



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Bárbara Ferreira de Sousa Florim

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Modificação de Compostos Naturais com potencial atividade antidiabética e a sua importância no Drug Discovery”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Catarina Heleno, Dra. Catarina Coelho e Professor Doutor Alcino Jorge Lopes Leitão, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Bárbara Ferreira de Sousa Florim

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Modificação de Compostos Naturais com potencial atividade antidiabética e a sua importância no *Drug Discovery*”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Catarina Heleno, Dra. Catarina Coelho e Professor Doutor Alcino Jorge Lopes Leitão, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2021

Eu, Bárbara Ferreira de Sousa Florim, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016236040, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Modificação de Compostos Naturais com potencial atividade antidiabética e a sua importância no *Drug Discovery*” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 6 de setembro de 2021.

Bárbara Ferreira de Sousa Florim

(Bárbara Ferreira de Sousa Florim)

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Alcino Jorge Lopes Leitão pela orientação e disponibilidade. A sua ajuda e conhecimento foram fundamentais para a realização desta monografia.

A toda a Equipa da Farmácia do Bairro, pela disponibilidade, confiança e todos os conhecimentos transmitidos. Por permitirem o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

A toda a equipa da Administração Regional de Saúde do Centro, pela partilha de experiências e conhecimentos. Por me terem acolhido tão bem.

A toda a minha família, em especial aos meus pais e à minha irmã, por todos os valores que me transmitiram, pela presença em todos os momentos e pelo apoio incondicional.

Ao meu namorado, por todo o incentivo, carinho e companheirismo.

Às minhas amigas de longa data, por viverem comigo mais uma etapa.

A todas as amigas que Coimbra me trouxe e que sem dúvida irão permanecer por muitos anos.

Por tornarem este percurso tão gratificante e inesquecível.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por todos os ensinamentos.

A Coimbra, cidade que me acolheu. Que me fez sentir em casa ao longo destes 5 anos.

A todos, um enorme obrigada!

Índice

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas	7
Introdução	8
Análise SWOT	9
1. Pontos Fortes	9
1.1. Localização e Fidelização.....	9
1.2. Equipa Técnica.....	10
1.3. Sifarma®.....	10
1.4. Atendimento e Comunicação com os Utentes	11
1.5. Serviços e Cuidados Farmacêuticos	11
1.6. Receituário	12
2. Pontos Fracos	12
2.1. Dificuldade em relacionar o nome comercial com o princípio ativo.....	12
2.2. Nível de preparação em determinadas áreas.....	12
2.3. Revisão da medicação e Acompanhamento Farmacoterapêutico.....	13
3. Oportunidades	13
3.1. Formações	13
3.2. Protocolos Valormed/Cartão Saúde.....	14
3.3. Contacto com os Medicamentos Hospitalares.....	14
4. Ameaças	15
4.1. Medicamentos esgotados a nível nacional.....	15
4.2. Concorrência entre Farmácias e Parafarmácias	15
4.3. Pandemia.....	16
Casos Clínicos	17
Conclusão	20
Referências Bibliográficas	21

Parte II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Abreviaturas	23
Introdução	24
Análise SWOT	25
1. Pontos Fortes	25
1.1 Equipa dos SF-GFM.....	25
1.2. Conhecimento do Circuito do Medicamento.....	26
1.3. Atendimento de estupefacientes, psicotrópicos, hemoderivados e vacinas.....	27
1.4. Colaboração em tarefas dos SF-GFM	28
1.4.1. Elaboração de Fichas Técnicas referentes aos medicamentos presentes no Formulário Interno da ARSC I. P.....	28
1.4.2. Análise da utilização e despesa de medicamentos na ARSC I. P.....	28
1.4.3. Compilação das reações adversas reportadas no portal RAM do INFARMED	29
1.5. Visita a Unidades Funcionais.....	29
2. Pontos Fracos	30
2.1. Distância da ARSC, I.P. às Unidades Funcionais e ao Utente.....	30
2.2. Inconveniente da COVID-19	30
3. Oportunidades	31

3.1. Implementação de Armazéns Avançados.....	31
3.2. Implementação da Consulta Farmacêutica nas UF	31
4. Ameaças.....	32
4.1. Estimativa de consumo difícil	32
4.2. Setor de difícil acesso	32
Conclusão	33
Referências Bibliográficas	34
Anexos	35

Parte III - Monografia: "Modificação de Compostos Naturais com potencial atividade antidiabética e a sua importância no *Drug Discovery*"

Abreviaturas.....	39
Resumo	40
Abstract	41
Introdução	42
1. Diabetes Mellitus	43
1.1. Tratamento da Diabetes <i>Mellitus</i>	44
1.2. Classes de antidiabéticos usadas no tratamento da DM.....	45
1.2.1. Biguanidas	45
1.2.2. Sulfonilureias	46
1.2.3. Tiazolidinedionas.....	46
1.2.4. Inibidores do SGLT2.....	47
1.2.5. Meglitinidas.....	47
1.2.6. Inibidores da α -glucosidase	47
1.2.7. Inibidores da DPP-4	48
1.2.8. Miméticos das incretinas.....	48
1.2.9. Insulina.....	48
2. Compostos Naturais com efeito Antidiabético.....	49
3. Importância dos Compostos Naturais no Drug Discovery	50
4. <i>Drug Discovery</i> e <i>Drug Development</i>, a partir de Compostos Naturais.....	52
5. Modificação de Compostos Naturais.....	54
5.1. Estratégias de modificação de compostos naturais	54
5.1.1. Simplificação das estruturas	54
5.1.2. Aumento da estabilidade metabólica	55
5.1.3. Aumento da solubilidade	55
5.1.4. Aumento da atividade ou seletividade.....	56
5.1.5. Aumento da estabilidade química	56
5.1.6. Melhoria da passagem da barreira hematoencefálica (BHE).....	56
5.1.7. Aplicação da estratégia do pró-fármaco	57
5.2. Exemplos de modificações bem-sucedidas	57
5.2.1. Metformina.....	57
5.2.2. Inibidores do SGLT2.....	59
5.3. Berberina.....	61
Conclusão	64
Referências Bibliográficas	65

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia do Bairro



Abreviaturas

COVID-19 - *Corona virus disease 2019*

DCI - Denominação Comum Internacional

FC - Farmácia Comunitária

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PVP - Preço de Venda ao Público

SARS-CoV-2 - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*

SWOT - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*

USF - Unidade de Saúde Familiar

Introdução

A Farmácia Comunitária (FC) é a face mais visível da profissão farmacêutica e o primeiro local a que a população recorre em questões de saúde, estando integrada na rede de cuidados de saúde primários, sendo assim um setor com uma importância estratégica no Sistema de Saúde. Os utentes reconhecem a FC com proximidade, confiança, disponibilidade e, sobretudo, competência profissional e dedicação.¹

O Farmacêutico Comunitário, como agente de saúde, tem uma posição privilegiada para poder contribuir em áreas como administração de medicamentos, gestão da terapêutica, determinação de parâmetros, deteção precoce de diversas doenças, identificação de pessoas em risco e promoção de estilos de vida mais saudáveis. Para além destes e ainda outros serviços centrados no cidadão, a atividade central do Farmacêutico, e aquela na qual a sua preparação académica lhe confere uma maior distinção face aos restantes profissionais de saúde é a área do medicamento. Assim sendo, é determinante o seu papel na promoção do uso responsável do medicamento, bem como todas as ações de educação que permitam um progresso na saúde e no direito de acesso, por parte de toda a comunidade, a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança.²

O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária está integrado no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), tornando-se crucial para o desempenho da prática profissional, uma vez que permite ao estudante a aplicação de todos os conhecimentos adquiridos durante a sua formação académica, possibilitando a consolidação dos mesmos e ainda a aquisição de novas competências que contribuirão para o seu futuro enquanto Farmacêutico.

A elaboração do presente relatório sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*)³, onde se identificam os pontos fortes e fracos do estágio, bem como as oportunidades e ameaças observadas no decorrer deste, retrata o estágio desenvolvido na Farmácia do Bairro localizada no Bairro Norton de Matos, em Coimbra, tendo decorrido entre 11 de janeiro e 30 de abril de 2021, com a duração de 648 horas, sob orientação da Dra. Catarina Heleno e cooperação de todos os outros profissionais que integram a equipa técnica.

Análise SWOT

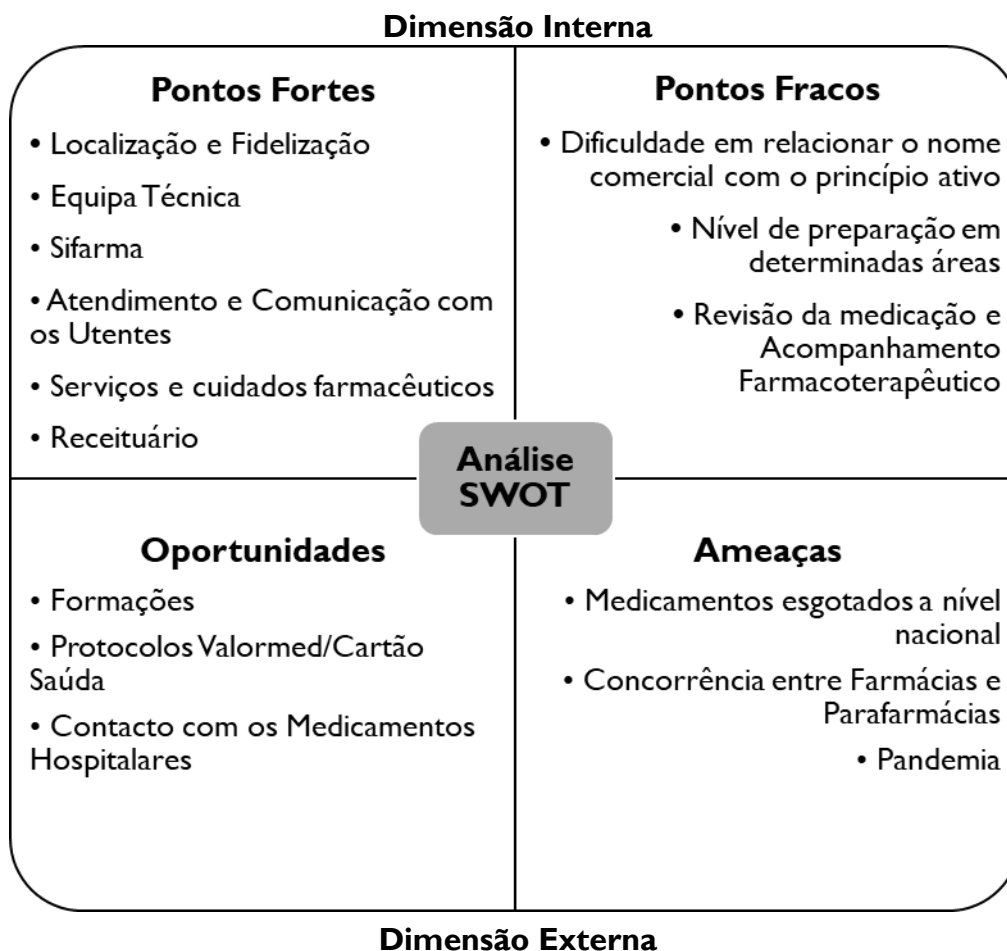


Figura I - Esquema da análise SWOT.

I. Pontos Fortes

I.1. Localização e Fidelização

A Farmácia do Bairro está localizada na Rua Praceta Infante D. Henrique, no Bairro Norton de Matos, em Coimbra. Situa-se numa localização privilegiada visto ser próxima de clínicas dentárias, clínicas veterinárias, laboratórios de análises clínicas, das USF Norton de Matos e Biosa e de uma Escola Básica do 1º ciclo. A grande variabilidade e afluência de utentes, de diferentes faixas etárias, estratos socioeconómicos e culturais permitiu uma imensa diversidade de atendimentos e que me deparasse com diferentes situações, colocando-me à prova, e aos meus conhecimentos. Uma considerável fatia dos utentes que frequentam a farmácia tem poder de compra, o que facilita o aconselhamento de produtos, entre os quais os de venda livre, estabelecendo um atendimento personalizado e direcionado para as reais necessidades do utente.

O facto de ser uma típica farmácia de bairro, faz com que seja maioritariamente frequentada por utentes habituais que fazem parte de uma população mais idosa, e que recorrem mais vezes à farmácia devido a todas as comorbilidades inerentes à idade. A maioria encontra-se fidelizado na farmácia, beneficiando de uma ficha de utente que incluiu dados pessoais relevantes e um histórico da medicação realizada, com as respetivas dosagens e marcas fornecidas. A meu ver, a fidelização de utentes é uma mais-valia para a farmácia e para o utente, uma vez que permite que se crie uma relação de confiança do utente para com o Farmacêutico.

1.2. Equipa Técnica

A equipa da Farmácia do Bairro é constituída por 7 elementos, dos quais 5 são Farmacêuticos e 2 Técnicos de Farmácia, em que cada elemento desempenha um papel determinante e fundamental para o funcionamento e gestão da farmácia. O espírito dinâmico aliado à experiência profissional, dedicação para com os utentes, simpatia e boa disposição fez com que desde o primeiro dia de estágio me sentisse à vontade com a equipa, mostrando-se esta sempre disponível para esclarecer as dúvidas que foram surgindo ao longo do estágio. A equipa permitiu desde o início que me integrasse com facilidade e transmitiu-me conhecimentos imprescindíveis para que evoluísse com profissionalismo e competência ao seu lado. Sem dúvida que o meu estágio não teria sido tão gratificante quer a nível pessoal como profissional sem esta equipa.

1.3. Sifarma®

Na Farmácia do Bairro o sistema operativo em vigor é o Sifarma®, um sistema informático de gestão e organização criado pela Glintt®.⁴ Esta farmácia dispõe de 8 computadores, nos quais o programa está instalado, ligados a um servidor comum. É bastante útil no que toca tanto à realização/receção de encomendas como à gestão de *stocks*, faturação, receituário, gestão e monitorização de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, auxílio no atendimento, permitindo um aconselhamento com maior qualidade, graças a toda a informação científica que fornece sobre cada medicamento bem como quaisquer interações que possam ocorrer. É um programa extremamente intuitivo e de fácil utilização que considero facilitar o atendimento e completar o aconselhamento. No início, aquando do ato de dispensa, surgiram-me dúvidas relativamente a posologias, interações ou até precauções a ter com os medicamentos, mas, o facto de este sistema nos fornecer estas informações, providenciou-me uma maior segurança no atendimento.

I.4. Atendimento e Comunicação com os Utentes

Após a passagem pelas tarefas do *back office* e observação de atendimentos ao balcão tive a oportunidade de iniciar os atendimentos. Considero um ponto muito forte do meu estágio uma vez que pude colocar em prática muitos dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso. A minha capacidade de comunicação com os utentes também facilitou a adaptação ao atendimento visto gostar muito do contacto com o público e ter relativa facilidade em comunicar. Lidei com uma grande variedade de situações, o que me ajudou na consolidação de conhecimentos, e a minha evolução ao longo do estágio permitiu-me ser mais crítica perante as situações e prestar um melhor aconselhamento, adaptado a cada utente. Sem dúvida que a comunicação com o utente, o contacto com o público e o aconselhamento me fizeram sentir muito realizada a nível profissional.

I.5. Serviços e Cuidados Farmacêuticos

A Farmácia do Bairro destaca-se pelo facto de não ser apenas reconhecida como um local de cedência de medicamentos, mas também um local de prestação de serviços farmacêuticos, de promoção da saúde e do bem-estar do utente. Para tal, dispõe de vários serviços, dos quais a medição de parâmetros bioquímicos (como o índice de massa corporal, pressão arterial, glicémia, colesterol total e triglicéridos), a preparação de medicação individualizada de utentes fidelizados, a preparação de manipulados, consultas de nutrição e consultas de podologia. Adicionalmente, também possui os serviços de administração de injetáveis e vacinas não incluídas no programa nacional de vacinação.

Estes serviços são de extrema importância uma vez que permitem aproximar o Farmacêutico do utente, possibilitando o acompanhamento do seu estado evolutivo de saúde e a avaliação do impacto da medicação prescrita. Tive a oportunidade de experienciar e realizar alguns destes serviços, como a medição de praticamente todos os parâmetros bioquímicos, o que me permitiu contactar de forma mais próxima com os utentes e acompanhar de perto a sua saúde, bem como prestar aconselhamento. Também me foi dada a oportunidade de preparar medicamentos manipulados, bem como calcular o respetivo PVP com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.

1.6. Receituário

Ao longo do estágio, foi-me concedida a oportunidade de contactar com o receituário e todos os procedimentos que o envolvem. Relativamente aos tipos de prescrição, existem três: a Prescrição Manual, a Prescrição Eletrónica Materializada e a Prescrição Eletrónica Desmaterializada. Atualmente, as Prescrições Eletrónicas Desmaterializadas são as mais apresentadas na farmácia, no entanto, e ainda que em menor quantidade, ainda são apresentadas Prescrições Manuais. No que toca à retificação do receituário, é indispensável conferir vários fatores, havendo assim a possibilidade de detetar eventuais erros, como a faturação em subsistemas errados, aceitação de prescrições fora do prazo, prescritas erradamente, com dados necessários em falta ou sem a assinatura ou vinheta do prescriptor. Todo este procedimento é imprescindível para o fecho dos lotes, e tive a oportunidade de poder contactar com ele ao longo do estágio.

2. Pontos Fracos

2.1. Dificuldade em relacionar o nome comercial com o princípio ativo

Durante a nossa formação académica contactamos maioritariamente com a denominação comum internacional (DCI) dos medicamentos, não a relacionando com o nome comercial existente no mercado, o que, por vezes dificulta o atendimento em Farmácia Comunitária. A maioria dos utentes conhecem os medicamentos que utilizam pelo nome comercial, e regularmente colocam questões acerca do mesmo. Enquanto estagiária, e não conseguindo muitas vezes relacionar a marca com o princípio ativo, sentia dificuldade de resposta imediata, porque mesmo sabendo responder ao que me era questionado, tinha de consultar primeiramente o Sifarma® e verificar quais os princípios ativos presentes. No entanto, esta dificuldade foi sendo colmatada, pelo contacto que ia tendo com os medicamentos na sua receção e cedência.

2.2. Nível de preparação em determinadas áreas

No estágio curricular em Farmácia Comunitária, dentro das várias áreas como puericultura, ortopedia, suplementação alimentar, dermocosmética, considero que foi na área dos produtos de uso veterinário que senti maiores dificuldades, no que diz respeito ao aconselhamento farmacêutico. Considero que, ao longo da minha formação académica, os conhecimentos adquiridos nesta área não são os mais direcionados para a realidade na FC. Isto porque, na minha opinião, nos falta algum conhecimento acerca das formulações

presentes no mercado. Também a grande variedade de produtos de dermofarmácia e cosmética existentes no mercado, dificultam um pouco o diagnóstico e o respetivo aconselhamento. Inicialmente, o aconselhamento de dispositivos médicos, nomeadamente, referentes a ortopedia (meias de compressão, descanso, joelhos elásticos, pulsos, etc.), constituía uma dificuldade. No entanto, com as explicações dadas pela equipa técnica consegui ultrapassar estas dificuldades, e melhorar os meus conhecimentos nestas áreas.

