difícil ou mesmo impossível a obtenção de uma quantidade suficiente de vitamina D, de forma a poder satisfazer as necessidades do organismo.

A vitamina D surge, no Homem, como um composto único, não só por ser produzida na pele exposta à radiação UV, como pelas funções que desempenha como pró-hormona. A descoberta dos VDR em diversas áreas, tais como no cérebro, justificam o elevado interesse nos potenciais efeitos terapêuticos da vitamina D. A maioria das atividades biológicas são mediadas pelo VDR. Uma variação no gene deste recetor pode provocar alguma anormalidade do mesmo, o que vai afetar os processos em que a vitamina D participa.

Doenças neurodegenerativas envolvem a perda de neurónios que participam em funções cognitivas, emocionais, motoras e sensoriais. O diagnóstico é apoiado pela dificuldade em realizar determinadas atividades do quotidiano, padrões comportamentais alterados, perda de memória e evidência de atrofia cerebral. Hipovitaminose D está associada com a alteração de domínios específicos das funções cognitivas e executivas, particularmente a velocidade de processamento, memória curta, enquanto que o efeito na memória episódica é mais leve. O défice nesta vitamina está também ligado a alterações cerebrais, tais como a sua volumetria, vasculatura e metabolismo.

Além de apresentar efeitos no metabolismo ósseo, a vitamina D apresenta características de um verdadeiro neuroesteroide, uma vez que tem o cérebro com um dos órgãos alvo. Ocupa um lugar central e crítico uma vez que participa em vários processos de forma a manter a saúde cerebral, tais como regulação da neurotransmissão, neuroprotecção, stress oxidativo, inibição de agentes pro-inflamatórios. A somar a isto está o facto de conseguir controlar a diferenciação e maturação dos neurónios.

A concentração plasmática de vitamina D é influenciada por diversos fatores, entre um deles a idade, os níveis de $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}$ vão diminuindo à medida que uma pessoa envelhece. Manter o status e elevado o suficiente ao longo da vida representa uma atrativa solução para prevenir ou retardar o declínio cognitivo. Atualmente existe uma grande controvérsia uma vez que se por um lado não se aconselha uma exposição solar frequente e nas horas de mais calor sem uso de protecção solar, visto o risco de desenvolver cancro de pele se encontrar aumentado, por outro, ao utilizar filtros solares, estamos a impedir que ocorra a produção

endógena de vitamina D. É necessário encontrar um equilíbrio de forma a conseguir uma produção suficiente de vitamina D sem por em perigo a nossa saúde.

A suplementação, sob a forma de ergocalciferol ou colecalciferol, pode ser considerada uma boa estratégia, sendo segura, de baixo custo e facilita o doseamento, permitindo fazer os corretos ajustes para necessidades específicas de grupos alvo problemáticos. A necessidade de explorar o impacto adverso da privação de vitamina D no cérebro envelhecido parece especialmente importante porque quase um em cada dois adultos mais velhos (ou seja, com 65 anos ou mais) e 70-90% dos adultos com dificuldades cognitivas têm hipovitaminose D.²²

É com bastante orgulho que vejo realizada a minha Monografia, sobre um tema tão atual e tão interessante. Será sempre com enorme satisfação que me recordarei do que a tão nobre Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra me deu.

