



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Hugo Costa Loureiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Perspetiva atual e futura da doença de Parkinson e os possíveis benefícios da terapêutica antioxidante” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Rita Rodrigues, do Dr. Tobias Silva e do Professor Doutor Ricardo António Esteves Castro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Hugo Costa Loureiro

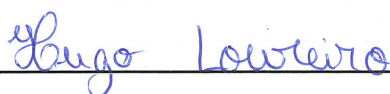
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Perspetiva atual e futura da doença de Parkinson e os possíveis benefícios da terapêutica antioxidante” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Rita Rodrigues, do Dr. Tobias Silva e do Professor Doutor Ricardo António Esteves Castro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Eu, **Hugo Costa Loureiro**, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º **2017266039**, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Perspetiva atual e futura da doença de Parkinson e os possíveis benefícios da terapêutica antioxidante” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 06 de setembro de 2022.



(Hugo Costa Loureiro)

Agradecimentos

Aos **meus pais**, a razão da minha existência, pelo amor e apoio incondicionais, pelos conselhos, confiança, paciência e por serem o meu porto de abrigo e confiança.

Nunca conseguirei agradecer o suficiente pelos vossos sacrifícios!

Ao meu irmão, **Hernani**, por ser um exemplo a seguir, pela amizade e apoio incondicional.

Uma ligação que nunca será quebrada e independentemente do futuro, sei que nos orgulharemos das conquistas um do outro!

À minha Sweet Girl, **Beatriz**, pelo amor, carinho, apoio e inspiração. Obrigado pela força a cada obstáculo e por fazeres de mim uma melhor versão.

Que isto seja apenas o início do livro da nossa história!

À **Imperial TAFFUC**, por ser um refúgio, uma casa e uma família. Obrigado pelas memórias, amizade e por ter dado tanto significado a estes 5 anos!

Aos **meus amigos**, em especial Luís, Pedro, Miguel, Bernardo, Andreia, Inês, Rita e Mariana pelas memórias, convívios, risadas e força.

Ao **meu padrinho de faculdade**, Ricardo, pelo companheirismo, amizade, boa disposição e ensinamentos transmitidos.

A toda a Equipa da **Farmácia Gaspar**, pela confiança depositada, amizade, profissionalismo e partilha de conhecimento. Um agradecimento especial à minha orientadora, Dra. Rita, pela amizade e acompanhamento!

À equipa da **Bluepharma** e ao **Dr. Tobias Silva**, pela oportunidade, integração, acompanhamento e ensinamentos!

Ao **Professor Doutor Ricardo Castro**, pela partilha de informação, orientação e disponibilidade!

À **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**, por ter sido uma segunda casa e pelos 5 melhores anos da minha vida!

A ti, **Coimbra**, cidade dos estudantes, que nunca deixas ninguém indiferente. Levo para sempre comigo uma marca inigualável desta cidade. Recebeste um menino de braços abertos e deixas agora partir um homem. Contudo, nunca me irei despedir, porque por ti, voltarei sempre para cantar ao luar!

O meu mais sincero Obrigado!

Índice Geral

Resumo	6
Abstract	7
Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	
Lista de Siglas e Abreviaturas	9
Introdução	10
Farmácia Gaspar	11
Análise SWOT	13
<i>Pontos Fortes (Strengths)</i>	13
1. Equipa Técnica	13
2. Plano de Estágio	14
3. Horário de funcionamento alargado	15
4. Serviços prestados na Farmácia	15
5. Proximidade com os Utentes	16
6. Organização e Gestão da Farmácia	16
<i>Pontos Fracos (Weaknesses)</i>	17
1. Elevado Número de Estagiários	17
2. Número reduzido de reuniões <i>Kaizen</i>	17
<i>Oportunidades (Opportunities)</i>	18
1. Preparação Individualizada da Medicação (PIM)	18
2. Preparação de Manipulados	18
3. Testes Rápidos de Antígeno à COVID-19	18
4. Variedade de produtos Dermofarmacêuticos e Cosméticos	18
5. Formações	19
<i>Ameaças (Threats)</i>	19
1. Locais de venda de MNSRM	19
2. Medicamentos Esgotados e Rateados	20
3. Falta de confiança no Farmacêutico	20
Casos Práticos	20
Considerações Finais	24
Referências Bibliográficas	25
Parte II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica	
Lista de Siglas e Abreviaturas	27
Introdução	28
Contextualização da Bluepharma	28
Apresentação geral do departamento Parcerias Estratégicas e Desenvolvimento do Produto	30
Análise SWOT	30
<i>Pontos Fortes (Strengths)</i>	31
1. Acolhimento e Integração do Estagiário	31
2. Cedência de Equipamentos de Trabalho e disponibilidade da equipa de IT	32
3. Desenvolvimento de valências a nível da língua inglesa	32
4. Único estagiário no setor das Parcerias Estratégicas	32
<i>Pontos Fracos (Weaknesses)</i>	33
1. Ausência de reuniões <i>Kaizen</i>	33