2.3. Revisão da medicação e Acompanhamento Farmacoterapêutico

Cabe ao Farmacêutico promover o uso racional do medicamento, maximizando os seus benefícios, garantindo que os objetivos terapêuticos são cumpridos e consequentemente minimizando os desperdícios e os custos a eles associados e respetivos resultados negativos da medicação. Verifica-se, portanto, a necessidade da implementação da revisão da medicação, bem como do acompanhamento farmacoterapêutico, dois serviços farmacêuticos, a meu ver, indispensáveis ao nível da FC.

A revisão da medicação e acompanhamento farmacoterapêutico realizados na Farmácia do Bairro caracteriza-se como sendo simples, baseando-se apenas no histórico da medicação do utente na farmácia, e em questões que se possam fazer aquando do atendimento. No entanto, para que este acompanhamento pudesse ser mais completo, e visto que a maioria dos utentes são idosos, com doenças crónicas e polimedicados, era importante ter acesso a dados clínicos e outras informações, o que não acontece. Considero que estes dois serviços farmacêuticos são uma mais-valia para todas as farmácias, uma vez que para além de melhorarem a qualidade de vida do utente, também melhoram a proximidade farmacêutico-utente.

3. Oportunidades

3.1. Formações

A atividade farmacêutica encontra-se em constante evolução e desenvolvimento e, por isso, há a necessidade de apostar na formação contínua dos Farmacêuticos nas mais diversas áreas. A formação promove o desenvolvimento de um profissional de saúde especializado, que realiza um melhor aconselhamento farmacêutico e ainda transmite segurança e confiança ao utente. Neste sentido, o meu estágio curricular na Farmácia do Bairro possibilitou-me participar em várias formações que permitiram adquirir e aprimorar conhecimentos sobre diversas marcas, produtos de saúde e medicamentos. Tive a oportunidade de assistir a

algumas formações, nomeadamente, da Avène®, da PharmaNord® acerca da gama de suplementos BioActivo®, da ÀBoca®, e da Cosmética Ativa, uma academia de dermocosmética com formações *online*, que engloba marcas como Vichy®, CeraVe®, Skinceuticals® e La Roche-Posay®, tendo tido formações sobre as mais diversas gamas de produtos destas marcas. Estas formações contribuíram para que estivesse mais à vontade no aconselhamento das marcas de dermocosmética disponíveis na farmácia, bem como de outros produtos, e enriqueceram o meu leque de conhecimentos para o futuro.

3.2. Protocolos Valormed/Cartão Saúde

A Farmácia do Bairro possui um protocolo com o Valormed, que tem como objetivo a gestão de medicamentos fora da validade e dos resíduos existentes nas embalagens vazias. Os utentes desta farmácia deslocavam-se muitas vezes até ela, unicamente, para deixarem os seus medicamentos fora de uso no contentor do Valormed, responsabilizando-se assim a farmácia, pela receção dos resíduos, impedindo que estes estejam acessíveis ao público. O protocolo Valormed é assim uma oportunidade de zelar pela saúde pública e ambiental.⁵

A Farmácia do Bairro também pertence ao plano das Farmácias Portuguesas, sendo que se encontra associada ao Cartão Saúde. A adoção deste programa é bastante benéfica, pois gera a satisfação dos utentes, tendo em conta que possibilita a obtenção de pontos, por parte destes, ao realizarem compras em medicamentos não sujeitos a receita médica, produtos de saúde e bem-estar e serviços farmacêuticos. Estes pontos podem ser trocados diretamente por produtos constantes no catálogo de pontos ou podem ser transformados em vales de dinheiro utilizados para pagar a conta da farmácia⁶, contribuindo para a satisfação do utente.

3.3. Contacto com os Medicamentos Hospitalares

Devido à pandemia da COVID-19 que afetou o Mundo⁷, a Farmácia e os Farmacêuticos Comunitários conseguiram contactar com uma realidade até então um pouco desconhecida, nomeadamente a área dos medicamentos hospitalares. Dada a situação pandémica, pretende-se que os utentes passem o menor tempo possível nos hospitais. Assim, os que realizam medicação hospitalar podem levantá-la na FC. Esta situação proporcionou-me a oportunidade de contactar com os medicamentos hospitalares, bem como fazer a dispensa dos mesmos através do Sifarma Clínico®, funcionando a Farmácia e os Farmacêuticos Comunitários como intermediários entre o hospital e o utente. Para além de ser uma

oportunidade para as FC, é uma vantagem para os utentes que fazem medicação hospitalar, porque, deste modo, não precisam de se deslocar para o meio hospitalar, podendo fazê-lo na Farmácia Comunitária mais próxima de si.

4. Ameaças

4.1. Medicamentos esgotados a nível nacional

Os medicamentos esgotados são, indubitavelmente, uma grande ameaça para as Farmácias Comunitárias e um problema bastante recorrente no mercado nacional que leva a falhas no abastecimento dos *stocks* das farmácias, impedindo o acesso aos medicamentos por parte dos utentes, o que constitui um aspeto muito preocupante.

Para além dos medicamentos esgotados, também são vários os medicamentos rateados, ou seja, aqueles que existem em pouca quantidade nos armazéns e que são muito procurados pelas farmácias. Assim sendo, os armazéns limitam o número de unidades cedidas a cada farmácia. A questão dos medicamentos esgotados e rateados em Portugal é uma grande ameaça ao normal funcionamento e logística das FC, uma vez que desencadeia a rutura de *stocks* de determinados medicamentos e produtos de saúde, não conseguindo estas satisfazer as necessidades dos seus utentes. A existência de medicamentos esgotados foi uma grande ameaça para o meu estágio, uma vez que era impedida de prestar os cuidados de saúde necessários ao utente, ficando numa posição desconfortável. Contudo, a Farmácia do Bairro empenha-se diariamente para obter os medicamentos em falta, contactando os distribuidores e os laboratórios para estar atualizada sobre a situação de cada um deles e gerindo as reservas destes medicamentos com celeridade.

4.2. Concorrência entre Farmácias e Parafarmácias

O setor das Farmácias Comunitárias é muito concorrencial no que respeita às Parafarmácias. Do meu ponto de vista, a maior concorrência verifica-se a nível dos preços dos medicamentos e produtos de saúde de venda livre, uma vez que as Parafarmácias, conseguem, geralmente, praticar preços muito mais acessíveis do que as FC. Esta adversidade deve-se ao facto das cadeias de Parafarmácias, comprarem maiores quantidades de produtos, conseguindo, conseqüentemente, maiores descontos na compra, praticando preços mais baixos do que os aplicados pelas farmácias em geral.

Deste modo, como tentativa de combater esta concorrência, especialmente das Parafarmácias, as FC aderem a grupos de farmácias e compras. A Farmácia do Bairro encontra-se inserida num grupo de farmácias familiar, de modo a conseguirem ter maiores descontos e assim praticar preços mais competitivos.

4.3. Pandemia

A pandemia COVID-19⁷ provocada pelo vírus SARS-CoV-2 que atingiu Portugal e o Mundo tornou-se uma ameaça para os Estágios Curriculares. Para além da incerteza acerca de se estes se iriam ou não realizar, também ocorreram grandes mudanças no contexto diário da Farmácia Comunitária.

O confinamento levou a que os utentes da farmácia, que são na sua maioria idosos, se refugassem em casa, diminuindo significativamente o número diário de utentes. Por outro lado, a implementação de medidas de contingência, nomeadamente o uso obrigatório de máscara e a aplicação de acrílicos nos balcões de atendimento, dificultou a comunicação com os utentes, que muitas vezes não nos entendiam pela falta de expressão facial e pela dificuldade na perceção do que lhe estávamos a transmitir. Durante esta fase, tive a perceção que os utentes iam à farmácia apenas para adquirirem medicação crónica e produtos extremamente necessários, diminuindo os aconselhamentos na área da dermocosmética e bem-estar. À medida que foi feito o desconfinamento, esta realidade foi-se alterando, visto que os utentes começaram novamente a procurar os conselhos do Farmacêutico nos problemas e necessidades que sentiam, demonstrando a importância da nossa profissão na saúde pública.

Apesar de todos os aspetos negativos desta pandemia, considero que foi uma oportunidade de crescimento pessoal e profissional que me trará grandes benefícios no futuro, uma vez que, a nossa profissão é pautada por mudança e temos de estar aptos e abertos a ela. Aprendi também que, na falta da expressão facial que nos foi retirada pela máscara, temos sempre o poder da palavra e do olhar.

Casos Clínicos

Caso Clínico I

Uma jovem de 18 anos dirige-se à farmácia com a sua mãe. A mãe começa por apresentar qual o motivo que as trouxe lá, dizendo que a filha experienciou o aparecimento de acne nos últimos meses, referem que nunca teve uma pele completamente sem borbulhas, mas que a situação piorou nos últimos tempos. Perguntei à jovem se não se importava de me mostrar a face, pois esta encontrava-se de máscara, e pude observar que a mesma apresentava de facto acne, com lesões retencionais (pontos negros e microquistos) e algumas lesões inflamatórias (borbulhas e pápulas). A jovem apresentava uma pele oleosa.

Questionei se tinha algum tipo de cuidado diário com a pele, ao qual a mesma me respondeu que não. Também questionei se usava maquilhagem e se sim, se fazia uma correta remoção da mesma. A jovem respondeu que às vezes usava maquilhagem, e que retirava com água e sabão. Consegui também perceber que o acne agravou com o uso da máscara, visto que esta usava diariamente desde que o recomeço das aulas. Expliquei à jovem e à sua mãe que o uso prolongado de máscara pode danificar a pele do rosto e é importante adotar alguns cuidados antes e após a sua utilização. Referi também que a acne é uma doença de pele muito comum na adolescência, e é muito importante adotar uma rotina diária de limpeza, para eliminar o excesso de oleosidade e sujidade presentes na pele, aliado a um cuidado de hidratação.

Posto isto aconselhei o EFFACLAR Gel Purificante da La Roche-Posay®, com efeito *micropeeling*, que limpa e purifica a pele oleosa, desobstrói os poros, regula a produção de sebo e corrige as imperfeições severas; o EFFACLAR DUO (+), um cuidado anti-imperfeições de carácter global e anti-marcas, ideal para pele oleosa com imperfeições moderadas a severas. Possui uma textura gel-creme, não oleosa, com uma fórmula não comedogénica, excelente como base de maquilhagem, e ideal para peles jovens. Aconselhei a lavagem e a aplicação do creme de manhã e à noite. Também apresentei à utente o novo EFFACLAR Sérum Ultra Concentrado, ideal para peles com tendência acneica, para corrigir imperfeições persistentes e marcas, com uma ação suavizante para uma ótima tolerância, aconselhando o seu uso à noite, pelo que a jovem e a sua mãe resolveram levar os produtos. Referi também a importância de uma alimentação equilibrada, do consumo de água, da utilização de proteção solar e da importância de não manipular as lesões, para manter uma pele saudável. Também alertei para a necessidade de consultar um dermatologista, caso a acne se agravasse.^{8,9}

Caso Clínico II

Um homem de 29 anos dirige-se à farmácia com queixas de espirros e rinorreia. Afirma que estes sintomas começaram com o início da Primavera, que não tem conseguido dormir de noite porque o nariz está constantemente a pingar e apresenta congestão nasal, não conseguindo respirar como de costume.

Questionei-o sobre se possui alguma doença, ou se toma alguma medicação, tendo-me dito que não. Ao olhar para o utente reparei que também tinha os olhos um pouco vermelhos e inchados, tendo questionado se sentia comichão e lacrimejar, ao que este me respondeu que sim. Posto isto concluí que se tratava de um quadro típico de alergia, pelo que o mais indicado seria aconselhar um tratamento farmacológico. O utente referiu que dado a sua profissão, não queria nenhuma medicação que lhe causasse sonolência. Aconselhei Vibrocil[®] Anti-Alergias (fluticasona), um corticosteroide nasal indicado para o tratamento sintomático das alergias, que não causa sonolência, aliviando os sintomas nasais e oculares, incluindo espirros, comichão no nariz, olhos lacrimejantes, pingo no nariz, congestão nasal e comichão nos olhos. Recomendei 2 aplicações em cada narina, 1 vez por dia, de preferência de manhã, durante 3-4 dias. Também referi que caso ao final de 7 dias não se sentisse melhor ou se piorasse deveria consultar um médico.¹⁰ Para além disto aconselhei o Claritine[®] (loratadina), um anti-histamínico de 2ª geração, que causa menos sedação por ser menos lipofílico e não atravessar tão facilmente a BHE.¹¹ Está indicado no tratamento sintomático da rinite alérgica, pelo que aconselhei a toma de 1 comprimido uma vez por dia, antes de deitar, para que os poucos efeitos secundários de sedação que o medicamento pudesse causar, ocorressem durante a noite, juntando o útil ao agradável, e fazendo com que este pudesse até dormir melhor. O utente foi embora satisfeito.

Caso Clínico III

Uma mulher, com cerca de 40 anos, dirige-se à farmácia começando por dizer que se sente bastante stressada com toda a situação pandémica. Afirma que tem dormido mal de noite, e que se sente cansada devido a isso. Explica que procura algo mais natural, que a pudesse ajudar.

Questionei se tinha dificuldade em adormecer e/ou se tinha despertares noturnos, ao que me respondeu que sim a ambos. Também questionei se se sentia ansiosa, e após alguma conversa e ouvir alguns desabafos acerca da vida da utente, falei-lhe dos vários medicamentos à base de plantas existentes na farmácia. Nomeadamente do

ValdispertStress[®], para alívio de sintomas ligeiros de *stress* mental, que apresenta na sua composição Valeriana e Lúpulo, devendo esta tomar 1 comprimido 3 vezes por dia.¹² Também falei à utente do STILNOITE Tripla Ação[®], um suplemento alimentar, que ajuda a melhorar o sono, sem causar dependência. Expliquei que o mesmo tem ação na fase de início do sono devido à melatonina que contribui para reduzir o tempo necessário para adormecer, ação na qualidade do sono com diminuição dos despertares noturnos devido ao extrato de Papoila da Califórnia e Melissa e ação para um sono reparador devido ao extrato de Passiflora, pelo que a toma deve ser de 1 comprimido, 30 minutos a 1 hora antes de deitar e deve ter um uso pontual por períodos de 15-30 dias.¹³ Posto isto dispensei à utente estes dois medicamentos, tendo aconselhado também a que promovesse o seu bem-estar mental, dando alguns conselhos nesse sentido, pelo que a mesma me agradeceu, pela minha amabilidade e simpatia.

Conclusão

O Farmacêutico Comunitário é, na grande maioria das vezes, o primeiro profissional de saúde com o qual o utente contacta devido à sua proximidade, e em quem deposita cada vez mais confiança. Considero que o Estágio Curricular em FC é uma mais-valia para todos os estudantes de MICF, futuros Farmacêuticos, pois é o culminar de 5 anos de formação académica onde nos é dada a possibilidade de aplicar todos os conhecimentos adquiridos durante os vários anos de faculdade e ainda para complementar com novas habilitações em diferentes vertentes terapêuticas e sociais. Finalizado o estágio considero-o uma etapa imprescindível e de grande aprendizagem pessoal e profissional. Consolidei muitos conhecimentos teóricos, aprendi outros tantos e desenvolvi competências que me permitiram relacionar melhor com o público no que diz respeito à concisão, coerência, clareza e cortesia.

Concluindo, considero que o Farmacêutico deve continuar a lutar pela sua valorização enquanto profissional para que não seja visto apenas como alguém que vende medicamentos, mas sim como um especialista do medicamento, em quem os utentes podem confiar a sua saúde. Assim, cabe ao Farmacêutico mostrar ser um profissional insubstituível, capaz de marcar a diferença na sociedade onde se insere.

Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **FARMÁCIA COMUNITÁRIA** [Consult. 20 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. (1998) 1–9.
3. GÜREL, Emet; TAT, Merba - SWOT ANALYSIS: A THEORETICAL REVIEW. **The Journal of International Social Research**. 549: (2017) 40–42.
4. **SIFARMA**[®] - [Consult. 22 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
5. **Valormed** - [Consult. 22 mai. 2021]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/8/processo>
6. **Cartão Sauda** - [Consult. 22 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda/como-funciona>
7. SHEPOSH, Richard - Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Em **Salem Press Encyclopedia of Health**. [S.l.] : Salem Press, 2021
8. **Gama EFFACLAR** - [Consult. 25 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.laroche-posay.pt/effaclar>
9. **Formação La Roche-Posay**[®] - [Consult. 25 mai. 2021]. Disponível em: <https://cosmeticaactiva.pt/formacoes/>
10. **Vibrocil**[®] **Anti-Alergias - Resumo das Características do Medicamento** - [Consult. 26 mai. 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
11. **Claritine**[®] - **Resumo das Características do Medicamento** - [Consult. 26 mai. 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
12. **ValdispertStress**[®] - **Resumo das Características do Medicamento** - [Consult. 26 mai. 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
13. **Stilnoite**[®] **Tripla Ação** - [Consult. 26 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.stilnoite.pt/stilnoite>

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

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



Abreviaturas

ACES - Agrupamentos de Centros de Saúde

ARS, I. P. - Administração Regional de Saúde, Instituto Público

ARSC, I. P. - Administração Regional de Saúde do Centro, Instituto Público

COVID-19 - *Corona virus disease 2019*

CRI - Centro de Respostas Integradas

CTAI - Comunidade Terapêutica Arco-Íris

DCI - Denominação Comum Internacional

FIFO - *First In, First Out*

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde

LASA - *Look-Alike, Sound-Alike*

MAM - Medicamentos de Alerta Máxima

PVP - Preço de Venda ao Público

RAM - Reações Adversas a Medicamentos

SF-GFM - Serviços Farmacêuticos do Gabinete de Farmácia e Medicamento

SGICM - Sistema de Gestão Integrado do Circuito Medicamento

SNS - Serviço Nacional de Saúde

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UAC - Unidade de Alcoologia de Coimbra

UALP - Unidade de Aprovisionamento, Logística e Património

UCC - Unidade de Cuidados na Comunidade

UCSP - Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados

UDC - Unidade de Desabituação de Coimbra

UF - Unidade Funcional

URAP - Unidade de Recursos Assistenciais Partilhados

USF - Unidade de Saúde Familiar

USP - Unidade de Saúde Pública

Introdução

A Farmácia Hospitalar engloba o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares, centros de saúde ou outros serviços relacionados. O Farmacêutico Hospitalar está diretamente envolvido na gestão de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, exercendo atividades nos Serviços Farmacêuticos como a seleção, aquisição, armazenamento, preparação e distribuição¹. Assim sendo, o Farmacêutico Hospitalar é o profissional que, habilitado com o grau de especialista, é responsável pela problemática do medicamento no âmbito dos vários níveis de cuidados, quer diferenciados, quer nos cuidados primários ou continuados sob tutela das Administrações Regionais de Saúde, I.P. (ARS, I.P).