Bibliografia

1. WEHR, H. and BEDNARSKA-MAKARUK, M. **Vitamin D and cognition.** *Postep. Psychiatr. i Neurol.*, 25 (2016) 49–53.
2. MORETTI, R., MORELLI, M. E. and CARUSO, P. **Vitamin D in Neurological Diseases: A Rationale for a Pathogenic Impact.** *Int. J. Mol. Sci.*, 19 (2018) 2245.
3. GATTO, N. M., PAUL, K. C., SINSHEIMER, J. S., JEFF, M., BORDELON, Y., RAUSCH, R., RITZ, B., HEALTH, G., ANGELES, L., ANGELES, L., ANGELES, L. and ANGELES, L. **HHS Public Access.** (2017) 100–106 doi:10.1016/j.jns.2016.09.013.Vitamin.
4. YOSHIMOTO, Y. and NORMAN, A. W. **Biological activity of vitamin D metabolites and analogs: dose-response study of ⁴⁵Ca transport in an isolated chick duodenum perfusion system.** *J Steroid Biochem*, 25 (1986) 905–909.
5. REZA, H., KHORSHID, K., GOZALPOUR, E., SALIMINEJAD, K., KARIMLOO, M., OHADI, M. and KAMALI, K. **Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphisms and Late-Onset Alzheimer's Disease: An Association Study.** *Iran. J Publ Heal.*, 42 (2013) 1253–1258.
6. KUTNER, A. and BROWN, G. **Vitamins D: Relationship between Structure and Biological Activity.** *Int. J. Mol. Sci.*, 19 (2018) 2119.
7. KIRALY, S. J., KIRALY, M. A., HAWE, R. D. and MAKHANI, N. **Vitamin D as a Neuroactive Substance: Review.** *Sci. World J.*, 6 (2006) 125–139.
8. JABLONSKI, N. G. and CHAPLIN, G. **The roles of vitamin D and cutaneous vitamin D production in human evolution and health.** *Int. J. Paleopathol.*, (2018) 0–1 doi:10.1016/j.ijpp.2018.01.005.
9. LICHTENSTEIN, A., FERREIRA-JÚNIOR, M., SALES, M. M., AGUIAR, F. B. DE, FONSECA, L. A. M., SUMITA, N. M. and DUARTE, A. J. S. **Vitamina D: ações extraósseas e uso racional.** *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 59 (2013) 495–506.
10. BIKLE, D. D. **Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications.** *Chem. Biol.*, 21 (2014) 319–29.
11. ALVES, M., BASTOS, M., LEITÃO, F., MARQUES, G., RIBEIRO, G. and CARRILHO, F. **Vitamina D—importância da avaliação laboratorial.** *Rev. Port. Endocrinol. Diabetes e Metab.*, 8 (2013) 32–39.
12. ASPELL, N., LAWLOR, B. and O'SULLIVAN, M. **Is there a role for vitamin D in supporting cognitive function as we age?** *Proc. Nutr. Soc.*, 25 (2017) 1–11.
13. GOODWILL, A. M., CAMPBELL, S., SIMPSON, S., BISIGNANO, M., CHIANG, C., DENNERSTEIN, L. and SZOEKE, C. **Vitamin D status is associated with executive function a decade later: Data from the Women's Healthy Ageing Project.** *Maturitas*, 107 (2018) 56–62.

14. KEYIMU, K., ZHOU, X., MIAO, H. and ZOU, T. **Relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and mild cognitive impairment in elderly Uygur people.** 7 (2014) 5282–5288.
15. VAN SCHOOR, N. M., COMIJS, H. C., LLEWELLYN, D. J. and LIPS, P. **Cross-sectional and longitudinal associations between serum 25-hydroxyvitamin D and cognitive functioning.** *Int. Psychogeriatrics*, 28 (2016) 759–768.
16. APÓSTOLO, J. L. A., PAIVA, D. DOS S., SILVA, R. C. G. DA, SANTOS, E. J. F. DOS and SCHULTZ, T. J. **Adaptation and validation into Portuguese language of the six-item cognitive impairment test (6CIT).** *Aging Ment. Heal.*, 7863 (2017) 1–6.
17. SCARPINA, F. and TAGINI, S. **The stroop color and word test.** *Front. Psychol.*, 8 (2017) 1–8.
18. SPEECKAERT, M. M. and DELANGHE, J. R. **25-Hydroxyvitamin D in Patients With Cognitive Decline.** (2016) doi:10.1001/jamaneurol.2015.4259.Conflict.
19. CUI, X., GOOCH, H., PETTY, A., MCGRATH, J. J. and EYLES, D. **Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions.** *Mol. Cell. Endocrinol.*, 453 (2017) 131–143.
20. RAI, V., ABDO, J. O. E., AGRAWAL, S. and AGRAWAL, D. K. **Vitamin D Receptor Polymorphism and Cancer: An Update.** *Anticancer Res.*, 37 (2017) 3991–4003.
21. REFERENCE, G. H. **VDR gene.** (2018) Available at: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/VDR#location>.
22. ANNWEILER, C., DURSUN, E., FÉRON, F., GEZEN-AK, D., KALUEFF, A. V., LITTLEJOHNS, T., LLEWELLYN, D. J., MILLET, P., SCOTT, T., TUCKER, K. L., YILMAZER, S. and BEAUCHET, O. **‘Vitamin D and cognition in older adults’: Updated international recommendations.** *J. Intern. Med.*, 277 (2015) 45–57.
23. ANNWEILER, C., SCHOTT, A. M., BERRUT, G., CHAUVIRÉ, V., LE GALL, D., INZITARI, M. and BEAUCHET, O. **Vitamin D and ageing: Neurological issues.** *Neuropsychobiology*, 62 (2010) 139–150.
24. ANNWEILER, C. **Vitamin D in dementia prevention.** *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1367 (2016) 57–63.
25. SONI, M., KOS, K., LANG, I. A., JONES, K., MELZER, D. and LLEWELLYN, D. J. **Vitamin D and cognitive function.** *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 72 (2012) 79–82.
26. GEZEN-AK, D., DURSUN, E., ERTAN, T., HANAĞASI, H., GÜRUIT, H., EMRE, M., EKER, E., OZTÜRK, M., ENGIN, F. and YILMAZER, S. **Association between vitamin D receptor gene polymorphism and Alzheimer’s disease.** *Tohoku J. Exp. Med.*, 212 (2007) 275–282.