2. Visão reduzida da Indústria Farmacêutica.....	33
Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	33
1. Teletrabalho.....	33
2. Formações.....	34
3. <i>BIO International Convention Week 2022</i>	34
Ameaças (<i>Threats</i>).....	35
1. Falta de acompanhamento e demora no <i>feedback</i>	35
Considerações Finais.....	36
Referências Bibliográficas.....	37

Parte III - Monografia "Perspetiva atual e futura da doença de Parkinson e possíveis benefícios da terapêutica antioxidante"

Lista de Siglas e Abreviaturas.....	39
Lista de Figuras.....	41
Lista de Tabelas.....	41
Introdução.....	42
Doença de Parkinson.....	42
<i>Etiologia</i>	42
<i>Farmacoepidemiologia</i>	43
Em Portugal.....	44
Análise do mercado comercial da combinação de fármacos mais utilizada na doença de Parkinson.....	44
<i>Mecanismos Patológicos</i>	46
Influência genética no desenvolvimento patológico da doença de Parkinson.....	48
<i>Diagnóstico</i>	49
<i>Atuais terapêuticas</i>	51
Levodopa.....	51
Farmacogenética.....	52
<i>Terapêuticas Emergentes</i>	52
Possíveis benefícios dos antioxidantes na progressão da doença de Parkinson.....	55
Stress Oxidativo.....	55
Mitocôndria.....	56
<i>Antioxidantes</i>	57
Coenzima Q10 (CoQ10).....	57
Mitoquinona (MitoQ).....	58
Carnosina.....	58
AntiOxCIN ₄	58
Vitamina C.....	59
Vitamina E.....	61
Vitamina D.....	61
Correlação entre Vitamina D, COVID-19 e doença de Parkinson.....	64
Impacto dos hábitos alimentares.....	64
Conclusão.....	65
Referências Bibliográficas.....	67
Anexo.....	75

Resumo

A doença de Parkinson destaca-se por ser a segunda doença neurodegenerativa mais comum, afetando mais de 10 milhões de pessoas em todo mundo. Esta patologia caracteriza-se pela perda seletiva de neurónios dopaminérgicos, sendo a diminuição dos níveis de dopamina responsável pela manifestação dos sintomas característicos da patologia, nomeadamente sintomas motores como bradicinesia, tremores, rigidez e instabilidade postural. Dado o claro impacto e crescimento da doença de Parkinson a nível mundial, esta constitui um foco de estudo. É de conhecimento científico os diversos mecanismos patológicos que, individualmente ou sinergicamente, levam ao desenvolvimento da patologia, de entre os quais se destacam a agregação anómala da alfa-sinucleína, associada a várias causas, com a consequente deposição de corpos de Lewis no cérebro, neuroinflamação, disfunção mitocondrial e *stress* oxidativo. Todos estes mecanismos elucidam a complexidade da patologia em causa e a necessária urgência em diagnósticos precoces e terapêuticas cada vez mais eficazes. Apesar da recente descoberta de fatores genéticos, numa perspetiva científica, são várias as lacunas no que concerne a doença de Parkinson visto que, até à data, ainda não é possível associar uma causa na maioria dos casos. Para além disto, as terapêuticas atualmente disponíveis não permitem curar ou alterar o curso da doença, mas apenas aliviar sintomatologia e a mesma é frequentemente diagnosticada com base nos sintomas motores, momento em que já se perderam 60 a 80% dos neurónios, evidenciando-se a falta de um diagnóstico ou biomarcador fidedigno ou confiável. Esta monografia pretende fazer um resumo da perspetiva atual da patologia nas suas mais diversas vertentes, como etiologia, farmacoepidemiologia, mecanismos patológicos, diagnóstico e terapêutica, como uma perspetiva futura destas mesmas vertentes. Posteriormente, considerando o papel do *stress* oxidativo e a disfunção mitocondrial na progressão da doença de Parkinson, serão evidenciados os possíveis benefícios dos antioxidantes no tratamento desta doença, destacando-se a vitamina C, D e E, bem como os antioxidantes que apresentam as mitocôndrias como alvo.