As ARS, I.P são institutos públicos integrados na administração indireta do Estado e têm por missão garantir à população da respetiva área geográfica o acesso à prestação de cuidados de saúde. Existem cinco sedes da ARS, I.P a nível nacional, dispondo cada uma de serviços descentralizados com autonomia administrativa, designados por Agrupamentos de Centros de Saúde (ACES).² Na Administração Regional de Saúde do Centro, I. P. (ARSC I. P) existem seis ACES divididos por área geográfica: Baixo Vouga, Dão-Lafões, Baixo Mondego, Pinhal Interior Norte, Cova da Beira e Pinhal Litoral. Cada ACES é constituído por um conjunto de Unidades Funcionais (UF) de prestação de cuidados de saúde primários à população. Estas podem ser: Unidade de Saúde Familiar (USF), Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados (UCSP), Unidade de Cuidados na Comunidade (UCC), Unidade de Saúde Pública (USP) e Unidade de Recursos Assistenciais Partilhados (URAP).³ Englobadas na ARSC, I. P., existem ainda a Unidade de Alcoologia de Coimbra (UAC), a Unidade de Desabituação de Coimbra (UDC), a Comunidade Terapêutica Arco-Íris (CTAI) e o Centro de Respostas Integradas (CRI).⁴ Integrado nos Serviços Farmacêuticos da ARSC I. P, o Gabinete de Farmácia e Medicamento (SF-GFM), abrange diversas áreas de intervenção da atividade farmacêutica, desde a organização e gestão, farmácia clínica, até à farmacoeconomia e qualidade.

A elaboração do presente relatório sob a forma de análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*)⁵, onde se identificam os pontos fortes e fracos do estágio, bem como as oportunidades e ameaças, retrata o estágio realizado nos SF-GFM da ARSC, I.P, situados no Alto da Relvinha, em Coimbra, tendo decorrido no período compreendido entre 3 de maio e 25 de junho de 2021, com a duração de 280 horas, sob orientação da Dra. Catarina Coelho e colaboração de todos os outros profissionais que integram a equipa.

Análise SWOT

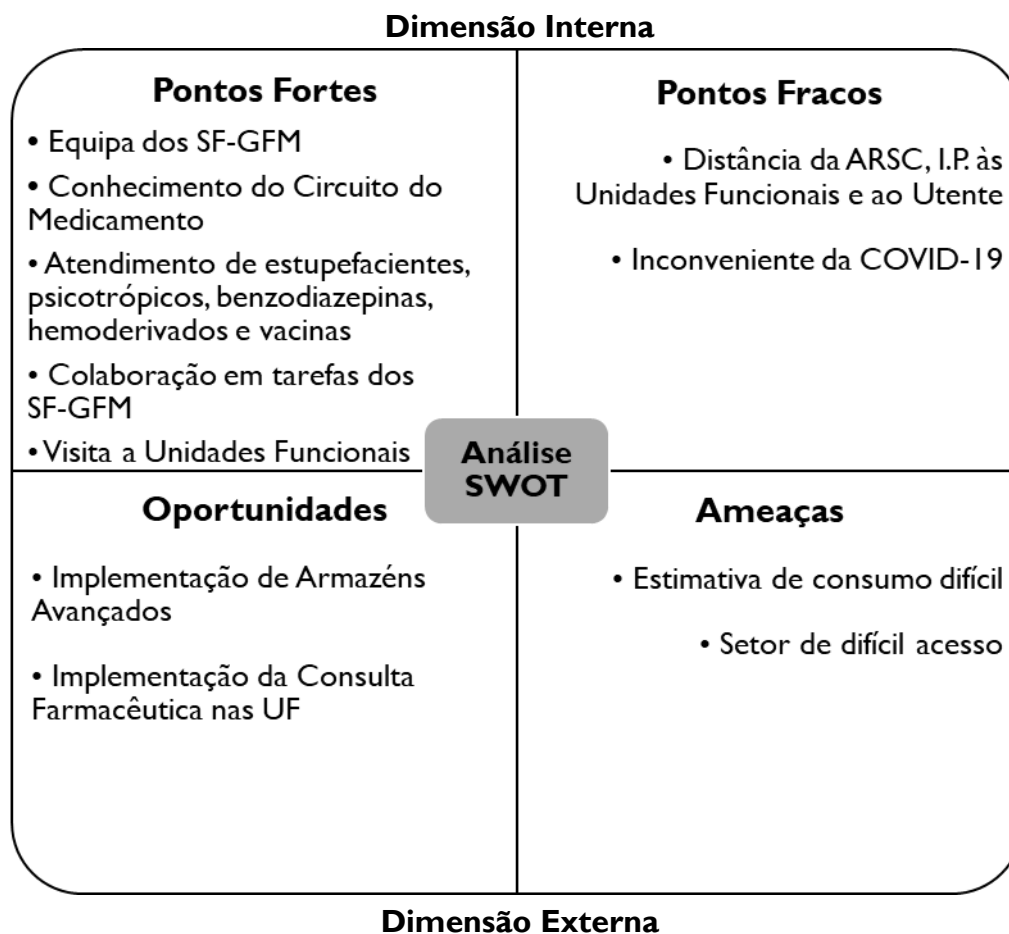


Figura I - Esquema da análise SWOT.

I. Pontos Fortes

I.1 Equipa dos SF-GFM

Os SF-GFM, coordenados pela Dra. Catarina Coelho, contam com uma equipa multidisciplinar constituída por Farmacêuticos, Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica, Assistentes Técnicos, Técnicos Superiores e Assistentes Operacionais. Considero que foi uma vantagem aprender e trabalhar com esta equipa pois para além da dinâmica, constante boa disposição e simpatia, a preocupação pela aprendizagem e integração dos estagiários foi perseverante. Outro ponto a ressaltar foi a presença da minha colega de estágio, que sem dúvida não teria sido tão gratificante sem ela. Todo o trabalho em equipa e o companheirismo desenvolvido demonstrou a importância da entreaajuda.

1.2. Conhecimento do Circuito do Medicamento

No estágio curricular pude colaborar na receção, armazenamento e distribuição de medicamentos e produtos de saúde, etapas implícitas ao circuito do medicamento.

Na receção dos medicamentos e produtos de saúde é verificado o número de volumes e conferida a documentação técnica que os acompanha, também é feita a conferência qualitativa e a conferência quantitativa. Se tudo estiver conforme, efetua-se a receção no sistema informático – Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento® (SGICM). Trata-se de um *software* criado pela Glintt® que oferece apoio a todo o circuito do medicamento, desde compras e armazenamento, até ao controlo e distribuição de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos, permitindo assim uma gestão eficiente dos mesmos.⁶

Depois de concluído o circuito de entrada, os produtos são armazenados em prateleiras ou suportes sob as condições ambientais adequadas. Os medicamentos termolábeis, cuja temperatura ideal de conservação se situa entre os 2-8°C, são acondicionados em frigoríficos com sistema de controlo de temperatura ou em câmaras frigoríficas. Os produtos farmacêuticos são organizados por forma farmacêutica, por ordem alfabética de denominação comum internacional (DCI), e de acordo com as normas FIFO (*First In, First Out*), LASA (*Look-Alike, Sound-Alike*) e MAM (Medicamentos de Alerta Máxima), através de rótulos com a DCI, o código utilizado no sistema informático e o respetivo localizador.

A distribuição de medicamentos e produtos de saúde às UF é feita por reposição de *stocks* por níveis, de acordo com níveis previamente estabelecidos e considerando o consumo médio mensal, sendo que o plano mensal de distribuição obedece a rotas diárias que abrangem os vários ACES. Após o atendimento de um pedido, este é conferido e validado, confirmando os medicamentos pedidos, as quantidades, lotes e prazos de validade, por forma a minimizar potenciais erros. As UF podem ainda solicitar produtos fora da rota mensal, com a respetiva justificação e de acordo com as necessidades que surjam no decorrer do mês, através de requisições extraordinárias, que necessitam de aprovação pelo Farmacêutico responsável pelo ACES onde está inserida a UF requerente.

Foi-me assim possibilitada a compreensão e o acompanhamento minucioso do Circuito do Medicamento, tal como a relevância do Farmacêutico, devendo este acatar sempre um elevado sentido de responsabilidade.

I.3. Atendimento de estupefacientes, psicotrópicos, hemoderivados e vacinas

Os estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas são medicamentos sujeitos a controlo especial, estando por isso integrados num circuito rigoroso. Todos os registos relativos a estes medicamentos são efetuados num modelo designado por 'ANEXO X' apresentado no Anexo I. Encontram-se armazenados num armário próprio, com acesso restrito a Farmacêuticos. Cada UF possui um *stock* predefinido destes medicamentos, adaptado às patologias habitualmente tratadas. Nas UF, a administração destes medicamentos é registada pelo enfermeiro responsável, havendo um ANEXO X para cada substância ativa. Quando preenchido, o anexo é remetido aos SF-GFM, de maneira que o *stock* seja repostado com base no registo de consumo. Posteriormente, o Farmacêutico realiza o atendimento, em que juntamente com os medicamentos é enviado um novo ANEXO X devidamente preenchido com a substância ativa requerida, a sua forma farmacêutica, dosagem, código e nome da UF a que se destina.

Também cabe exclusivamente ao Farmacêutico o atendimento de hemoderivados, dada a necessidade de um controlo específico, em que são cumpridas todas as exigências descritas na legislação. Deste modo, colaborei na distribuição dos hemoderivados presentes nos SF-GFM, nomeadamente na Imunoglobulina Anti-D (Rh). Este circuito inicia-se com a requisição clínica da Imunoglobulina por parte do médico, que preenche os Quadros A e B do modelo apresentado no Anexo II, antes da administração prevista à utente, uma vez que ainda tem de ser remetida aos SF-GFM. Seguidamente, o Farmacêutico preenche o Quadro C, onde é realizado o registo de distribuição, com a descrição do hemoderivado, quantidade, lote, fornecedor/laboratório de origem e número de certificado de libertação do lote pelo INFARMED. Cada Imunoglobulina é devidamente identificada com o nome da utente e UF a que destina, sendo posteriormente enviada junto com o duplicado da ficha.

Os pedidos de vacinas que provêm de Entidades Externas também são atendidos exclusivamente pelo Farmacêutico. É remetida aos SF-GFM uma Requisição de Vacinas por parte da Entidade Externa, apresentada no Anexo III. Cabe ao Farmacêutico a validação da requisição, caso esta seja válida o pedido é atendido e enviado.

Considero estes procedimentos um ponto forte do meu estágio, uma vez que fiquei a par deste circuito de medicamentos, do rigor implícito a todo este processo e da responsabilidade que cada profissional de saúde tem, de forma a haver um maior controlo no fornecimento e utilização destas substâncias.

I.4. Colaboração em tarefas dos SF-GFM

I.4.1. Elaboração de Fichas Técnicas referentes aos medicamentos presentes no Formulário Interno da ARSC I. P

Durante o estágio curricular elaborei fichas técnicas dos medicamentos presentes no Formulário Interno da ARSC I. P, que se encontravam disponíveis nos SF-GFM. A Ficha Técnica identificava a substância ativa, a forma farmacêutica e a dosagem comercializada, dispunha de informação como a classificação farmacoterapêutica, as indicações terapêuticas, a posologia, as interações, os efeitos adversos, e a sobredosagem. É um documento de fácil leitura que permite que qualquer profissional o consulte e retire dele informação útil. A realização destas fichas técnicas permitiu-me conhecer os medicamentos disponíveis nos SF-GFM bem como adquirir e aprofundar conhecimentos acerca dos mesmos, sendo uma mais-valia no futuro.

I.4.2. Análise da utilização e despesa de medicamentos na ARSC I. P

No estágio curricular pude colaborar na análise da utilização e despesa inerente ao consumo de Antidislipídicos, Anti-hipertensores, Anticoagulantes e Antidiabéticos na ARSC I. P, com o objetivo de utilizar a análise para estudos estatísticos atualizados sobre os grupos farmacoterapêuticos referidos. Esta análise foi feita através de uma compilação de dados, com informação acerca do número de embalagens do medicamento, do PVP e do valor gasto pelo SNS em 2019 e 2020, em cada ACES. Estes dados foram posteriormente agrupados por classes de medicamentos, estando sempre divididos por ACES por forma a comparar o consumo entre cada um deles. No final foram elaborados gráficos referentes a cada grupo terapêutico e feita uma análise acerca de qual a classe mais utilizada, bem como qual o medicamento mais utilizado pertencente a essa classe, quais os ACES que utilizaram mais, se a utilização e despesa aumentou ou diminuiu, tendo como termo de comparação os dados mais atuais dos anos de 2019 e 2020, selecionados, com a devida autorização, a partir da base de dados informáticos da ARSC I. P. Esta análise permitiu-me pôr em prática alguns conhecimentos adquiridos ao longo do curso, alargar a minha visão sobre a utilização e despesa de medicamentos no país, assim como ter uma perceção dos mais utilizados. Também permitiu melhorar os meus conhecimentos a nível de Excel® e de análise e interpretação de dados.

1.4.3. Compilação das reações adversas reportadas no portal RAM do INFARMED

A Farmacovigilância é também uma área que concerne ao Farmacêutico, sendo que visa a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos indesejáveis ou qualquer outro problema de segurança relacionado a medicamentos, com o objetivo de a melhorar, em defesa do utente e da Saúde Pública. Assim sendo, durante o estágio pude colaborar na elaboração de um documento que compilou as reações adversas reportadas através do portal RAM do INFARMED, com o objetivo de sintetizar os principais sinais e alertas gerados pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância, com destaque para os medicamentos de uso comunitário e vacinas contra a COVID-19 ao longo de 2019, 2020 até abril de 2021, atendendo à disponibilidade dos dados relacionados.

A elaboração deste documento permitiu a revisão de conceitos abordados ao longo do curso, nomeadamente da unidade curricular de Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia, bem como adquirir um conhecimento mais aprofundado acerca das vacinas contra a COVID-19 e das reações adversas causadas pelas mesmas, dada a sua relevância no panorama atual, e outros medicamentos, tornando este trabalho bastante enriquecedor.

1.5. Visita a Unidades Funcionais

Durante o meu estágio tive a oportunidade de visitar a Unidade de Alcoologia de Coimbra, as USF Coimbra Norte e Topázio e o Centro de Vacinação de Coimbra. Uma das atividades farmacêuticas nas UF passa pelo controlo de *stocks* e prazos de validade, pelo que é importante que periodicamente haja este controlo de maneira a ajustar o nível dos medicamentos e outros produtos de saúde de cada UF, melhorando, assim, a gestão de consumo. Assim sendo, tanto a visita à UAC como às USF teve esse intuito, conforme as necessidades de cada uma. Foram revistos os prazos de validade dos medicamentos que terminavam no período de 2 meses, bem como o seu *stock*, conseguindo desta forma racionalizar os consumos e alertar para a aproximação do final de prazos de validade, evitando possíveis desperdícios.

Também me foi possibilitada a visita ao Centro de Vacinação de Coimbra, onde pude contactar com uma nova realidade do papel do Farmacêutico. Devido à pandemia causada pelo vírus SARS-Cov-2⁷, cabe às ARS, I.P a gestão e distribuição de todo o material necessário à vacinação, bem como a receção e saída informática das vacinas. Posto isto, a visita foi feita no sentido de perceber a disponibilidade e eventuais necessidades de material.

Pude também perceber a dinâmica e funcionamento de um Centro de Vacinação, o armazenamento das vacinas bem como a sua preparação, administração e todos os procedimentos ligados a elas.

Estas visitas proporcionaram-me um contacto mais próximo com outros profissionais de saúde e ainda uma visão mais aprofundada relativamente ao funcionamento de Unidades tendo em conta os vários obstáculos a que estas se encontram sujeitas, compreendendo assim a importância da presença regular do Farmacêutico nas UF.

2. Pontos Fracos

2.1. Distância da ARSC, I.P. às Unidades Funcionais e ao Utente

O papel do Farmacêutico nesta área, como em todas as outras, deve ser centralizado no bem-estar geral da população e do utente em particular. No entanto, no setor dos Cuidados de Saúde Primários, isto não é facilitado tendo em conta a quantidade de UF e utentes que são da responsabilidade de cada Farmacêutico, tornando impossível a proximidade entre os mesmos. A presença de um Farmacêutico regular nas UF é muito importante pois visa reduzir custos e aumentar a eficiência do circuito do medicamento, no entanto, existe um distanciamento físico considerável entre os SF-GFM e as UF, o que dificulta a deslocação às mesmas. Esta situação difere dos hospitais, onde os Serviços Farmacêuticos se situam no mesmo edifício em que se processa o atendimento aos utentes, o que permite um maior contacto com os mesmos, e com os restantes profissionais de saúde, tendo sido este um ponto fraco do estágio.

2.2 Inconveniente da COVID-19

A pandemia COVID-19⁷ trouxe alguns inconvenientes que, de certa forma, afetaram o estágio, nomeadamente, a impossibilidade de realizar mais visitas às UF. A elevada carga de trabalho atribuída aos Farmacêuticos devido à vacinação contra a COVID-19, e outros assuntos relacionados com a mesma, condicionaram parte da disponibilidade dos Farmacêuticos no que à orientação do Estágio diz respeito, pelo que considero a pandemia um ponto fraco na minha experiência de estágio, tendo em conta o constrangimento da falta de tempo disponível. Contudo, todos os esforços foram feitos por parte dos profissionais que me acompanharam, tendo estes sido incansáveis e sempre muito acessíveis.

3. Oportunidades

3.1. Implementação de Armazéns Avançados

A reorganização da cadeia logística do circuito do medicamento com a criação de Armazéns Avançados consiste numa extensão da SF-GFM em cada UF para armazenamento dos medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde, onde o *stock* é previamente definido e as existências continuamente monitorizadas. Sempre que são retirados produtos do Armazém Avançado, é dada a sua saída no SGICM® e, mensalmente, em dias definidos, são verificadas as existências nos Armazéns Avançados das UF, procedendo à reposição dos produtos por forma a nivelar o *stock* estabelecido. Ainda existem poucos Armazéns Avançados, pelo que o objetivo passa pela sua implementação em todas as UF. Considero uma oportunidade, visto que este tipo de procedimento permite implementar e uniformizar as boas práticas de armazenamento, nomeadamente no que diz respeito às condições necessárias de conservação e às condutas que previnam erros e incidentes. Para além disto, permitem uma maior transparência e controlo dos consumos e gestão de *stocks* em cada unidade, evitando acumulações e prevenindo desperdícios.