27. PETERSEN, J. A. **Does high dose vitamin D supplementation enhance cognition?: A randomized trial in healthy adults.** *Exp. Gerontol.*, 90 (2017) 90–97.
28. CASS, W. A., PETERS, L. E., FLETCHER, A. M. and YUREK, D. M. **Evoked dopamine overflow is augmented in the striatum of calcitriol treated rats.** *Neurochem. Int.*, 60 (2012) 186–191.
29. BUELL, J. S., DAWSON-HUGHES, B., SCOTT, T. M., WEINER, D. E., DALLAL, G. E., QUI, W. Q., BERGETHON, P., ROSENBERG, I. H., FOLSTEIN, M. F., PATZ, S., BHADLIA, R. A. and TUCKER, K. L. **25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services.** *Neurology*, 74 (2010) 18–26.
30. ANNWEILER, C. **Vitamin D-mentia: Is Vitamin D Optional or Essential for Preventing Late-Life Cognitive Decline?** *J. Am. Geriatr. Soc.*, 65 (2017) 2155–2157.
31. BALION, C., GRIFFITH, L. E., STRIFLER, L., HENDERSON, M., PATTERSON, C., HECKMAN, G., LLEWELLYN, D. J. and RAINA, P. **Vitamin D, cognition, and dementia; A systematic review and meta-analysis.** *Neurology*, 79 (2012) 1397–1405.
32. SINOTTE, M., DIORIO, C. and BÉRUBÉ, S. **Genetic polymorphisms of the vitamin D binding protein and plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in premenopausal women.** *Am. J. ...*, 25 (2009) 634–640.
33. KUNINGAS, M., MOOIJART, S. P., JOLLES, J., SLAGBOOM, P. E., WESTENDORP, R. G. J. and HEEMST, D. VAN. **VDR gene variants associate with cognitive function and depressive symptoms in old age.** 30 (2009) 466–473.
34. HAMMAMI, M. M. and YUSUF, A. **Differential effects of vitamin D2 and D3 supplements on 25-hydroxyvitamin D level are dose, sex, and time dependent: A randomized controlled trial.** *BMC Endocr. Disord.*, 17 (2017) 1–14.
35. COELHO, B. D. **Em Portugal há ‘quase uma epidemia’ de carência de vitamina D.** *J. I.*, (2018) 18–19.
36. CARNEIRO, A. V. **O mito da deficiência generalizada em vitamina D e as consequências do seu tratamento.** (2017) [Acedido em: 15 de Março 2018]. Disponível em: <http://visao.sapo.pt/opiniao/bolsa-de-especialistas/2017-06-05-O-mito-da-deficiencia-generalizada-em-vitamina-D-e-as-consequencias-do-seu-tratamento>.

Anexos

Anexo I- Mini Mental State Examination (MMSE)

1. Orientação (1 ponto por cada resposta correcta)

Em que ano estamos? _____
 Em que mês estamos? _____
 Em que dia do mês estamos? _____
 Em que dia da semana estamos? _____
 Em que estação do ano estamos? _____

Nota: _____

Em que país estamos? _____
 Em que distrito vive? _____
 Em que terra vive? _____
 Em que casa estamos? _____
 Em que andar estamos? _____

Nota: _____

2. Retenção (contar 1 ponto por cada palavra correctamente repetida)

"Vou dizer três palavras; queria que as repetisse, mas só depois de eu as dizer todas; procure ficar a sabê-las de cor".