Palavras-chave: doença de Parkinson, alfa-sinucleína, *stress* oxidativo, disfunção mitocondrial, antioxidantes.

Abstract

Parkinson's disease stands out as the second most common neurodegenerative disease, affecting more than 10 million people worldwide. This disease is characterized by the selective loss of dopaminergic neurons, and the decrease in dopamine levels is responsible for the manifestation of the disease's characteristic symptoms, namely motor symptoms such as bradykinesia, tremors, rigidity and postural instability. Given the clear impact and growth of Parkinson's disease worldwide, it is a focus of study. It is scientifically known the various pathological mechanisms that, individually or synergistically, lead to the development of the pathology, among which are the abnormal aggregation of alpha-synuclein, associated with various causes, with the consequent deposition of Lewis bodies in the brain, neuroinflammation, mitochondrial dysfunction and oxidative stress. All these mechanisms demonstrate the complexity of this pathology and the urgency for early diagnosis and the need for increasingly effective therapies. Despite the recent discovery of genetic factors, from a scientific perspective, there are several challenges regarding Parkinson's disease since, to date, it is still not possible to associate a cause in most cases. In addition, there is no cure so current therapies only alleviate symptoms and the disease is often diagnosed based on motor symptoms, when 60 to 80% of neurons have already been lost, evidencing the lack of a reliable or trustworthy diagnosis or biomarker. This monograph aims to summarize the current perspective of the pathology in its various aspects, such as etiology, pharmacoepidemiology, pathological mechanisms, diagnosis and therapy, as well as a future perspective of these same aspects. Subsequently, considering the role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the progression of Parkinson's disease, the possible benefits of antioxidants in the treatment of this disease will be discussed, highlighting vitamin C, D and E, as well as antioxidants that target mitochondria.

Keywords: Parkinson's Disease, alpha-synuclein, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, antioxidants.

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Sob Orientação de: Dra. Ana Rita Rodrigues

Lista de Siglas e Abreviaturas

AINE	Anti-inflamatório não esteroide
ANF	Associação Nacional das Farmácias
ARSC	Administração Regional de Saúde do Centro, I.P.
COVID-19	do inglês, <i>Coronavirus disease 2019</i>
DGS	Direção-Geral da Saúde
DT	Diretora Técnica
EC	Estágio Curricular
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
ISEC	Instituto Superior de Engenharia de Coimbra
LVMNSRM	Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PTS	Plano de Troca de Seringas
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
SINAVE	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
SPMS, EPE	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
SWOT	do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>
TRAg	Testes Rápidos de Antígeno
UC	Unidade Curricular
USF	Unidade de Saúde Familiar
VALORMED	Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

Introdução

O farmacêutico é um agente de saúde pública cuja atividade se centra na saúde e bem-estar da comunidade abrangendo áreas como o diagnóstico, a prevenção e o tratamento. Ao longo da carreira farmacêutica, o farmacêutico passou de mero dispensador para um profissional de saúde com a imperativa necessidade de se reinventar, acabando por adquirir competências diferenciadas entre profissionais de saúde.

Atualmente, estamos à distância de um clique para ter acesso a todo o tipo de informação que pretendemos, que, por um lado, considera-se vantajoso pela rapidez de acesso, mas por outro lado, nem toda a informação a que somos expostos é fundamentada ou fidedigna. Assim, uma vez que o mundo da saúde não é linear e se encontra em constante evolução, realça-se a relevância e o papel dos farmacêuticos comunitários enquanto os profissionais de saúde de primeiro contacto com utentes, na educação e transmissão de informação científica atualizada à população. Desta forma, estes profissionais de saúde devem possuir competências e conhecimentos atualizados que permitem um aconselhamento adequado nas mais diversas áreas.