3.2. Implementação da Consulta Farmacêutica nas UF

O Farmacêutico, como especialista do medicamento e agente de saúde pública, tem a oportunidade de prestar os seus serviços nos cuidados primários de saúde nos ACES, visando o uso responsável do medicamento e demais produtos farmacêuticos bem como a sua segurança. O Farmacêutico tem capacidade técnica, científica e social para intervir nas diversas unidades de cuidados de saúde, fazer o acompanhamento farmacoterapêutico do utente, implementar consultas de revisão da medicação em doentes idosos polimedicados, promover a saúde pública, disponibilizar informação através de uma comunicação adequada, aconselhar e educar a população. Têm meios para proporcionar uma maior capacitação do utente em questões de saúde, bem como para resolver problemas relacionados com a medicação, podendo assegurar a continuidade dos cuidados prestados aos utentes sempre que estes transitem entre diferentes níveis de cuidados de saúde.

Os Farmacêuticos assumem, portanto, um papel importante na sociedade e a sua inclusão em equipas multidisciplinares e nas diversas unidades de saúde representaria um acréscimo de valor para o Sistema de Saúde. Esta é uma oportunidade de poupança e melhoria da eficiência do Sistema de Saúde, que teria impactos positivos na vida dos utentes, culminando numa farmacoeconomia favorável.

4. Ameaças

4.1. Estimativa de consumo difícil

Os SF-GFM são responsáveis por assegurar a gestão de *stocks* de medicamentos e produtos de saúde, garantindo a satisfação das requisições e distribuição a todas as áreas funcionais da abrangência da ARSC, I. P.⁸ Os processos de aquisição realizados em colaboração com a Unidade de Aprovisionamento, Logística e Património (UALP) são morosos e estimados para um *stock* anual, o que pode muitas vezes dificultar a gestão. Um aumento do consumo de certos medicamentos pelas UF pode conduzir à rutura de *stocks*, e a aquisição de medicamentos com prazo de validade curto pode levar ao desperdício dos mesmos. Por este motivo, pode existir a inevitabilidade de racionar quantidades de medicamentos e produtos de saúde entre as UF, ou haver mesmo a impossibilidade de as abastecer, prejudicando, assim os utentes e a prestação de cuidados de saúde primários à comunidade, e constituindo uma ameaça à mesma.

4.2. Setor de difícil acesso

A área de Farmácia Hospitalar é de difícil acesso devido à inexistência de uma Carreira Farmacêutica durante muitos anos e de estágios para a formação especializada dos Farmacêuticos.⁹ Neste momento, as oportunidades de emprego para um Farmacêutico na área hospitalar são muito diminutas, quase inexistentes, surgindo, muito raramente, um concurso público com oferta de emprego. Considero, portanto, uma ameaça, visto que esta estagnação nas carreiras torna impraticável a candidatura a Farmacêutico Hospitalar por parte dos recém-formados levando a uma situação crítica de estagnação da área de Farmácia Hospitalar. Contudo, com a recente aprovação dos programas de Residência Farmacêutica, esta realidade pode ser alterada, havendo assim uma hipótese de mudança.¹⁰

Conclusão

A conclusão deste estágio é feita com um balanço bastante positivo pelo seu contributo na minha valorização pessoal e profissional, permitindo-me conhecer o papel do Farmacêutico na ARSC, I. P. bem como as atividades em que este está inserido pelas suas capacidades e competências. No período de estágio nos SF-GFM da ARSC, I. P. tive contacto com uma nova área, que me proporcionou uma nova visão da Farmácia Hospitalar e da prática farmacêutica neste setor. A oportunidade de completar a minha formação académica com um estágio em Farmácia Hospitalar abriu-me horizontes e foi, sem dúvida, uma mais-valia.

Ao longo do meu estágio aprofundei os conhecimentos teóricos e práticos num ambiente de exercício profissional. Todos os conhecimentos transmitidos pelos profissionais de saúde que me orientaram, deram-me uma visão das responsabilidades inerentes a esta área e das dificuldades que uma instituição deste cariz pode experienciar. Assim, percebi como é importante fazer mais e melhor no futuro, tendo sempre como foco o utente, mesmo com os obstáculos presenciados, em função do impacto positivo que a prestação de cuidados primários pode ter na qualidade de vida da população. O Farmacêutico tem que demonstrar o seu valor sendo um profissional de saúde dotado de capacidade técnica, imprescindível para a sustentabilidade do Sistema de Saúde.

Referências Bibliográficas

1. BROU, Maria Helena Lamas; FEIO, José António L.; MESQUITA, Eduardo; RIBEIRO, Rosa Maria P. F.; BRITO, Maria Cecília Mendonça; CRAVO, Célia; PINHEIRO, Edetilde - Manual da Farmácia Hospitalar. **Ministério da Saúde**. ISSN 1098-6596. (2005).
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 22/2012 de 30 de Janeiro (Orgânica das Administrações Regionais de Saúde). **Diário da República**. (2012) 513–516.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Funções ACES. **Diário da República n.º 38/2008, Série I de 2008-02-22**. (2008) 1182–1189.
4. **Serviços - Comportamentos Aditivos e Dependências** - [Consult. 15 jul. 2021]. Disponível em: <http://www.arscentro.min-saude.pt/dicad/>
5. GÜREL, Emet; TAT, Merba - SWOT ANALYSIS: A THEORETICAL REVIEW. **The Journal of International Social Research**. 549: (2017) 40–42.
6. **Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento** - [Consult. 15 jul. 2021]. Disponível em: <http://aprendis.gim.med.up.pt/index.php/HS-SGICM>
7. SHEPOSH, Richard - Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Em **Salem Press Encyclopedia of Health**. [S.l.] : Salem Press, 2021
8. MINISTÉRIO DA SAÚDE - ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DE SAÚDE DO CENTRO, I. P. - Deliberação n.º 400/2013. **Diário da República n.º 35/2013, Série II de 19 de fevereiro**. (2013).
9. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Serviços Farmacêuticos hospitalares à beira da rutura** [Consult. 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/servicos-farmaceuticos-hospitalares-a-beira-da-rutura/>
10. NETFARMA - **Programas de formação da Residência Farmacêutica publicados em Diário da República** [Consult. 26 ago. 2021]. Disponível em: <https://www.netfarma.pt/programas-de-formacao-da-residencia-farmaceutica-publicados-em-diario-da-republica/>

Anexos

Anexo I - ANEXO X: Modelo de requisição de Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas.

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º _____

Anexo X

Serviços Farmacêuticos
do

SERVIÇO _____
SALA _____

Código

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código


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

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

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

Anexo II - Modelo de requisição, distribuição e administração de Medicamentos Hemoderivados.

Número de série 2820256 VIA FARMÁCIA



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

CM2021061098

HOSPITAL USF Terras de Azurara

SERVIÇO _____

Médico [assinatura]
(Nome legível)

N.º Mec. ou Vinheta _____

Assinatura [assinatura]

Data 07/06/2021

Identificação do doente
(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)

cedula.

N.º SUS: [número]

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

QUADRO A

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

Hemoderivado Imunoglobulina anti-D
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)

Dose/Freqüência 1 Duração do tratamento _____

Diagnóstico/Justificação Clínica Profilaxia da Troimunização Rh em grávida Rh Negativo. (actualmente com 19sem+1d)

QUADRO B

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º 521 / 2021 (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Imunoglobulina Anti-D	1	P100225062	CSL Behring	35320

Enviado 15/6/2021 Farmacêutico [assinatura] N.º Mec. _____

Recebido 15/6/2021 Serviço requisitante (Assinatura) [assinatura] N.º Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação:

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

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

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

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

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

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de outubro de 2000.

Anexo III - Requisição de Vacinas do PNV por parte de Entidades Externas.



Edição 5 de 04.08.2020

REQUISIÇÃO DE VACINAS DO PNV AO ABRIGO DE PROTOCOLO

Entidade Externa:	
-------------------	--

CHNM	Código ARSC	DESIGNAÇÃO da VACINA	Quantidade Requisitada	Quantidade Fornecida	Lote	Validade
10041789	110180025	TUBERCULINA 0,0004 MG/ML SOL INJ FR 1,5 ML ID				
10124726	110180005	VACINA CONTRA DIFTERIA E TETANO SUSP INJ SER 0.5 ML IM (Td DUPLA)				
10010338	110180010	VACINA CONTRA GRIPE SUSP INJ SER 0.5 ML IM SC				
10102523	110180011	VACINA CONTRA HAEMOPHILUS TIPO B 10 µG PO SOL INJ FR IM (Hib)				
10027501	110180012	VACINA CONTRA HEPATITE B 10 µG/0.5 ML SUSP INJ FR 0.5 ML IM (INFANTIL)				
10071921	110180013	VACINA CONTRA HEPATITE B 20 µG/1 ML SUSP INJ FR 1 ML IM (ADULTO)				
10109382	110180028	VACINA CONTRA MENINGOCOCO B - MEN B, SUSP INJ SER 0,5 ML IM				
10118424, 10118050	110180014	VACINA CONTRA MENINGOCOCO C-Men C, SOL INJ-UNIDOSE				
10127430	110180016	VACINA CONTRA O SARAMPO, A PAROTIDITE E A RUBEOLA PO SUSP INJ FR SC (VASPR)				
10118820	110180033	VACINA CONTRA PAPILOMAVIRUS HUMANO (TIPOS 6,11,16,18,31,33,45,52,58) – HPV9				
10067346	110180017	VACINA CONTRA POLIOMIELITE SUSP INJ SER 0.5 ML IM SC (VIP)				
10040548	110180018	VACINA CONTRA TUBERCULOSE (BCG) 0.75 MG PO SUSP INJ FR ID				
10124410	110180029	VACINA DTPa DOSE REDUZIDA (Tdap) SUSP INJ FR 0,5ML IM				
10124797, 10124815	110180008	VACINA DTPaHibVIP PO SUSP INJ + SUSP INJ SER IM				
10124466, 10124473	110180007	VACINA DTPaVIP SUSP INJ SER 0.5 ML IM				
10124498, 10124480	110180027	VACINA HEXAVALENTE DTPaHibVIP VHB, SUSP INJ SER 0,5 ML IM				
10122294	110180019	VACINA INATIVADA CONTRA RAIVA 2.5 U.I. PO SOL INJ FR IM				
10102886	110180020	VACINA PNEUMOCOCICA POLIOSIDICA CONJUGADA SOL INJ SER 0.5 ML IM (PN 13)				
10022479	110180022	VACINA PNEUMOCOCICA POLIOSIDICA SOL INJ SER 0.5 ML IM SC (PNEUMO 23)				
10107381	110180043	VACINA TETRAVALENTE CONTRA MENINGOCOCO ACW135 Y				

As quantidades requisitadas destinam-se a consumo mensal. Deverão ser preenchidos os campos sombreados desta folha e posteriormente enviada para o mail: servicos.farmacuticos@arscentro.min-saude.pt

Observações:		REQUISITANTE:	SF ARSCentro
		Nome:	Nome/Nº Mec.
		DATA:	DATA:

Parte III

Monografia

**Modificação de Compostos Naturais com potencial
atividade antidiabética e a sua importância
no *Drug Discovery***

Abreviaturas

ADME - Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

ADN - Ácido desoxirribonucleico

AMPK - Proteína quinase ativada pelo monofosfato de adenosina

BHE - Barreira hematoencefálica

DM - Diabetes *Mellitus*

DPP-4 - Dipeptidil peptidase 4

EM - Espectrometria de massa de alta resolução

GIP - Polipeptídeo insulino-trópico dependente de glicose

GLP-I - Peptídeo I semelhante ao glucagon

HbA1c - Hemoglobina glicada A1c

IDF - Federação Internacional de Diabetes (*do inglês International Diabetes Federation*)

INSEF - Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico

K⁺ATP - Canais de potássio dependentes de ATP

OMS - Organização Mundial de Saúde

PPAR- α - Recetor alfa ativado por proliferador de peroxissoma

PPAR- γ - Recetor gama ativado por proliferador de peroxissoma

PTGO - Prova de tolerância à glicose oral

REA - Relação Estrutura-Atividade

RMN - Ressonância magnética nuclear

SGLT1 - Co-transportador de sódio e glicose 1

SGLT2 - Co-transportador de sódio e glicose 2

SNC - Sistema Nervoso Central

TZDs - Tiazolidinedionas

Resumo

A Diabetes *Mellitus* é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia persistente e o seu desenvolvimento pode ser evitado ou retardado por meio da implementação de mudanças no estilo de vida e terapêutica farmacológica. Alguns fármacos antidiabéticos foram obtidos de compostos naturais, como a galegina isolada da *Galega officinalis*, que serviu como base para o desenvolvimento da metformina, e a florizina isolada da *Malus domestica*, que levou ao desenvolvimento dos inibidores do SGLT2. Os compostos naturais caracterizam-se pela sua diversidade química e por serem uma boa fonte de *leads*, contudo a maioria apresenta algumas debilidades, como estruturas complexas, baixa estabilidade e solubilidade, sendo a modificação estrutural necessária para desenvolver novos compostos com propriedades desejáveis. Pretende-se salientar a importância do controlo da Diabetes *Mellitus*, bem como a respetiva farmacoterapia, e relevância das plantas medicinais e dos seus constituintes ativos com potencial atividade antidiabética. Esclarece-se também a importância dos compostos naturais em termos de descoberta e desenvolvimento de fármacos e apresenta-se uma visão geral da modificação de compostos naturais e respetivas estratégias, bem como exemplos de modificações bem-sucedidas. As modificações estruturais oferecem uma oportunidade única de estabelecer novas entidades moleculares com melhor potencial farmacológico, e assim é feita uma análise das mais recentes modificações da berberina, um composto com atividade antidiabética promissora.

Palavras-chave: Antidiabéticos, Diabetes *Mellitus*, Compostos Naturais, Líderes, Descoberta de Fármacos, Modificações.

Abstract

Diabetes *Mellitus* is a metabolic disease characterized by persistent hyperglycemia and its development can be prevented or delayed through the implementation of lifestyle changes and pharmacological therapy. Some antidiabetic drugs have been obtained from natural compounds, such as galegine isolated from *Galega officinalis*, which was used as a model for the development of metformin, and phlorizin isolated from *Malus domestica*, which led to the development of SGLT2 inhibitors. Natural compounds are characterized by their chemical diversity and for being a good source of leads, however, most have some fragilities, such as complex structures, low stability, and solubility, being the structural modification necessary to develop new compounds with desirable properties. It is intended to emphasize the importance of controlling Diabetes *Mellitus*, as well as the respective pharmacotherapy, and the relevance of medicinal plants and their active constituents with potential antidiabetic activity. The importance of natural compounds in terms of drug discovery and development is also clarified, and an overview of the modification of natural compounds and their strategies is presented, as well as examples of successful modifications. The structural modifications offer a unique opportunity to establish new molecular entities with better pharmacological potential, and thus, an analysis is made of the most recent modifications of berberine, a compound with promising antidiabetic activity.

Keywords: Antidiabetics, Diabetes *Mellitus*, Natural Compounds, Leads, Drug Discovery, Modifications.

Introdução

A Diabetes Mellitus (DM) constitui um problema global de saúde pública, dadas as graves consequências que podem decorrer da progressão da doença, continuando a aumentar em prevalência e significado.¹ A Federação Internacional de Diabetes (IDF) estima que 285 milhões de pessoas, 6,4% da população mundial, sofreram de diabetes em 2010 e essa prevalência aumentará para 439 milhões de pessoas, 7,7% da população mundial em 2030.² A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que o número de pessoas diagnosticadas com DM tenha evoluído de 108 milhões em 1980 para 422 milhões em 2014, correspondendo a uma prevalência de 8,5% em pessoas acima dos 18 anos. Em 2015, a prevalência de diabetes na população residente em Portugal, com idade entre os 25 e os 74 anos, foi de 9,8%, de acordo com um estudo do Instituto Ricardo Jorge, com base em dados do primeiro Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF).¹

O tratamento da DM é realizado por meio de antidiabéticos orais, insulinoaterapia, orientação dietética, atividade física regular e suporte psicossocial. Embora os tratamentos atualmente disponíveis sejam eficazes, podem por vezes surgir complicações indesejadas e hipoglicemias, portanto existe uma elevada procura por um novo medicamento antidiabético seguro e de baixo custo. As plantas medicinais e os seus fitoconstituintes ativos são utilizados globalmente na terapêutica da DM e complicações associadas, e reconhecidos como uma fonte de compostos com atividade terapêutica e diversidade estrutural.³ Pesquisas intensivas e *screening* de compostos com potencial antidiabético nas últimas décadas estabeleceram os produtos naturais como uma das principais fontes na descoberta de medicamentos. Compostos naturais derivados de plantas, como a berberina, possuem efeito antidiabético, e diversos estudos foram realizados para determinar a utilidade desta molécula natural e dos seus análogos ou derivados modificados como entidades farmacológicas ativas.⁴

Esta monografia pretende salientar a importância dos compostos naturais em termos de descoberta e desenvolvimento de medicamentos antidiabéticos e também enfatizar a importância do controlo da DM, redução das suas complicações e tratamento farmacológico. Também descreve as estratégias de modificação dos compostos naturais e de que modo as mesmas oferecem uma oportunidade única de estabelecer uma nova entidade molecular com melhor potencial farmacológico.