Pêra _____
 Gato _____
 Bola _____

Nota: _____

3. Atenção e Cálculo (1 ponto por cada resposta correcta. Se der uma errada mas depois continuar a subtrair bem, consideram-se as seguintes como correctas. Parar ao fim de 5 respostas)

"Agora peço-lhe que me diga quantos são 30 menos 3 e depois ao número encontrado volta a tirar 3 e repete assim até eu lhe dizer para parar".

27_ 24_ 21_ 18_ 15_

Nota: _____

4. Evocação (1 ponto por cada resposta correcta.)

"Veja se consegue dizer as três palavras que pedi há pouco para decorar".

Pêra _____
 Gato _____
 Bola _____

Nota: _____

5. Linguagem (1 ponto por cada resposta correcta)

a. "Como se chama isto? Mostrar os objectos:

Relógio _____
 Lápis _____

Nota: _____

b. "Repita a frase que eu vou dizer: O RATO ROEU A ROLHA"

Nota: _____

c. "Quando eu lhe der esta folha de papel, pegue nela com a mão direita, dobre-a ao meio e ponha sobre a mesa"; dar a folha segurando com as duas mãos.

Pega com a mão direita _____
 Dobra ao meio _____
 Coloca onde deve _____

Nota: _____

d. "Leia o que está neste cartão e faça o que lá diz". Mostrar um cartão com a frase bem legível, "FECHE OS OLHOS"; sendo analfabeto lê-se a frase.

Fechou os olhos _____

Nota: _____

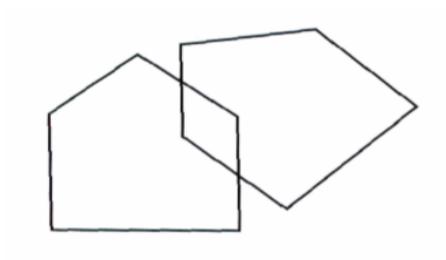
e. "Escreva uma frase inteira aqui". Deve ter sujeito e verbo e fazer sentido; os erros gramaticais não prejudicam a pontuação.

Frase:

Nota: _____

6. Habilidade Construtiva (1 ponto pela cópia correcta.)

Deve copiar um desenho. Dois pentágonos parcialmente sobrepostos; cada um deve ficar com 5 lados, dois dos quais intersectados. Não valorizar tremor ou rotação.



Cópia:

Nota: _____

TOTAL(Máximo 30 pontos): _____

Anexo 2- Six Item Cognitive Impairment Test (6CIT)



(6CIT - Kingshill Version 2000, Dementia screening tool)

| | |
|---------------------------|--|
| Patient's Details: | Date: Name of Assessor: |
|---------------------------|--|

| Question | Score Range | Score |
|---|---|-------|
| 1. What year is it? | 0 – 4 Correct - 0 points Incorrect – 4 points | |
| 2. What month is it? | 0 – 3 Correct – 0 points Incorrect – 3 points | |
| 3. Give the patient an address phrase to remember with 5 components, eg John, Smith, 42, High St, Bedford | | |
| 4. About what time is it (within 1 hour) | 0 – 3 Correct – 0 points Incorrect – 3 points | |
| 5. Count backwards from 20-1 | 0- 4 Correct - 0 points 1 error – 2 points More than 1 error – 4 points | |
| 6. Say the months of the year in reverse | 0- 4 Correct - 0 points 1 error – 2 points More than 1 error – 4 points | |

| | | |
|--|---|------------|
| 7. Repeat address phrase John, Smith, 42, High St, Bedford | 0 – 10 Correct - 0 points 1 error – 2 points 2 errors – 4 points 3 errors – 6 points 4 errors – 8 points All wrong – 10 points | |
| TOTAL SCORE | 0 – 28 | /28 |

Outcome from Score

| | |
|---|--|
| 0-7 = normal | Referral not necessary at present |
| 8- 9 = mild cognitive impairment | Probably refer |
| 10-28 = significant cognitive impairment | Refer |