Além disto, o mercado de medicamentos é cada vez mais competitivo, contemplando uma enorme panóplia de medicamentos, tanto sujeitos a receita médica como de venda livre. Desta forma, torna-se imperativo enquanto farmacêutico, perito do medicamento, se reinventar e se atualizar, continuando permanentemente a formar-se e adquirir conhecimento e competências, que permitem cumprir o principal objetivo a que todos os profissionais de saúde se comprometem, a promoção da melhoria na saúde pública e bem-estar geral.

O plano curricular de cinco anos do curso Mestrado Integrado Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) contempla a formação teórica necessária dos seus estudantes, para desempenharem um papel crucial como futuros profissionais de saúde nas mais diversas áreas onde o farmacêutico é relevante. No último ano do plano curricular, com o objetivo de aplicar e consolidar a teórica aprendida, ao passo que se adquire novas competências e experiência profissional surge a unidade curricular (UC) de Estágio Curricular (EC), onde nos deparamos com a realidade, dificuldades e claro impacto dos farmacêuticos, inseridos nos sistemas de saúde.

Neste seguimento, surgiu a oportunidade de realizar o meu Estágio Curricular na Farmácia Gaspar durante quatro meses, com início no dia 10 de janeiro de 2022 e término no dia 28 de abril de 2022. O presente relatório encontra-se escrito segundo as Normas Orientadores de Estágio para o ano letivo 2021/2022, com a correspondente análise SWOT,

abrangendo os pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*), com o objetivo de destacar os pontos considerados mais relevantes na minha formação, e que, certamente, fizeram de mim uma pessoa mais humana, competente e profissional, com vontade de fazer mais e melhor pela profissão farmacêutica.

Farmácia Gaspar

A Farmácia Gaspar situa-se na Rua Carlos Seixas, nº 102, com código postal 3030-177, em Coimbra. Relativamente ao contexto geográfico, encontra-se inserida entre zonas residenciais, nomeadamente o Bairro Norton de Matos e o Vale das Flores, destacando-se ainda a sua proximidade ao Centro Comercial Coimbra Shopping, Centro Comercial Alma Shopping, Instituto Superior de Engenharia de Coimbra (ISEC), Unidade de Saúde Familiar (USF) Briosa e USF Norton de Matos. Desta forma, é evidente que se encontra localizada numa zona habitada e movimentada de Coimbra, que constitui um interesse para a economia e potencial de crescimento da mesma, possibilitando um acompanhamento contínuo e focado no utente. O seu horário laboral é das 8:30h às 20:30h de segunda-feira a sábado, sendo prolongado pelo serviço permanente definido pela Administração Regional de Saúde no Centro, I.P. (ARSC). Para além disto, esta farmácia integra a rede Farmácias Portuguesas da Associação Nacional das Farmácias (ANF), usufruindo dos serviços inerentes à mesma, nomeadamente o Sifarma2000®, Novo Módulo de Atendimento do Sifarma® e o Cartão Saúde. Para além destes sistemas informáticos, também se utiliza a plataforma do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE) para o registo de testes rápidos de antigénio (TRAg) ao COVID-19.

Para a Farmácia Gaspar operar de forma competente e fornecer todos os serviços a que se comprometeu, existe uma equipa de trabalho multidisciplinar, profissional e motivada. Esta equipa é constituída pela Dra. Ana Filipa Couto, Diretora Técnica (DT) e Proprietária, pela Dra. Sara Couto, Gestora e Proprietária, pela Dra. Ana Sofia Sousa e Dra. Ana Paula Soares, ambas Farmacêuticas Adjuntas, pela Dra. Ana Rita Rodrigues e Dra. Elisa Freitas, ambas Farmacêuticas, pela Dra. Sara Umbelino, Técnica de Farmácia e pelo Dr. Miguel Pereira, Farmacêutico. Durante o período de estágio, a equipa integrava a Estagiária de MICE Bruna Vasconcelos, Estagiária de MICE Inês Mendes e Estagiária Técnica Beatriz Ferreira. No decorrer do Estágio Curricular, fui acompanhado por todos os membros da equipa que sempre procuraram me ensinar, ajudar e formar, contudo, numa primeira instância, a Dr^a. Ana Rita Rodrigues foi a minha orientadora e, perto do término do estágio, a Dr^a. Ana Filipa Couto.