I. Diabetes Mellitus

A DM é uma doença metabólica complexa caracterizada por hiperglicemia crônica com distúrbios no metabolismo de hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultante da incapacidade do corpo secretar ou utilizar insulina, e que pode resultar em complicações potencialmente fatais.⁵ O diagnóstico da DM é feito com base em parâmetros e valores para plasma venoso, tabelados para a população em geral: Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l); ou Sintomas clássicos + glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l); ou Glicemia ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75 g de glicose; ou Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$.⁶

A DM é dividida principalmente em três tipos, a DM tipo I, a DM tipo II e a DM gestacional. A DM tipo I resulta da destruição das células β dos ilhéus de Langerhans do pâncreas, com insulinopenia absoluta, passando a insulinoterapia a ser indispensável para assegurar a sobrevivência. Na maioria dos casos, a destruição das células dá-se por um mecanismo autoimune, pelo que se denomina DM tipo I autoimune. Em alguns casos não se consegue documentar a existência do processo imunológico, passando a denominar-se por DM tipo I idiopática. A DM tipo I corresponde a 5-10% de todos os casos de diabetes e desenvolve-se com mais frequência em crianças e adolescentes. A DM tipo 2 é responsável por mais de 90% dos casos diagnosticados de diabetes em adultos e é uma patologia em que o pâncreas produz insulina suficiente, mas o corpo não a consegue usar com eficiência, uma condição chamada resistência à insulina. A DM gestacional é um grau de intolerância à glicose com início ou primeira identificação no segundo ou terceiro trimestre da gravidez, é causada pela hormona da gravidez ou pela falta de insulina e é um dos distúrbios metabólicos mais comuns durante a gestação.⁷

A DM provoca danos a longo prazo, disfunção e falência de vários órgãos.⁸ As perturbações no metabolismo de hidratos de carbono, lípidos e proteínas associadas à hiperglicemia crônica podem resultar em diferentes problemas metabólicos, incluindo glicação não enzimática de proteínas, formação de espécies reativas de oxigênio e peroxidação de lípidos da membrana, que por sua vez levam a doenças macrovasculares e microvasculares em diferentes órgãos, como olhos, rins, cérebro e coração. As complicações da hiperglicemia crônica não controlada incluem alterações macroangiopáticas que levam à aterosclerose e subsequente isquemia ou enfarte, e alterações microangiopáticas, que podem resultar em nefropatia, retinopatia, neuropatia e dermatopatia.⁷

I.1. Tratamento da Diabetes Mellitus

A *American Diabetes Association* recomenda como objetivo para o controle da glicemia um nível de glicose no sangue em jejum de 80 a 120 mg/dl (4,4 a 6,7 mmol/l), um nível de glicose no sangue pós-prandial de 100 a 140 mg/dl (5,6 a 7,8 mmol/l), e um nível de HbA1c inferior a 7%.⁷ A alimentação saudável, atividade física e controle do peso são fulcrais na terapêutica dos pacientes com DM. Estas modificações no estilo de vida não reduzem apenas os níveis de glicemia, mas também os fatores de risco cardiovascular.⁹ Contudo os pacientes dependem do tratamento farmacológico, sendo que o mesmo está focado no controle e redução dos níveis de glicose no sangue.¹⁰

Os antidiabéticos têm como objetivo atingir a normoglicemia, aliviar os sintomas e retardar a progressão a longo prazo das complicações associadas. Foram propostos oito mecanismos fisiopatológicos implícitos à DM tipo 2, que ocorrem isoladamente ou em combinação levando à hiperglicemia, denominados de “*ominous octet*”. Estes incluem (I) reduzida secreção de insulina pelas células β pancreáticas, (II) secreção elevada de glucagon das células α pancreáticas, (III) produção aumentada de glicose no fígado, (IV) disfunção de neurotransmissores e resistência à insulina no cérebro, (V) lipólise aumentada, (VI) aumento da reabsorção renal de glicose, (VII) redução do efeito das incretinas no intestino delgado e (VIII) diminuição da captação de glicose nos tecidos periféricos, como músculo-esquelético, fígado e tecido adiposo. O tratamento antidiabético atual aborda uma ou mais destas importantes vias-chave.¹¹

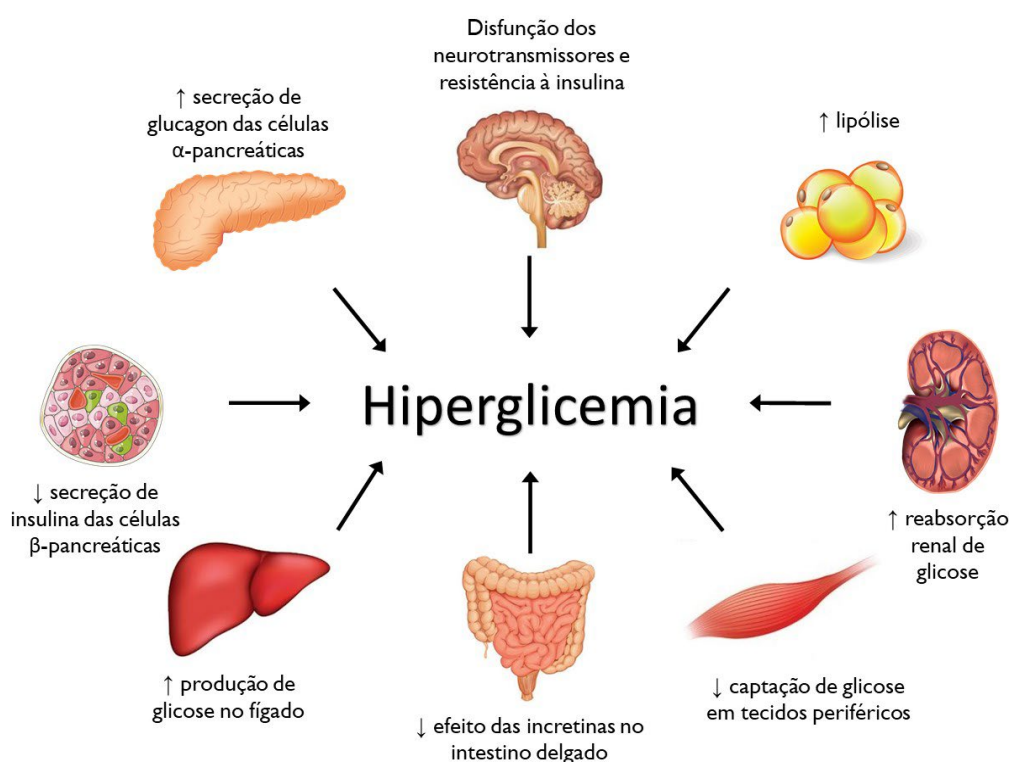


Figura I - Mecanismos fisiopatológicos da Diabetes Mellitus tipo 2.

1.2. Classes de antidiabéticos usados no tratamento da DM

As principais classes de antidiabéticos orais são as biguanidas, sulfonilureias, tiazolidinedionas (TZDs), inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2 (SGLT2), meglitinidas, inibidores da alfa-glucosidase e inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). As classes de medicamentos injetáveis são os miméticos da incretinas e a insulina.^{11, 12}

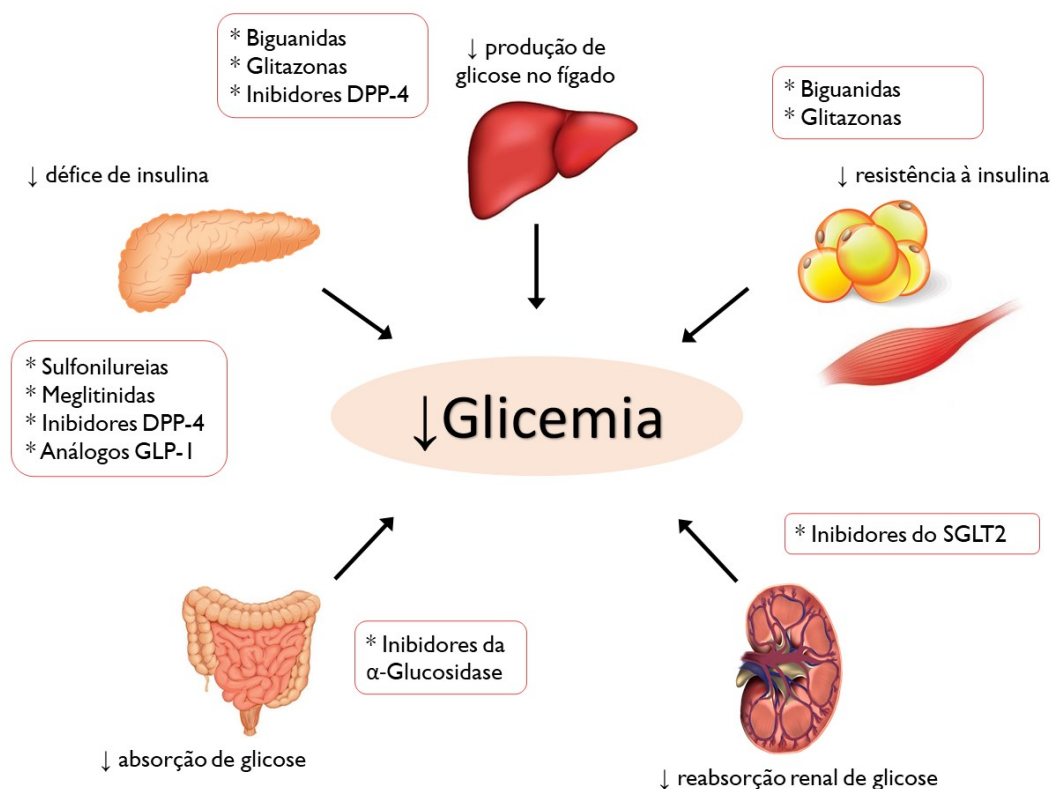


Figura 2 - Locais de ação das principais classes de antidiabéticos usados no tratamento da DM.

1.2.1. Biguanidas

As biguanidas são classificadas como não sulfonilureias que atuam diretamente contra a resistência à insulina. Um exemplo notável é a metformina, que é a única biguanida para o tratamento da DM.⁵ O mecanismo de ação consiste na ativação da enzima proteína quinase ativada pelo monofosfato de adenosina (AMPK) no fígado, causando a captação hepática de glicose e inibindo a neoglicogênese, reduzindo assim a produção hepática de glicose.^{11, 13} A metformina não estimula o pâncreas a produzir ou libertar mais insulina, portanto, não causa hipoglicemias.¹⁴ Assim sendo a sua segurança e eficácia fazem dela o medicamento de primeira linha em monoterapia ou terapia combinada.⁵

A metformina é altamente tolerada e tem efeitos secundários leves, baixo risco de hipoglicemia e baixa probabilidade de aumento de peso. Está comprovado que a metformina

retarda a progressão da DM tipo 2, reduz o risco de complicações e reduz a taxa de mortalidade em pacientes. Evidências recentes também sugerem que a metformina reduz os níveis de lípidos plasmáticos por meio de uma via do PPAR- α , que previne doenças cardiovasculares.¹¹

1.2.2. Sulfonilureias

As sulfonilureias reduzem o nível de glicose no sangue, aumentando a secreção de insulina no pâncreas, por bloqueio dos canais K^+ATP . As sulfonilureias também limitam a neoglicogénese no fígado, diminuem a degradação dos lípidos em ácidos gordos e reduzem a depuração de insulina no fígado. Atualmente são prescritas como tratamento de segunda linha ou adjuvantes na terapêutica da DM tipo 2.¹¹

As sulfonilureias de segunda geração são prescritas e preferidas em relação às de primeira geração, pois são comprovadamente mais potentes, sendo a glimepirida a que tem o perfil mais seguro. As sulfonilureias de primeira geração são conhecidas por terem um tempo de semivida mais longo, maior risco de hipoglicemia e início de ação mais lento, em comparação com as sulfonilureias de segunda geração. A hipoglicemia é o principal efeito secundário das sulfonilureias, mas efeitos indesejáveis menores, como dor de cabeça, tontura, náusea, reações de hipersensibilidade e aumento de peso também são comuns.^{11, 13}

1.2.3. Tiazolidinedionas

As TZDs, também chamadas de glitazonas, são agonistas do PPAR- γ e facilitam o aumento da captação de glicose em vários tecidos, incluindo tecido adiposo, músculo e fígado. Os mecanismos de ação incluem diminuição da acumulação de ácidos gordos livres, redução de citocinas inflamatórias, aumento dos níveis de adiponectina e preservação da integridade e função das células β , aumentando assim a sensibilidade à insulina e prevenindo o esgotamento das células β . As TZDs podem ser utilizadas isoladamente ou em combinação com outros antidiabéticos orais, sendo exemplos desta classe a pioglitazona e a rosiglitazona. O ganho de peso é um efeito secundário comum, assim como a hipoglicemia leve. As TZDs não são as preferidas na terapia de primeira linha ou mesmo intensiva.^{5, 11, 13}

1.2.4. Inibidores do SGLT2

Os inibidores do SGLT2 também denominados de gliflozinas, são uma nova classe de medicamentos antidiabéticos. São exemplos desta classe a canagliflozina e a dapagliflozina. O mecanismo de ação parte da inibição do SGLT2, reduzindo assim a reabsorção da glicose no túbulo renal proximal independente da insulina. Os inibidores de SGLT2 promovem glicosúria e podem causar poliúria, diminuição do volume sanguíneo circulante, redução da pressão arterial, perda modesta de peso e lesão renal aguda em pacientes com DM tipo 2. A sua ação é independente do funcionamento das células β pancreáticas, sendo, portanto, fármacos eficazes em estados avançados da DM tipo 2.^{5, 11, 13}

1.2.5. Meglitinidas

As meglitinidas são classificadas como não sulfonilureias que estimulam a secreção de insulina. O mecanismo de ação é semelhante ao das sulfonilureias visto que também estimulam a secreção de insulina, bloqueando os canais K^+ATP e causando o influxo de cálcio para as células β pancreáticas. No entanto, a ligação das meglitinidas aos recetores é mais fraca que a das sulfonilureias, sendo, portanto, considerados insulino-secretores de ação curta ou rápida, o que confere flexibilidade na sua administração. Têm a vantagem de ter menores picos de glicose pós-prandiais e podem ser usados no lugar das sulfonilureias em pacientes com horários alimentares irregulares ou naqueles que desenvolvem hipoglicemia pós-prandial tardia durante o uso de uma sulfonilureia.^{11, 13}

1.2.6. Inibidores da α -glucosidase

Os inibidores da α -glucosidase são antidiabéticos derivados de bactérias e o seu mecanismo de ação é independente da atividade pancreática. A α -glucosidase é uma enzima catabólica responsável pela quebra dos hidratos de carbono. A ligação dos inibidores à enzima é competitiva e reversível. A digestão lenta resultante do bloqueio competitivo das dissacaridasas e da dificuldade na clivagem dos oligossacáridos em monossacáridos, retarda a libertação e absorção da glicose, minimizando o aumento da concentração de glicose depois de uma refeição. Inibidores da α -glucosidase incluindo acarbose, voglibose e miglitol foram clinicamente aplicados e reduzem consideravelmente a formação dos produtos finais de glicação avançada que estão associadas à DM tipo 2.^{5, 13}

1.2.7. Inibidores da DPP-4

A DPP-4 é uma serina exopeptidase que degrada hormonas peptídicas como o peptídeo I semelhante ao glucagon (GLP-1) e o polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), e é abundantemente expressa na superfície da maioria dos tipos de células. Como a sua atividade regula diretamente a disponibilidade do GLP-1 e GIP, a inibição da DPP-4 é uma abordagem terapêutica para a DM tipo 2, seja em monoterapia ou em conjunto com outros antidiabéticos orais. Assim sendo os inibidores da DPP-4 inibem a atividade da DPP-4, aumentando as concentrações pós-prandiais das incretinas ativas. Ocorre um aumento da secreção de insulina (dependente da glicose) e uma diminuição da secreção de glucagon (dependente da glicose). São exemplos desta classe a alogliptina, linagliptina, saxagliptina e sitagliptina.^{5, 13}

1.2.8. Miméticos das incretinas

As incretinas são hormonas intestinais secretadas pelas células enteroendócrinas para o sangue minutos após a ingestão de alimentos para regular a secreção de insulina em resposta a uma refeição. Os miméticos das incretinas agem como as incretinas e são usados no tratamento da DM tipo 2. O mecanismo de ação baseia-se na ligação aos recetores GLP-1 para estimular a libertação de insulina com base na concentração de glicose fornecida, suprimir o apetite, inibir a secreção de glucagon e diminuir a taxa de esvaziamento gástrico, o que normaliza a concentração de glicose no sangue. Os agonistas do recetor de GLP-1, como por exemplo o exenatido e o liraglutido, melhoraram a secreção de insulina por meio da manutenção da atividade insulínica do GLP-1, assim quando a glicose sanguínea é elevada, a secreção de insulina é estimulada e a secreção de glucagon inibida.^{5, 13}

1.2.9. Insulina

A insulina é a hormona responsável pela redução da glicemia, ao promover a entrada de glicose nas células. A insulina pode ser classificada em humana e análogos de insulina humana. A insulina de origem humana é desenvolvida em laboratório, a partir da tecnologia de ADN recombinante e os análogos são preparações de insulina que sofreram alteração na cadeia de aminoácidos para melhorar o tempo de ação.¹⁵ Existem quatro tipos de insulina, dos quais a insulina de ação ultrarrápida, que tem o efeito mais imediato e mais curto, a insulina rápida, que apresenta uma absorção rápida e duração de ação curta, a insulina de ação intermédia, em que a duração máxima não ultrapassa as 24 horas, e a insulina de ação

prolongada, em que o início de ação é muito lento e prolongado.^{16, 17} A administração parentérica pode causar hipoglicemia profunda e ativação de mecanismos contrarreguladores neuro-hormonais.¹³

2. Compostos Naturais com efeito Antidiabético

São várias as plantas medicinais descritas como úteis no tratamento da DM e que têm sido usadas empiricamente em todo o mundo como remédios antidiabéticos.¹² A OMS recomenda a avaliação dos compostos fitoquímicos para o tratamento da DM, pois aparentam ser eficazes e os efeitos secundários reportados são menores em comparação com os medicamentos sintéticos.¹⁸

Mais de 400 espécies de plantas com atividade hipoglicêmica foram referenciadas na literatura, portanto a investigação de novos fármacos antidiabéticos derivados de plantas naturais é uma via atrativa, visto que as plantas contêm fitocompostos que demonstraram ter eficácia no tratamento da DM. As informações etnobotânicas sugerem que cerca de 800 plantas podem ter potencial antidiabético¹⁸, entre elas *Momordica charantia*, *Panax ginseng*, *Pterocarpus marsupium*, *Gymnema sylvestre*, *Ocimum sanctum*, *Ficus bengalensis*, *Allium sativum*, *Aloe vera*, *Silybum marianum* e *Trigonella foenum greacum*, descritas como benéficas no tratamento da DM tipo 2.^{12, 18, 19, 20, 21}

Os mecanismos propostos que justificam a atividade anti-hiperglicêmica das plantas são a sua capacidade de restaurar a função dos tecidos pancreáticos, aumentar a produção de insulina, inibir a absorção intestinal de glicose, aumentar a captação de glicose em órgãos periféricos e regular o stress oxidativo.^{3, 12, 22} Assim sendo, as plantas com potencial para o tratamento da DM podem ser indicadas para o isolamento de novos compostos hipoglicêmicos.⁵ Nas últimas décadas, muitos fitoquímicos que apresentaram potencial antidiabético foram isolados e caracterizados. As principais classes fitoquímicas descritas incluem alcaloides, glicosídeos, flavonoides, fibras dietéticas, polissacarídeos, terpenoides e carotenoides.⁵ O conhecimento destes compostos naturais pode contribuir em muito para o sucesso no tratamento da DM atualmente e no futuro⁵ pois oferecem grande potencial para a descoberta de novos medicamentos antidiabéticos.²²

3. Importância dos Compostos Naturais no *Drug Discovery*

Os compostos naturais desempenham um papel essencial na saúde, e o seu uso por diferentes culturas foi amplamente documentado ao longo dos séculos. A OMS estimou que em 1985 aproximadamente 65% da população do mundo dependia predominantemente de medicamentos tradicionais à base de plantas para os seus cuidados primários de saúde.²³ Portanto, desde os tempos primordiais que o ser humano utiliza substâncias de origem natural para fins médicos.

Ao longo da história, os compostos naturais têm proporcionado uma fonte rica com ampla aplicação nas áreas da medicina, ciências da saúde, farmácia e biologia.²⁴ Os compostos naturais fornecem *leads* para o desenvolvimento de fármacos para as mais diversas indicações²⁵ e inspiraram muito do desenvolvimento na área da química orgânica²⁶, levando a avanços nas metodologias sintéticas e à possibilidade de fazer análogos do composto original com propriedades farmacológicas aprimoradas.²⁷

As plantas funcionam como um laboratório para a produção não apenas de metabólitos primários, como hidratos de carbono, aminoácidos, ácidos gordos, mas também metabólitos secundários de grande significado farmacêutico.²⁸ A diversidade química dos metabólitos secundários das plantas diferencia-os das bibliotecas sintéticas combinatórias²⁹, visto que as suas estruturas moleculares não estão limitadas pela imaginação da química e do ser humano.²⁵ A complexidade e a diversidade molecular dos produtos naturais são evidentes, no entanto, não são a única razão pela qual os compostos naturais são de interesse para o desenvolvimento de fármacos. Uma característica adicional importante é que estes frequentemente possuem atividades biológicas altamente seletivas e específicas baseadas nos mecanismos de ação. Um exemplo excelente é a atividade anticancerígena do paclitaxel da *Taxus brevifolia* que nunca teria sido descoberta sem o *lead* do composto natural e investigação do seu mecanismo de ação. Este promove a união dos microtúbulos a partir dos dímeros de tubulina e estabiliza-os evitando a despolimerização.²³

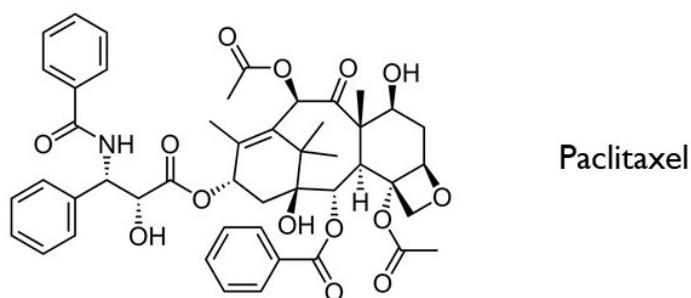


Figura 3 - Estrutura química do Paclitaxel. (Adaptado de ²³)

Muitos compostos naturais e derivados sinteticamente modificados foram desenvolvidos com sucesso para tratamento de doenças em quase todas as áreas terapêuticas.²⁹ Alguns exemplos importantes do desenvolvimento de fármacos de origem vegetal são a papaverina (composto *lead*) da *Papaver somniferum* (fonte de morfina e codeína), que serviu como base para o desenvolvimento do verapamil, um fármaco anti-hipertensor; a quinina (composto *lead*) da planta *Cinchona officinalis* que serviu como base para a síntese dos antimaláricos cloroquina e mefloquina; e a efedrina (composto *lead*), da *Ephedra sinica* (planta medicinal tradicional chinesa), que serviu de base para a síntese dos fármacos antiasmáticos, salbutamol e salmeterol, como agonistas do recetor β .²³ Estes exemplos demonstram que, a partir de compostos naturais mais ou menos promissores, com as modificações necessárias, é possível melhorar as suas propriedades e levar à descoberta de um novo e melhor fármaco.

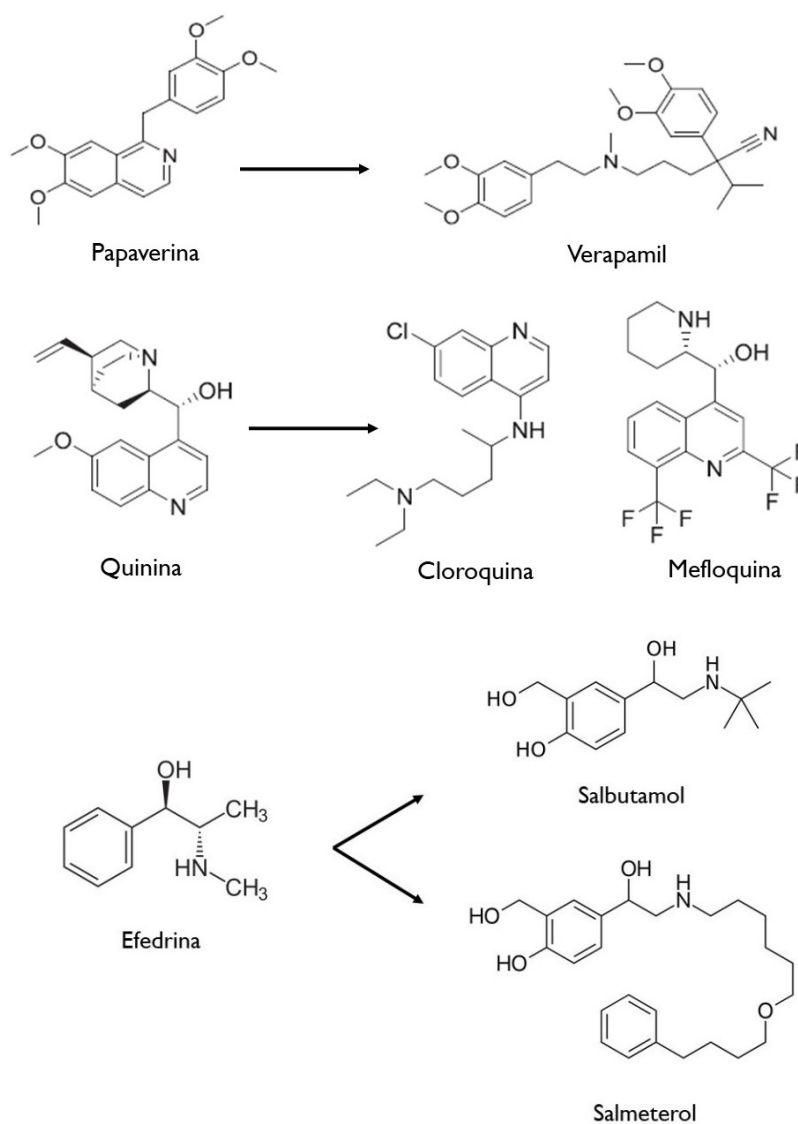


Figura 4 - Fármacos Verapamil, Cloroquina e Mefloquina, Salbutamol e Salmeterol e respetivos *leads*, Papaverina, Quinina e Efedrina. (Adaptado de ²⁸)

4. *Drug Discovery e Drug Development*, a partir de Compostos Naturais

A descoberta e desenvolvimento de fármacos envolve a identificação de novos compostos potencialmente terapêuticos e incide em sínteses meticolosas e modificações a nível molecular. Assim, os compostos naturais são quimicamente adaptados e modificados com base nas suas propriedades estruturais e biológicas.³⁰ Atualmente, as principais etapas na descoberta de fármacos a partir de produtos naturais são o isolamento, purificação e seleção de candidatos a fármacos.³¹ Existem vários fatores que são considerados críticos no processo de descoberta de fármacos a partir de compostos naturais, sendo eles a eficácia do material vegetal, o tamanho molecular e a estabilidade dos compostos naturais, a farmacocinética e a farmacodinâmica, a toxicidade e a facilidade de modificação estrutural.³² O processo para a descoberta e desenvolvimento de um fármaco engloba uma estratégia apropriada, a obtenção de extratos biológicos seguida da seleção desses extratos. Posteriormente procede-se ao isolamento dos compostos ativos, realização de testes pré-clínicos na qual são necessárias grandes quantidades do composto natural e onde muitas vezes advém a necessidade de síntese química. A realização de ensaios clínicos é também um ponto importante, pois visa a determinação dos compostos com maior atividade.²⁹

As técnicas envolvidas na descoberta de medicamentos com base em produtos naturais consistem na extração, separação e elucidação da estrutura do composto ativo. A extração inicial permite separar as moléculas desejadas dos biopolímeros (proteínas, celulose, quitina, ácidos nucleicos) que constituem a maior parte da amostra. No caso das plantas, é comum secar bem a parte da planta no local da colheita antes da extração, para que o material não se decomponha. Para acelerar a extração, o tecido seco é moído. Como alternativa, os tecidos podem ser congelados sendo que o material congelado pode ser liofilizado. Existem muito poucas técnicas padrão de extração, pois a escolha do solvente e das condições de extração dependem do tipo de moléculas que se deseja extrair. As técnicas de extração que envolvem o aquecimento do solvente e dos compostos extraídos são geralmente evitadas, a menos que os compostos desejados sejam estáveis ao calor.²⁵

Quando um *hit* é confirmado através de técnicas de *screening* ou outros ensaios primários, o extrato deve ser fracionado para isolar e identificar o(s) composto(s) ativo(s). É assim necessário um processo de separação denominado fracionamento, onde o extrato é separado em várias frações, e o extrato original e as frações são testados num ensaio. Normalmente uma única etapa de separação raramente é suficiente para obter compostos ativos purificados. O resultado desejável é que uma ou várias frações contenham

bioatividade, e que a massa das frações ativas seja menor que a inicial com um aumento correspondente de potência.²⁵

Uma vez obtidos os compostos ativos na sua forma pura, as suas estruturas químicas podem ser elucidadas. Desempenhando um papel complementar muito importante, está a espectrometria de massa de alta resolução (EM), que é capaz de fornecer medições de massa precisas que identificam a fórmula molecular do composto, e a ressonância magnética nuclear (RMN) que determina a estrutura dos compostos.³³ As estruturas dos produtos naturais variam de muito simples a extremamente complexas e com os avanços na capacidade de elucidação da estrutura, é possível determinar a estereoestrutura completa dos compostos naturais.²⁵

A síntese total de compostos naturais complexos é um desafio. Contudo, devido à dificuldade em isolar compostos em quantidades suficientes que permitam o seu desenvolvimento e estudos clínicos, foram feitos avanços significativos. O processo de síntese total pode muitas vezes levar à identificação de uma porção subestrutural da molécula com as características essenciais necessárias para a atividade e, em alguns casos, resultar na síntese de análogos mais simples com atividade semelhante ou até melhor do que o próprio produto natural.²³ Os estudos de relação estrutura-atividade (REA) combinados com a síntese total podem tornar possível a redução drástica da complexidade de um composto natural.²⁵ A obtenção por síntese total tem múltiplas vantagens, como por exemplo autenticar estruturas químicas, fornecer uma série de intermediários para posteriormente avaliar a atividade, podendo estes, caso apresentem características semelhantes ao composto original, ser considerados análogos simplificados, servir uma base para a produção em escala industrializada e proteger os recursos naturais e o meio ambiente.³⁰

O processo de descoberta de fármacos é longo, complexo e caro, e frequentemente, resulta em mais fracassos do que sucessos, com mais fundos injetados do que os retornos realizados em termos de novos medicamentos desenvolvidos.³⁴ As limitações típicas no desenvolvimento de novos medicamentos a partir de compostos naturais incluem a sua baixa solubilidade, instabilidade metabólica e mecanismos de ação desconhecidos, que dificultam o desenvolvimento de medicamentos.³⁵ Além disso, os compostos naturais são frequentemente complexos a nível estrutural, não obedecendo assim às regras de *Lipinski*, o que limitará a absorção do composto do intestino para o sangue, impedindo assim a administração oral.³⁶ Portanto, a modificação estrutural de compostos naturais é necessária para desenvolver novos compostos com propriedades desejáveis.²⁴

5. Modificação de Compostos Naturais

Embora os compostos naturais sejam bons *leads* para a descoberta de novos fármacos, a grande maioria pode ter certas propriedades indesejáveis, como complexidade estrutural, fraca estabilidade e baixa solubilidade. Apesar das muitas limitações, a síntese total, a modificação semissintética, a modificação baseada na REA e até a alteração de um único átomo pode levar à descoberta de um novo fármaco.³⁷ A modificação estrutural é assim necessária para desenvolver novos compostos com propriedades desejáveis e específicas.³⁸

A modificação química de produtos naturais é determinada tanto pelas suas características estruturais como pelas propriedades biológicas pretendidas.³⁰ A ideia base para o desenvolvimento de compostos biologicamente ativos deriva da hipótese de que a molécula ativa se liga ao alvo com a conseqüente resposta na forma de determinada atividade biológica. Portanto, a modificação de moléculas ativas pode resultar num aumento, diminuição ou alteração da resposta biológica aos locais do recetor, o que pode levar ao desenvolvimento de fármacos com efeitos terapêuticos superiores ou novos.³⁷ Os fármacos derivados de estruturas complexas baseiam-se principalmente na modificação, onde partes da estrutura original que possuem atividade são identificadas, o que faz com que seja possível reduzir o tamanho e os centros quirais do precursor do produto natural, retendo ou aumentando a bioatividade e reduzindo a toxicidade.³²

A modificação estrutural de compostos naturais tem como objetivo aprimorar os aspetos farmacológicos, toxicológicos e propriedades do composto. São realizadas modificações intencionais conforme a atividade, segurança, farmacocinética ou aspetos físico-químicos, com o objetivo de por exemplo aumentar a força da atividade e seletividade, melhorar a solubilidade e o coeficiente de partição, aumentar a estabilidade metabólica e química, modular parâmetros farmacocinéticos (ADME), remover ou aliviar a toxicidade e reações adversas e aumentar a propriedade intelectual e novidade.³⁵ Estes princípios de otimização podem ser alcançados através da realização de diferentes estratégias de modificação.

5.1. Estratégias de modificação de compostos naturais

5.1.1. Simplificação das estruturas

Os compostos naturais de grande tamanho, elevados pesos moleculares e estrutura complexa são desfavoráveis à solubilidade, absorção e metabolismo, resultando numa baixa biodisponibilidade, portanto pode ser necessário desenvolver compostos estruturalmente

mais simples derivados dos produtos naturais.^{24, 35} A simplificação estrutural é uma estratégia que pode ser realizada diminuindo o tamanho molecular e removendo grupos funcionais e centros quirais desnecessários após a identificação do farmacóforo, contudo é absolutamente necessário manter a relação estrutura-atividade. Os compostos de menor tamanho têm espaço estrutural para adicionar átomos, grupos ou frações, de modo que, por exemplo, a introdução de um doador ou aceitador de hidrogénio pode aumentar a afinidade aos recetores.³⁰

A quiralidade das moléculas apresenta uma dualidade. A vantagem é que envolve um aumento da atividade e seletividade por causa da ligação apropriada a alvos estereoquimicamente complementares e assimétricos. A desvantagem desta quiralidade assenta na dificuldade de síntese e resolução de enantiómeros puros. Contudo, nem todos os centros quirais dos compostos naturais são necessários para a ligação ou conferem atividade, sendo assim os fatores quirais redundantes podem ser removidos aquando da modificação.³⁰

5.1.2. Aumento da estabilidade metabólica

Os compostos naturais frequentemente encontram obstáculos no que diz respeito à sua estabilidade *in vivo*, o que determina limitações significativas nas estruturas dos produtos naturais. O desenvolvimento de alguns compostos com alta atividade *in vitro* pode ser limitado devido à posterior suscetibilidade ao metabolismo. Existem dois tipos de reações metabólicas, as de Fase I e II. O metabolismo de fase I inclui reações de oxidação e redução, enquanto o metabolismo de fase II engloba reações como a glucuronidação e a sulfatação. Ambas as reações produzem produtos mais polares, sendo mais facilmente excretados do organismo pela bÍlis e pela urina. O metabolismo aumenta a depuração, reduz a exposição e é uma das principais causas da baixa biodisponibilidade. As modificações estruturais que reduzem a ligação ou reatividade do composto em locais lábeis aumentam a estabilidade metabólica. As estratégias comumente aplicadas incluem o bloqueio de um sítio metabólico adicionando outros grupos de bloqueio, removendo grupos funcionais lábeis e substituindo grupos instáveis.^{24, 35}

5.1.3. Aumento da solubilidade

A solubilidade é reconhecida como uma das propriedades físico-químicas mais importantes necessárias para o sucesso de um candidato a fármaco.⁴⁰ No entanto, a baixa solubilidade aquosa limita a absorção e causa baixa biodisponibilidade oral, sendo assim uma

limitação significativa para o desenvolvimento de alguns compostos naturais. A modificação química é uma estratégia poderosa para aumentar a solubilidade dos compostos em água.²⁴ Normalmente, são introduzidos na estrutura grupos ionizáveis ou polares, como uma amina básica ou um ácido carboxílico.³⁵

5.1.4. Aumento da atividade ou seletividade

A eficácia terapêutica da maioria dos medicamentos naturais é prejudicada pela baixa potência ou pelos efeitos secundários indesejados associados à sua baixa seletividade em relação às células-alvo. Esforços intensivos têm sido feitos para conferir aos compostos naturais maior eficácia e seletividade. São feitas modificações estruturais específicas de cada composto no sentido de o tornar mais seletivo, efetivo e potente.³⁵

5.1.5. Aumento da estabilidade química

A instabilidade química reduz a concentração do composto e gera produtos de decomposição que podem ter atividades completamente diferentes. Certos grupos funcionais dos compostos podem-se decompor na corrente sanguínea. Os compostos instáveis geralmente têm alta depuração e tempo de semivida curta, levando a uma farmacocinética *in vivo* pobre e a um desempenho farmacológico decepcionante. As modificações estruturais que podem melhorar a estabilidade química dependem das condições e grupos funcionais, e incluem eliminação, substituição ou modificação de grupos instáveis. A estabilidade pode, por exemplo, ser aumentada substituindo um éster por uma amida ou eliminando o grupo hidrolisável.^{35, 39}

5.1.6. Melhoria da passagem da barreira hematoencefálica (BHE)

A BHE desempenha um papel vital em todos os processos patológicos que envolvem o sistema nervoso central (SNC) e é um requisito decisivo no desenvolvimento de todos os medicamentos para o SNC. Muitos dos compostos, que de outra forma poderiam ser eficazes no tratamento de doenças do SNC são incapazes de atingir uma concentração suficiente no tecido cerebral e de produzir o efeito terapêutico desejado, pois não conseguem ultrapassar a BHE. A passagem para o cérebro pode ser aumentada diminuindo o efluxo da glicoproteína-P, aumentando a lipofilia ou reduzindo o peso molecular.³⁵

5.1.7. Aplicação da estratégia do pró-fármaco

Um pró-fármaco é um composto farmacologicamente inativo que é posteriormente convertido no fármaco “ativo” por biotransformação metabólica. Os pró-fármacos podem ser sintetizados por meio de métodos *bioprecursor-based* ou *carrier-linked*. Os pró-fármacos *carrier-linked* incluem principalmente ésteres e amidas e o fármaco é ligado a uma fração do transportador usando uma ligação covalente. No método *bioprecursor-based* há normalmente uma modificação molecular do fármaco e não há transportador. Em vez disso, estes são ativados pela biotransformação enzimática de um grupo funcional.⁴¹ A utilização de pró-fármacos é um método versátil e poderoso que pode ser aplicado a compostos naturais com o objetivo de aumentar a solubilidade aquosa, melhorar a lipofilia, fortalecer a estabilidade metabólica, aumentar a absorção mediada por transportador, e alcançar a entrega específica ao local.³⁵

5.2. Exemplos de modificações bem-sucedidas

5.2.1. Metformina

A metformina é o antidiabético oral de primeira linha eleito para o tratamento da DM tipo 2. Na sua origem está a *Galega officinalis*, uma planta medicinal tradicional na Europa, rica em guanidina, que, em 1918, demonstrou reduzir a glicose no sangue.⁴² Análises químicas da *Galega officinalis* mostraram que a planta, mais especificamente as sementes de vagens imaturas, era rica em galegina. Durante a década de 1920, vários derivados da monoguanidina galegina e diguanidinas, como a sintalina (duas guanidinas separadas por uma cadeia de metileno), foram sintetizados e demonstram reduzir a glicemia em animais, o que levou à introdução da galegina e sintalina no tratamento da DM.⁴³