Relativamente às instalações e organização espacial, a Farmácia Gaspar cumpre os requisitos estabelecidos no artigo 29º do Regime Jurídico das Farmácias de Oficina¹, contemplando a sala de atendimento ao público, constituída por três balcões de atendimento, gabinetes privados para prestação de atendimentos e serviços personalizados a utentes, local de receção e gestão de encomendas, áreas de armazenamento de medicamentos, laboratório de preparação de medicamentos manipulados, copa, instalações sanitárias, local de arrumos e gabinete da Direção Técnica. Numa constante tentativa de melhoria, foram feitas alterações à organização espacial da farmácia ao longo dos meus quatro meses de estágio, nomeadamente na disposição dos balcões de atendimento e dos produtos na sala de atendimento e na arrumação dos produtos no *back-office*, com o intuito de estarem mais acessíveis e numa disposição mais apelativa aos utentes.

Os fornecedores preferenciais são a Alliance HealthCare e a Empifarma, com duas entregas diárias, e a Plural+Udifar, com entregas mais pontuais. Para além destes fornecedores, a Farmácia Gaspar recebia encomendas efetuadas diretamente aos laboratórios ou fornecedores específicos dos mais diversos produtos, onde se inclui medicamentos de uso veterinário, produtos de dermofarmácia e cosmética, ou material de penso e ortótese. Após o rececionamento das encomendas no sistema informático, com recurso ao Novo Módulo de Atendimento do Sifarma[®], todos os produtos eram armazenados no seu devido lugar no respetivo armário, atendendo às suas condições especiais de armazenamento.

Durante o período do Estágio Curricular, desempenhei diversas funções, nomeadamente a gestão e receção de encomendas, armazenamento adequado dos mais diversos medicamentos e produtos, gestão de reservas, gestão e regularização de devoluções, regularização de *stock*, registo e faturação de testes rápidos de antigénio (TRAg) a COVID-19, atendimento e dispensa de produtos e medicamentos, dispensa de receitas médicas, tanto manuais como eletrónicas, rastreio podológico, preparação individualizada de medicação (PIM), preparação de medicamentos manipulados, medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (pressão arterial, colesterol total e glicémia), aplicação do aparelho do MAPA 48h, entregas ao domicílio, atendimento telefónico, observação da receção e dispensa de medicamentos enviados pelos hospitais, formações, entre outras.

Análise SWOT

O presente relatório contempla uma análise SWOT, resultante da reflexão pessoal relativamente aos pontos fortes e fracos do EC, com referência a oportunidade e ameaças, na qualidade de estagiário da Farmácia Gaspar. Os pontos que compõem a presente análise em cada secção não se encontram ordenados segundo relevância.



Figura 1 - Análise SWOT do Estágio Curricular na Farmácia Gaspar.

Pontos Fortes (Strengths)

1. Equipa Técnica

Numa primeira instância, a equipa da Farmácia Gaspar é composta por elementos competentes e responsáveis, devotados pela constante melhoria e valorização do papel do farmacêutico, procurando dar resposta às necessidades dos seus utentes e comunidade. Desde o primeiro dia do estágio, todos os membros da equipa procuraram motivar, ajudar e esclarecer todas as dúvidas, enquanto incutiam padrões de qualidade, responsabilidade e profissionalismo necessários para o desempenho das minhas funções ao longo do EC. Considera-se que a acessibilidade de contacto com todos os elementos da equipa foi um dos pontos mais fortes do estágio dado que possibilitou uma aprendizagem abrangente e bem fomentada e facilitou a realização das mais diversas tarefas. Um dos valores que a equipa da Farmácia Gaspar se rege é a constante procura por facilitar o trabalho ao próximo, sejam membros definitivos da equipa, sejam estagiários, refletindo-se numa capacidade de entreatajuda inigualável.

Em termos de conclusão, destaco a equipa técnica que sempre me apoiou e me integrou na mesma durante todos os momentos do EC, permitindo uma formação profissional

contínua exímia, munindo-me de padrões profissionais cruciais para o desempenho das minhas funções como futuro farmacêutico.