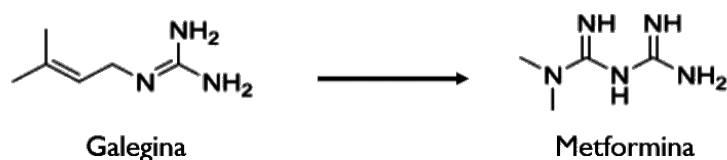


Figura 5 - Metformina e respetivo composto lead. (Adaptado de ⁴³)

No método original de obtenção da metformina está o isolamento do composto guanidina e a subsequente fusão de duas guanidinas para formar a biguanida, que forneceram a base para a síntese da metformina (dimetilbiguanida). Derivados da guanidina, como a

metformina, a fenformina, a buformina e o proguanil, foram sintetizados e alguns foram usados para tratar a DM nas décadas de 1920 e 1930, contudo foram descontinuados devido à toxicidade e ao aumento da disponibilidade de insulina. A metformina recebeu atenção limitada, pois era menos potente do que outras biguanidas (fenformina e buformina), que acabaram por ser descontinuadas devido ao alto risco de acidose láctica. As biguanidas foram consideradas menos tóxicas do que as mono e diguanidinas e, das várias metilbiguanidas testadas, a metformina apresentou a menor toxicidade.⁴⁴

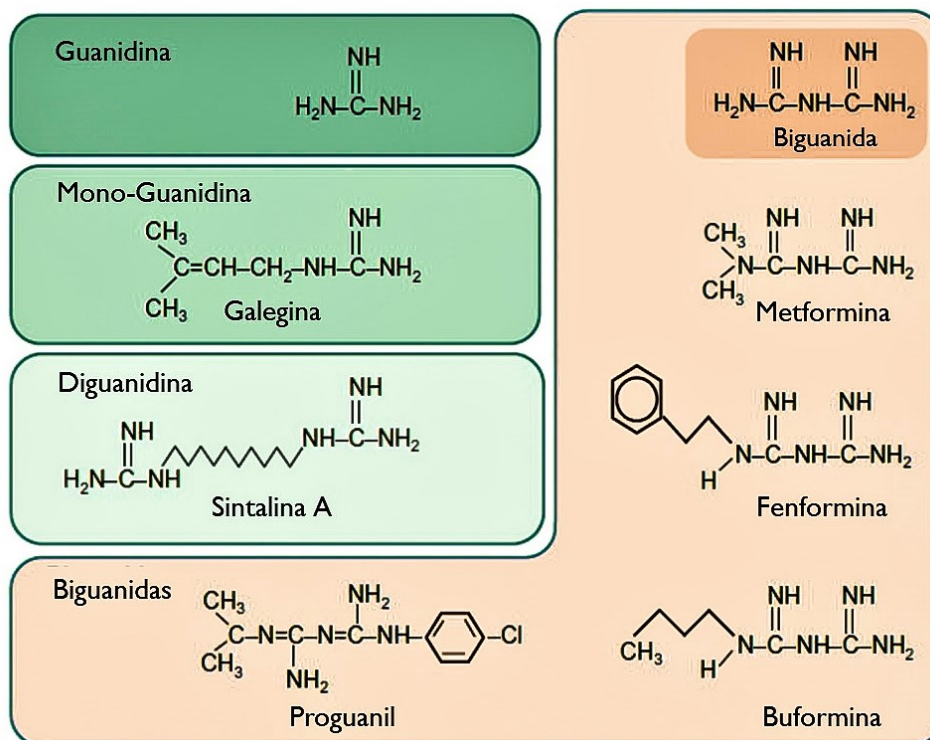


Figura 6 - Estrutura da guanidina e dos seus derivados. (Adaptado de ⁴³)

A capacidade da metformina em contrariar a resistência à insulina e diminuir a hiperglicemia sem aumento de peso ou do risco de hipoglicemia, fez com que esta alcançasse credibilidade na Europa e, após um escrutínio intensivo, a metformina foi introduzida nos EUA em 1995. Os benefícios cardiovasculares a longo prazo da metformina foram identificados pelo *UK Prospective Diabetes Study*, sendo uma mais-valia para a adoção da metformina como terapia principal para o controlo da hiperglicemia na DM tipo 2.⁴³

5.2.2. Inibidores do SGLT2

A florizina, um glicosídeo dihidrochalcona, foi isolada pela primeira vez em 1835 da casca da macieira (*Malus domestica*) e teve um papel fundamental na história da DM. A sua principal ação farmacológica é produzir glicosúria renal e bloquear a absorção intestinal de glicose por meio da inibição do SGLT2 localizado no túbulo renal proximal e na mucosa do intestino delgado.⁴⁵

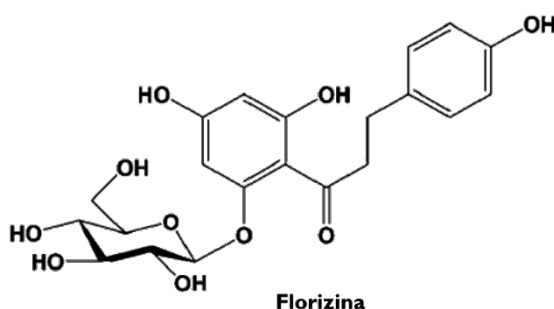


Figura 7 - Estrutura química da florizina. (Adaptado de ⁴⁴)

Mais de 99% da glicose plasmática que é filtrada no glomérulo renal é reabsorvida. Este processo de reabsorção é mediado por dois co-transportadores de glicose dependentes de sódio: SGLT1, um transportador de baixa capacidade e alta afinidade expresso no intestino, coração e rim, e SGLT2, um transportador de alta capacidade e baixa afinidade que é expresso principalmente no rim. A inibição seletiva do SGLT2 foi proposta para auxiliar na regularização da glicemia em pacientes com DM, inibindo o processo de reabsorção renal de glicose e promovendo a excreção de glicose na urina. Os inibidores seletivos do SGLT2 seriam desejáveis, uma vez que os efeitos secundários gastrointestinais associados à inibição de SGLT1 seriam minimizados.³⁰

O desenvolvimento posterior do composto florizina ficou limitado face à sua baixa estabilidade metabólica devido ao metabolismo de fase II nos grupos fenólicos hidroxilo²⁴ e à suscetibilidade à clivagem mediada por β -glucosidases.³⁰ Para além disso, este demonstrou ser um inibidor não seletivo do SGLT2.⁴⁵ Foram então realizadas modificações por forma a ultrapassar as deficiências, alterando a estrutura molecular para aumentar a seletividade para o SGLT2 e removendo ou modificando o local lábil.^{24, 30} Essas modificações foram feitas com base na alteração da estabilidade metabólica, onde foi projetado um pró-fármaco de carbonato que levou à descoberta do análogo de primeira geração e do etabonato de serglibozina.^{46, 47} No entanto, nenhum composto de primeira geração foi lançado, devido à instabilidade metabólica intrínseca da ligação O-glicosídeo, resultando numa semivida plasmática curta. Mais tarde, a substituição do O-glicosídeo pelo C-glicosídeo evitou a

hidrólise por β -glicosidasas e, com algumas modificações adicionais como a remoção de grupos fenólicos para reduzir o metabolismo da fase II, resultaram os análogos de segunda geração, como a dapagliflozina e a canagliflozina, ambos aprovados na Europa em 2012 e nos EUA em 2013.⁴⁸

Foram lançados sucessivos inibidores do SGLT2, incluindo a empagliflozina, a sergliflozina e a ivergliflozina em 2014, e a tofogliflozina que se encontra na fase III dos ensaios clínicos. A atividade, seletividade e biodisponibilidade dos inibidores do SGLT2 indicam que todos eles possuem alta seletividade e boas características de absorção. É importante notar que estes compostos foram desenvolvidos de forma independente em diferentes indústrias farmacêuticas e baseados no composto O-glicosídeo florizina.³⁰

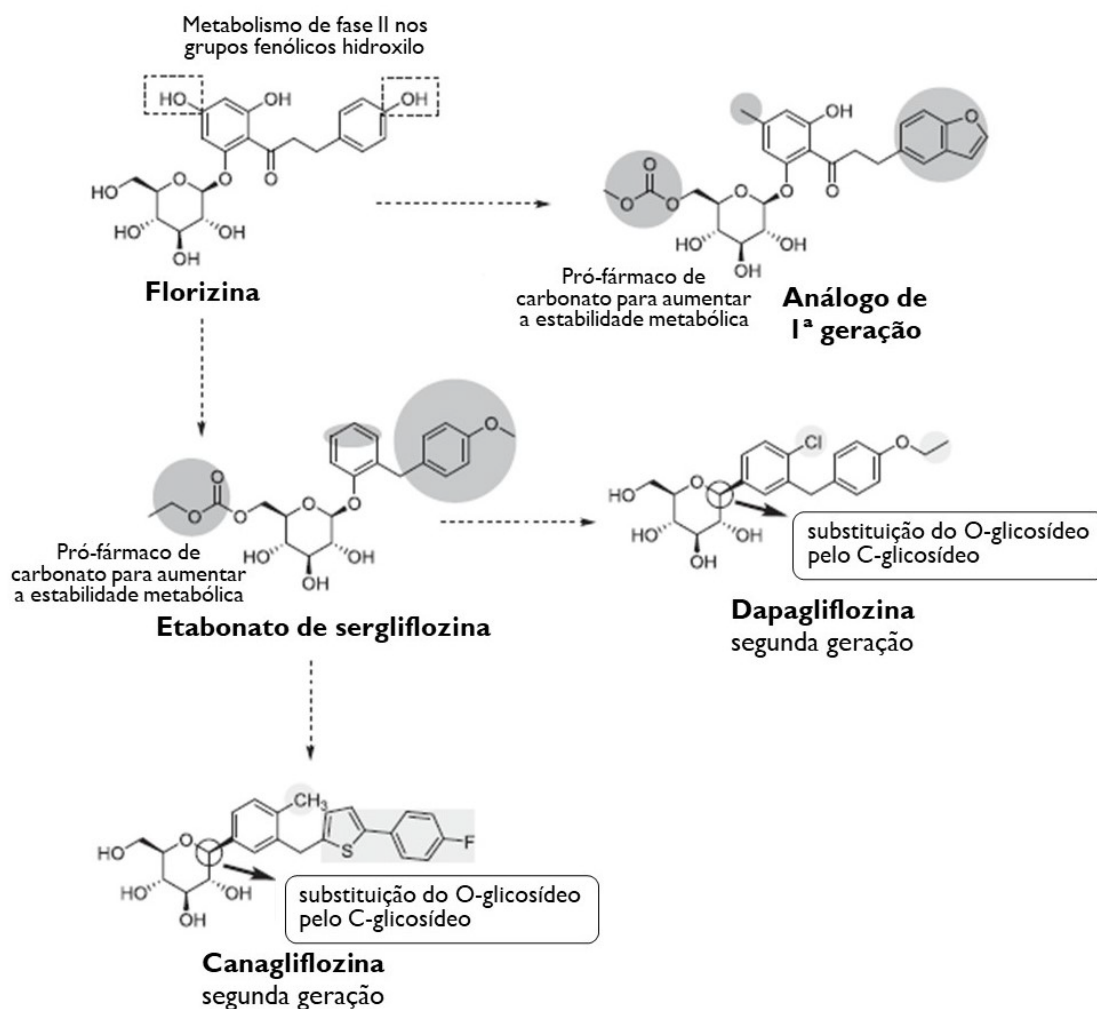


Figura 8 - Desenvolvimento da Canagliflozina e Dapagliflozina partindo do *lead* florizina. (Adaptado de ²⁴)

5.3. Berberina

A berberina é um alcaloide isoquinoleico, que pode comumente ser extraída das bagas de *Berberis vulgaris*, também conhecida como Uva-espim. Também pode ser encontrada em outras plantas das famílias *Berberidaceae* e *Ranunculaceae* como *Berberis aristata*, *Berberis petiolaris*, *Berberis aquifolium*, *Berberis thunbergii*, *Berberis asiatica*, *Coptis teeta*, *Hydrastis canadensis* e *Coptis chinensis*.^{18, 49} A berberina é tradicionalmente usada na medicina Ayurveda e Chinesa, e estudos recentes demonstraram que possui várias atividades farmacológicas com diversas aplicações em diferentes áreas terapêuticas como anticancerígeno, antilipídêmico, anti-hipertensor, anti-inflamatório e antidiabético. Diversos estudos sugerem que a berberina tem potencial como fármaco para o tratamento da DM⁴⁹, controlando o metabolismo da glicose e dos lípidos e reduzindo significativamente a HbA_{1c}, a glicose pós-prandial, a glicose em jejum, os triglicerídeos e o peso corporal.³ A atividade antidiabética da berberina é-lhe conferida devido a vários possíveis mecanismos de ação, que derivam essencialmente da ativação da AMPK, incluindo a diminuição da resistência à insulina, a promoção da captação de glicose, a indução da glicólise e a inibição da neoglicogénese, podendo ainda modular a secreção de insulina.⁵⁰

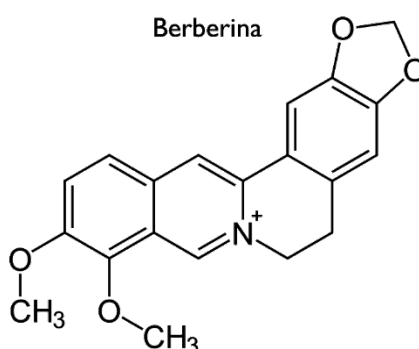


Figura 9 - Estrutura química da berberina. (Adaptado de ⁴⁹)

A baixa biodisponibilidade oral da berberina resultante da baixa absorção intestinal aliada ao efluxo pela ação da glicoproteína-P e hidrofília é, entretanto, a principal limitação.³⁹ Com base nesta má absorção, efluxo e metabolismo extenso, a biodisponibilidade absoluta da berberina é inferior a 1%. Assim sendo é crescente o interesse em aumentar a sua eficiência por meio de derivados sintéticos que apresentem melhor perfil farmacocinético e farmacodinâmico.⁵¹ Várias estratégias foram desenvolvidas para melhorar a biodisponibilidade da berberina, que consequentemente aumentaram a sua atividade antidiabética. Por exemplo, as 9/10-OH pseudoberberinas e as 8,8-dimetildihidroberberina exibem maior atividade antidiabética do que a berberina.⁵² A análise REA revelou que o grupo metilenodioxilo e a

unidade de amônio quaternário da berberina são dois componentes estruturais fulcrais para a sua atividade antidiabética. A remoção do grupo metilendioxilo ou redução do amônio quaternário a uma amina terciária resultaria numa diminuição significativa do efeito antidiabético da berberina. A modificação da berberina na posição 9-O é a mais atraente, pois pode notoriamente aumentar a sua atividade antidiabética, além disso, os derivados da berberina modificados em 9-O podem ser facilmente sintetizados pela construção do intermediário chave 9-OH pseudoberberina, obtido pela pirólise da berberina com alto rendimento e excelente seletividade.⁵²

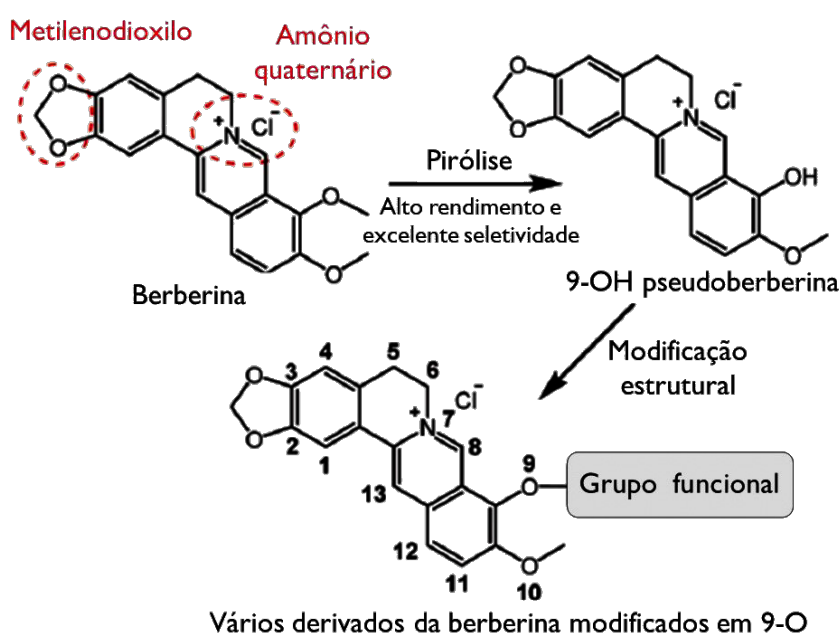


Figura 10 - Construção da 9-OH pseudoberberina e derivados 9-O-modificados. (Adaptado de ⁵²)

A glicosilação tem-se mostrado uma estratégia eficiente para a modificação de compostos, pois pode melhorar a biodisponibilidade e aumentar a afinidade de ligação ao recetor, o que resulta num aumento significativo da atividade.⁵³ Nos últimos anos foram desenvolvidos alguns fármacos glicosilados ou compostos naturais, como por exemplo a bleomicina modificada com um grupo dissacarídeo, que exhibe maior seletividade para as células tumorais do que a bleomicina modificada com monossacarídeo.⁵⁴ Em 2012, foi sintetizado um derivado da berberina 9-O-glicosilado, um importante metabolito da berberina *in vivo*. Este derivado exibiu biodisponibilidade melhorada e atividade antidiabética, contudo era facilmente degradado em 9-OH pseudoberberina em condições ácidas e altas temperaturas (>45°C) devido à presença de uma ligação O-glicosídica.⁵⁵ Mais tarde, foram sintetizados derivados da berberina modificados em 9-O-monossacarídeos com boa

solubilidade aquosa e alta estabilidade em condições ácidas, e alguns deles exibiram atividade antidiabética melhorada, mas moderada, em comparação com a berberina.⁵³

Mais recentemente foram sintetizados derivados da berberina modificados com dissacarídeos. Em comparação com a porção monossacarídeo, uma porção dissacarídeo pode ter excelente solubilidade em água devido à presença de mais grupos hidroxilo. Além disso, diversos estudos revelaram que a conjugação de fármacos com uma porção dissacarídeo pode melhorar a atividade biológica, porque o hidrato de carbono desempenha um papel crítico na mediação da captação celular de conjugados dissacarídeo-fármaco.⁵² Os resultados mostraram que a introdução do grupo dissacarídeo à berberina aumentou a atividade antidiabética, em particular o derivado I da berberina contendo a modificação diglucose na posição 9-O da berberina que exibiu a maior atividade antidiabética. Além disso, o derivado I foi submetido a estudos dose-dependente que confirmaram o excelente efeito antidiabético deste derivado mesmo em concentrações mais baixas.⁵⁶