2. Plano de Estágio

Indubitavelmente o plano de Estágio é crucial para o desenvolvimento de novas valências e ganho de experiência profissional, tendo impacto direto no sucesso do EC. O plano de Estágio foi um dos pontos mais fortes do EC uma vez que houve oportunidade para compreender melhor o papel do farmacêutico no quotidiano e executar as mais diversas tarefas, tanto no *Back-Office* como no *Front-Office*, que contribuíram para uma aprendizagem abrangente e assertiva, essencial para um futuro profissional de saúde. Nas primeiras semanas do estágio, a minha aprendizagem incidiu sobre a gestão e organização do *Back-Office* da Farmácia, nomeadamente a gestão e receção de encomendas e, conseqüentemente, o armazenamento adequado dos medicamentos, nas condições apropriadas e conforme os prazos de validade, constituindo um ponto de contacto com vários produtos e conceito de Preço de venda à Farmácia (PVF) e Preço de venda ao Público (PVP). Para além das tarefas mencionadas anteriormente, também executei regularizações de devoluções, com recurso a Notas de Crédito, registo semanal de controlo das condições de humidade e temperatura em várias áreas predefinidas da farmácia, incluindo o frigorífico, gestão de reservas e registo e faturação de testes rápidos de antigénio (TRAg) a COVID-19, possibilitando a familiarização com as ferramentas informáticas utilizadas, nomeadamente Sifarma2000[®], Novo Módulo de Atendimento do Sifarma[®] e a plataforma do SINAVE.

Adicionalmente, pude realizar medições de parâmetros bioquímicos, PIMs que ajudou a solidificar conhecimentos apreendidos durante o curso, destacando-se a indicação terapêutica e posologia de determinados medicamentos e observação da preparação de manipulados segundo as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar². Paralelamente, foi-me dada a oportunidade de participar em formações, em conjunto com a equipa, permitindo conhecer melhor os produtos, nomeadamente indicações terapêuticas, posologia, vantagens competitivas, efeitos adversos, culminando no aumento do meu conhecimento científico e melhoria do meu aconselhamento farmacêutico.

O meu primeiro contacto com os utentes iniciou-se com o atendimento telefónico, continuando com as medições dos parâmetros bioquímicos, aplicação do aparelho do MAPA 48h e entrega ao domicílio, o que proporcionou o estabelecimento de uma relação interpessoal e de confiança com os utentes. Desde muito cedo, fui assistindo aos atendimentos ao público do resto da equipa e, gradualmente, tive a oportunidade de realizar os meus

próprios atendimentos, inicialmente, acompanhado pelos membros da equipa e, numa fase mais terminal do EC, de forma autónoma, resultando numa experiência positiva e enriquecedora.

3. Horário de funcionamento alargado

Tal como mencionado anteriormente, o horário de funcionamento da Farmácia Gaspar é das 8:30h às 20:30, de segunda-feira a sábado e cumpre, adicionalmente, o serviço permanente definido pela ARSC. Este horário laboral alargado e abrangente permite suprimir as mais diversas necessidades a um maior número de utentes. Considera-se que nos dias úteis, a grande maioria dos utentes procuravam adquirir a sua medicação crónica enquanto aos sábados, houve possibilidade de contactar com utentes distintos com diferentes necessidades. Consequentemente, existia uma procura diferenciada ao sábado, em comparação com dias da semana, o que potenciou o desenvolvimento de valências científicas e comunicativas, a capacidade de adaptação a diferentes situações e personalidades e melhoria do aconselhamento farmacêutico.

4. Serviços prestados na Farmácia

A Farmácia Gaspar prima pela promoção de saúde e bem-estar dos seus utentes. Como tal, são prestados uma panóplia de serviços, que permitem tanto a fidelização como acompanhamento farmacêutico contínuo e centrada nos utentes.