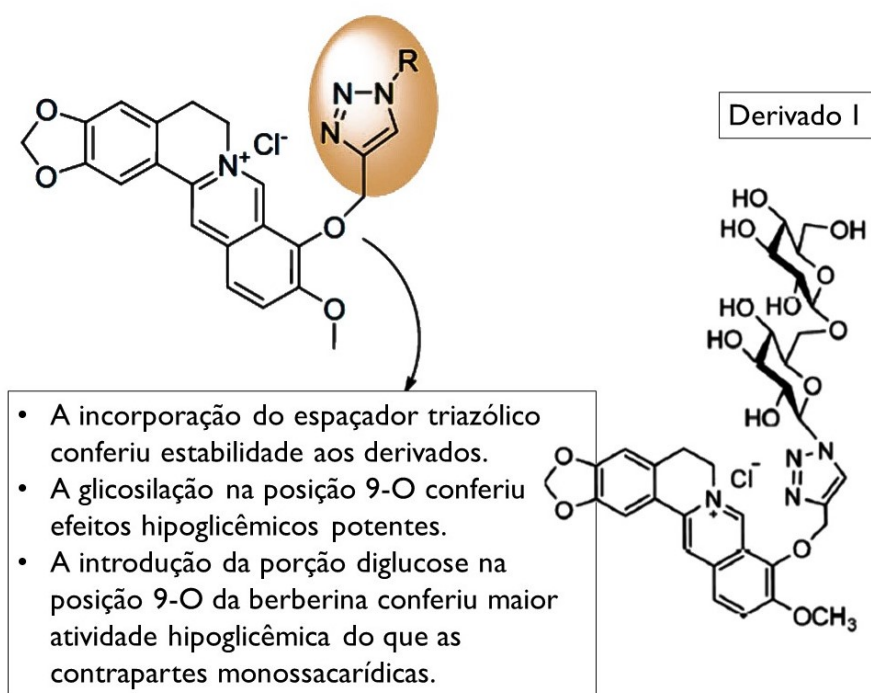


Figura II - Modificações nos derivados da berberina e Estrutura química do Derivado I.
(Adaptado de ^{52, 56})

Conclusão

A DM é uma doença metabólica crônica e complexa que causa disfunções, principalmente por causa da deficiência absoluta ou relativa da secreção de insulina ou resistência à insulina. É caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue, que podem causar vários tipos de complicações secundárias associadas à morbimortalidade. Existem predominantemente duas categorias de medicamentos disponíveis no mercado para o tratamento da DM, os antidiabéticos orais e os injetáveis. Quando a monoterapia falha, diferentes classes de medicamentos são combinadas para controlar a hiperglicemia e as suas complicações. A metformina é o fármaco de primeira linha elegido para o tratamento da DM e a sua síntese, bem como de outras biguanidinas, foi realizada a partir da galegina isolada da *Galega officinalis*. Assim sendo, estruturas naturais sempre foram uma grande contribuição no processo do *Drug Discovery* como uma fonte de novos candidatos a fármacos. No ambiente altamente competitivo da pesquisa farmacêutica contemporânea, os produtos naturais fornecem um elemento único de diversidade química e molecular e funcionalidade biológica, tornando-os numa fonte excepcional de *leads*, indispensável para a descoberta de medicamentos.

Embora os compostos naturais sejam bons *leads* para a descoberta de novos fármacos, a grande maioria pode ter certas propriedades indesejáveis, como complexidade estrutural, fraca estabilidade e baixa solubilidade. A modificação estrutural é assim necessária para desenvolver novos compostos com propriedades desejáveis e específicas, visando alterar a solubilidade, potência, estabilidade e seletividade, sob a premissa de manter ou aumentar a atividade. Como prova de conceito, o estudo da casca da macieira (*Malus domestica*) como inibidor do SGLT2 levou ao isolamento da florizina, de onde vários derivados semissintéticos modificados foram obtidos e usados como fármacos antidiabéticos, sendo eles canagliflozina e dapagliflozina, entre outros.

Em conclusão, a procura por antidiabéticos que possam controlar a glicemia e mitigar os efeitos das comorbidades diabéticas é contínua, sendo os fitoquímicos de origem natural bons candidatos. O alcaloide berberina tem demonstrado potencial atividade antidiabética por meio de vários mecanismos de ação, sendo que, recentemente foram sintetizados derivados da berberina modificados com dissacarídeos que exibiram maior atividade antidiabética. Estes resultados indicaram que o derivado de berberina modificado com diglucose poderá ser um potencial candidato para pesquisas futuras e um composto *lead* interessante para o desenvolvimento de novos fármacos antidiabéticos.

Referências Bibliográficas

1. BARRETO, Marta; KISLAYA, Irina; GAIO, Vânia; RODRIGUES, Ana Paula; SANTOS, Ana João; NAMORADO, Sónia; ANTUNES, Liliana; GIL, Ana Paula; BOAVIDA, José Manuel; SILVA, Ana Clara; VARGAS, Patrícia; PROKOPENKO, Tamara; NUNES, Baltazar; DIAS, Carlos Matias; GROUP, INSEF Research - Prevalência, conhecimento e controlo da diabetes em Portugal: resultados do Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015). **Observações - Boletim Epidemiológico (INSA)**. 2ª Série: Especial 9 (2017) 11–14.
2. SHAW, J. E.; SICREE, R. A.; ZIMMET, P. Z. - Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. **Diabetes Research and Clinical Practice**. ISSN 01688227. 87:1 (2010) 4–14.
3. JUGRAN, Arun K.; RAWAT, Sandeep; DEVKOTA, Hari P.; BHATT, Indra D.; RAWAL, Ranbeer S. - Diabetes and plant-derived natural products: From ethnopharmacological approaches to their potential for modern drug discovery and development. **Phytotherapy Research**. ISSN 10991573. 35:1 (2021) 223–245.
4. CHOPRA, Bhawna; DHINGRA, Ashwani Kumar - Natural products: A lead for drug discovery and development. **Phytotherapy Research**. ISSN 10991573. March (2021) 1–43.
5. TUPAS, Genevieve D.; OTERO, Maria Catherine B.; EBHOHIMEN, Israel Ehizuelen; EGBUNA, Chukwuebuka; ASLAM, Maria - Antidiabetic lead compounds and targets for drug development. **Phytochemicals as Lead Compounds for New Drug Discovery**. (2019) 127–141.
6. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - Diagnóstico e Classificação da Diabetes *Mellitus*. **Norma da Direção Geral da Saúde (002/2011)**. (2011) 1–13.
7. CARE, Diabetes; SUPPL, S. S. - 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes 2019. **Diabetes Care**. ISSN 19355548. 42:January (2019) S13–S28.
8. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes *Mellitus* and Its Complications. Geneva, Switzerland. (1999).
9. COLBERG, Sheri R.; SIGAL, Ronald J.; YARDLEY, Jane E.; RIDDELL, Michael C.; DUNSTAN, David W.; DEMPSEY, Paddy C.; HORTON, Edward S.; CASTORINO,

- Kristin; TATE, Deborah F. - Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. **Diabetes Care**. ISSN 19355548. 39:11 (2016) 2065–2079.
10. KNIGHT, Kevin; BADAMGARAV, Enkhe; HENNING, James M.; HASSELBLAD, Vic; ANACLETO, D. Gano; OFMAN, Joshua J.; WEINGARTEN, Scott R. - A systematic review of diabetes disease management programs. **American Journal of Managed Care**. ISSN 10880224. 11:4 (2005) 242–250.
11. CHAUDHURY, Arun; DUVOOR, Chitharanjan; REDDY DENDI, Vijaya Sena; KRALETI, Shashank; CHADA, Aditya; RAVILLA, Rahul; MARCO, Asween; SHEKHAWAT, Nawal Singh; MONTALES, Maria Theresa; KURIAKOSE, Kevin; SASAPU, Appalanaidu; BEEBE, Alexandria; PATIL, Naveen; MUSHAM, Chaitanya K.; LOHANI, Govinda Prasad; MIRZA, Wasique - Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes *Mellitus* Management. **Frontiers in Endocrinology**. ISSN 1664-2392. 8: (2017).
12. TRAN, Ngan; PHAM, Bao; LE, Ly - Bioactive Compounds in Anti-Diabetic Plants: From Herbal Medicine to Modern Drug Discovery. **Biology**. 9:9 (2020).
13. WARING, W. Stephen - Antidiabetic drugs. **Medicine (United Kingdom)**. ISSN 13654357. 44:3 (2016) 138–140.
14. BOSI, Emanuele - Metformin - The gold standard in type 2 diabetes: What does the evidence tell us? **Diabetes, Obesity and Metabolism**. ISSN 14631326. 11:SUPPL. 2 (2009) 3–8.
15. BD - **O que é insulina e tipos de insulina**, atual. 2021. [Consult. 30 jun. 2021]. Disponível em: <https://www.bd.com/pt-br/our-products/diabetes-care/diabetes-learning-center/insulin-treatment/what-is-insulin-and-insulin-types>
16. DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE - NOC 025/2011 Insulinoterapia na Diabetes *Mellitus* tipo 2. **Norma da Direcção Geral da Saúde**. (2014) 1–11.
17. AHMAD, Kafeel - Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes *Mellitus*. **Journal of Traditional Chinese Medicine**. ISSN 02552922. 34:2 (2014) 234–237.
18. B. GAIKWAD, Switi; KRISHNA MOHAN, G.; RANI, M. Sandhya - Phytochemicals for Diabetes Management. **Pharmaceutical Crops**. ISSN 22102906. 5:1 (2014) 11–28.

19. BILAL, Muhammad; IQBAL, Muhammad S.; SHAH, Syed B.; RASHEED, Tahir; IQBAL, Hafiz M. N. - Diabetic Complications and Insight into Antidiabetic Potentialities of Ethno- Medicinal Plants: A Review. **Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery**. ISSN 1872213X. 12:1 (2018) 7–23.
20. CHANG, Cicero L. T.; LIN, Yenshou; BARTOLOME, Arlene P.; CHEN, Yi Ching; CHIU, Shao Chih; YANG, Wen Chin - Herbal therapies for type 2 diabetes *Mellitus*: Chemistry, biology, and potential application of selected plants and compounds. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**. ISSN 1741427X. (2013).
21. MANUKUMAR, H. M.; SHIVA KUMAR, J.; CHANDRASEKHAR, B.; RAGHAVA, Sri; UMESHA, S. - Evidences for diabetes and insulin mimetic activity of medicinal plants: Present status and future prospects. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. ISSN 15497852. 57:12 (2017) 2712–2729.
22. PATEL, D. K.; PRASAD, S. K.; KUMAR, R.; HEMALATHA, S. - An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic property. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**. ISSN 22211691. 2:4 (2012) 320–330.
23. CRAGG, Gordon M.; NEWMAN, David J. - Natural products: A continuing source of novel drug leads. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**. ISSN 03044165. 1830:6 (2013) 3670–3695.
24. YAO, Hong; LIU, Junkai; XU, Shengtao; ZHU, Zheyang; XU, Jinyi - The structural modification of natural products for novel drug discovery. **Expert Opinion on Drug Discovery**. ISSN 1746045X. 12:2 (2017) 121–140.
25. BEUTLER, John A. - Natural products as a foundation for drug discovery. **Current Protocols in Pharmacology**. ISSN 19348282. SUPPL. 46 (2009) 1–21.
26. WILSON, Rebecca M.; DANISHEFSKY, Samuel J. - Small molecule natural products in the discovery of therapeutic agents: The synthesis connection. **Journal of Organic Chemistry**. ISSN 00223263. 71:22 (2006) 8329–8351.
27. HARVEY, Alan L. - Natural products in drug discovery. **Drug Discovery Today**. ISSN 13596446. 13:19–20 (2008) 894–901.
28. SRIVASTAV, Vijay Kumar; EGBUNA, Chukwuebuka; TIWARI, Meena - **Plant secondary metabolites as lead compounds for the production of potent drugs**. [S.l.]: Elsevier Inc., (2019) SBN 9780128178911.

29. FABRICANT, Daniel S.; FARNSWORTH, Norman R. - The Value of Plants Used in Traditional Medicine for Drug Discovery. **Environmental Health Perspectives**. ISSN 00916765. 109:march (2001) 69-75.
30. GUO, Zongru - The modification of natural products for medical use. **Acta Pharmaceutica Sinica B**. ISSN 22113843. 7:2 (2017) 119–136.
31. MATHUR, Sunil; HOSKINS, Clare - Drug development: Lessons from nature. **Biomedical Reports**. ISSN 2049-9434. 6:6 (2017) 612–614.
32. ANYWAR, Godwin; NAMUKOBE, Jane - Factors affecting the choice for plant-based products in drug discoveries. Em **Phytochemicals as Lead Compounds for New Drug Discovery**. [S.l.] : Elsevier Inc., (2019) ISBN 9780128178911. p. 15–24.
33. KOEHN, Frank E.; CARTER, Guy T. - The evolving role of natural products in drug discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**. ISSN 14741776. 4:3 (2005) 206–220.
34. RUFFOLO, Robert R. - Why has R&D productivity declined in the pharmaceutical industry? **Expert Opinion on Drug Discovery**. ISSN 17460441. 1:2 (2006) 99–102.
35. CHEN, Jichao; LI, Wenlong; YAO, Hequan; XU, Jinyi - Insights into drug discovery from natural products through structural modification. **Fitoterapia**. ISSN 18736971. 103: (2015) 231–241.
36. GANESAN, A. - The impact of natural products upon modern drug discovery. **Current Opinion in Chemical Biology**. ISSN 13675931. 12:3 (2008) 306–317.
37. ESPINOZA-HICKS, J. C.; CAMACHO-DÁVILA, A.; NEVÁREZ-MOORILLÓN, G. V. - Structural modification of organic compounds by chemical synthesis to develop new antimicrobials. **Science ag**. (2011) 169–175.
38. KONG, De Xin; LI, Xue Juan; ZHANG, Hong Yu - Where is the hope for drug discovery? Let history tell the future. **Drug Discovery Today**. ISSN 13596446. 14:3–4 (2009) 115–119.
39. ABU KHALAF, Reema - Exploring Natural Products as a Source for Antidiabetic Lead Compounds and Possible Lead Optimization. **Current Topics in Medicinal Chemistry**. ISSN 15680266. 16:23 (2016) 2549–2561.
40. AHMAD, Nadia M. - Solubility-driven lead optimisation: Recent examples and personal perspectives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**. ISSN 14643405. 26:13

(2016) 2975–2979.

41. ITA, Kevin - Chapter 7 - Prodrugs. Em **Transdermal Drug Delivery: Concepts and Application** - [S.l.]: Academic Press, 2020 ISBN 978-0-12-822550-9. p. 123–141.
42. MUNHOZ, Antonio C. M.; FRODE, Tania S. - Isolated Compounds from Natural Products with Potential Antidiabetic Activity - A Systematic Review. **Current Diabetes Reviews**. ISSN 15733998. 14:1 (2017) 36–106.
43. BAILEY, Clifford J. - Metformin: historical overview. **Diabetologia**. ISSN 14320428. 60:9 (2017) 1566–1576.
44. BEDEKAR, Amruta; SHAH, Karan; KOFFAS, Mattheos - Natural Products for Type II Diabetes Treatment. **Advances in Applied Microbiology**. ISSN 00652164. 71:10 (2010) 21–73.
45. EHRENKRANZ, Joel R. L.; LEWIS, Norman G.; KAHN, C. Ronald; ROTH, Jesse - Phlorizin: A review. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**. ISSN 15207552. 21:1 (2005) 31–38.
46. KATSUNO, Kenji; FUJIMORI, Yoshikazu; TAKEMURA, Yukiko; HIRATOCHI, Masahiro; ITOH, Fumiaki; KOMATSU, Yoshimitsu; FUJIKURA, Hideki; ISAJI, Masayuki - Sertgliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. ISSN 00223565. 320:1 (2007) 323–330.
47. TSUJIHARA, Kenji; HONGU, Mitsuya; SAITO, Kunio; KAWANISHI, Hiroyuki; KURIYAMA, Kayoko; MATSUMOTO, Mamoru; AKIRA, Oku; UETA, Kiichiro; TSUDA, Minoru; SAITO, Akira - Na⁺-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors as antidiabetic agents. 4. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives substituted on the B ring. **Journal of Medicinal Chemistry**. ISSN 00222623. 42:26 (1999) 5311–5324.
48. LI, Yao; SHI, Zongjun; CHEN, Lei; ZHENG, Suxin; LI, Sheng; XU, Bo; LIU, Zhenhong; LIU, Jianyu; DENG, Chongyang; YE, Fei - Discovery of Dapagliflozin: A Potent, Selective Renal Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. **Journal of Medicinal Chemistry**. ISSN 15204804. 60:10 (2017) 4173–4184.

49. SINGH, Inder Pal; MAHAJAN, Shivani - Berberine and its derivatives: A patent review (2009-2012). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**. ISSN 13543776. 23:2 (2013) 215–231.
50. XU, Xinmei; YI, Huan; WU, Jiasi; KUANG, Tingting; ZHANG, Jing; LI, Qi; DU, Huan; XU, Tong; JIANG, Guihua; FAN, Gang - Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: Both pharmacological data and clinical evidence. **Biomedicine and Pharmacotherapy**. ISSN 19506007. 133: (2021).
51. HABTEMARIAM, Solomon - The quest to enhance the efficacy of berberine for type-2 diabetes and associated diseases: Physicochemical modification approaches. **Biomedicines**. ISSN 22279059. 8:4 (2020) 1–19.
52. WANG, Lizhen; KONG, Haotian; JIN, Meng; LI, Xiaobin; STOIKA, Rostyslav; LIN, Houwen; LIU, Kechun - Synthesis of disaccharide modified berberine derivatives and their anti-diabetic investigation in zebrafish using a fluorescence-based technology. **Organic and Biomolecular Chemistry**. ISSN 14770520. 18:18 (2020) 3563–3574.
53. HAN, Liwen; SHENG, Wenlong; LI, Xiaobin; SIK, Attila; LIN, Houwen; LIU, Kechun; WANG, Lizhen - Novel carbohydrate modified berberine derivatives: Synthesis and: In vitro anti-diabetic investigation. **MedChemComm**. ISSN 20402511. 10:4 (2019) 598–605.
54. MADATHIL, Manikandas M.; BHATTACHARYA, Chandrabali; YU, Zhiqiang; PAUL, Rakesh; RISHEL, Michael J.; HECHT, Sidney M. - Modified bleomycin disaccharides exhibiting improved tumor cell targeting. **Biochemistry**. ISSN 15204995. 53:43 (2014) 6800–6810.
55. CHEN, Zhu; YE, Xiaoli; YI, Jun; CHEN, Xin; LI, Xuegang - Synthesis of 9-O-glycosyl-berberine derivatives and bioavailability evaluation. **Medicinal Chemistry Research**. ISSN 10542523. 21:8 (2012) 1641–1646.
56. GABA, Sobhi; SAINI, Anjali; SINGH, Gurpreet; MONGA, Vikramdeep - An insight into the medicinal attributes of berberine derivatives: A review. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**. ISSN 14643391. 38:March (2021). 116-143.