No que concerne Serviços Farmacêuticos para a promoção de saúde na população prestados na Farmácia Gaspar destaca-se a medição de parâmetros bioquímicos, nomeadamente a medição da pressão arterial, da glicémia, do colesterol total e dos triglicéridos, para controlo de Doença Cardiovascular e Diabetes *Mellitus*, frequentes na população e possibilitando um contacto mais próximo com os utentes. Além destes, a administração de medicamentos injetáveis e vacinas fora do Plano Nacional de Vacinação (PNV), a Preparação Individualizada de Medicação (PIM), que permite prevenir erros de medicação e a utilização incorreta dos medicamentos, a preparação de medicamentos manipulados, a entrega ao domicílio de medicamentos, facilitando o acesso à medicação e, ainda, a realização de Testes Rápidos de Antigénio (TRAg) para o SARS-CoV-2. Ao mesmo tempo, garante consultas de Nutrição providenciada pela dieta *EasySlim*[®], consultas de podologia e participa no Programa de Troca de Seringas (PTS), reimplimentado em 2016 pela Direção-Geral da Saúde (DGS) e pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS, EPE)³.

Para além dos Serviços Farmacêuticos mencionados anteriormente, a Farmácia Gaspar dispõe de consultas de nutrição capilar em parceria com Advancias Capilar[®], sessões de Fisioterapia, rastreios auditivos, aplicação do aparelho MAPA 48h, com o intuito de realizar várias medições de pressão arterial durante o dia e noite, sendo posteriormente elaborado um relatório pelo médico e, ainda, rastreios podológicos em parceria com a Aetrex[®], que permite determinar pontos de pressão nos pés, dispondo de respetivas palmilhas personalizadas para cada utente.

Com o intuito de contribuir para a preservação do ambiente e proteção da saúde pública, a Farmácia Gaspar insere-se no Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM), gerido pela Sociedade Gestora de resíduos de Embalagens e Medicamentos (VALORMED)⁴, que visa a recolha de medicamentos e embalagens fora de uso, diminuindo os danos ambientais.

Na qualidade de estagiário, tive a oportunidade de observar e participar na maioria dos serviços prestados aos utentes, que permitiu compreender melhor o papel dos farmacêuticos comunitários, aplicar conceitos teóricos adquiridos em MICEF, proporcionar um acompanhamento contínuo e aconselhamento personalizado e calmo, suplementado pela realização de serviços em gabinetes privados com os utentes, e sensibilizar, tanto a equipa técnica como os utentes, para a preservação do ambiente.

5. Proximidade com os Utentes

Tal como mencionado anteriormente, a Farmácia Gaspar situa-se entre duas zonas residenciais, o Bairro Norton de Matos e o Vale das Flores, conseqüentemente, a maioria dos utentes estão fidelizados à farmácia, o que permitiu estabelecer uma relação mais próxima e acompanhar de forma contínua, potenciando a confiança dos utentes nos aconselhamentos e culminando no desenvolvimento de competências comunicativas.

6. Organização e Gestão da Farmácia

Ao longo do curso de MICEF, são abordados, dentro de várias unidades curriculares, diversas formas de organizar e gerir as farmácias, sendo indiscutível que uma correta organização e gestão condiciona a sua atividade e pode revelar-se crucial para o seu sucesso. Neste sentido, destaco a organização da Farmácia Gaspar, com especial detalhe, o esforço e preocupação da equipa que sempre procurou, quer seja no *Front-Office* ou *Back-Office*, manter tudo organizado, facilitando o trabalho ao próximo. Todos os elementos constituintes da farmácia apresentavam o seu lugar bem definido, desde os medicamentos, incluindo Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), Medicamentos Não Sujeitos a Receita

Médica (MNSRM), Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF) até a um simples banco ou agrafador. Além disto, sempre foi incutido uma especial atenção para prazos de validade, sendo fator determinante para a organização dos medicamentos.

Para além da organização espacial, cada membro da equipa estava responsável pela realização de determinadas tarefas e serviços, facilitando a sua execução e a comunicação entre toda a equipa.

Desta forma, realça-se a organização e gestão da Farmácia Gaspar e dedicação da equipa, constituindo um ponto positivo importante não só para a minha carreira profissional como vida pessoal.

Pontos Fracos (Weaknesses)

1. Elevado Número de Estagiários

Tal como referido anteriormente, o meu EC realizou-se concomitantemente com a Estagiária de MICF Bruna Vasconcelos, Estagiária de MICF Inês Mendes e Estagiária Técnica Beatriz Ferreira. Apesar de considerar que proporcionou um ambiente de entreatajuda e uma partilha de experiência, o número elevado de estagiários não permitiu o foco e maior atenção, por partes dos orientadores, a cada um dos estagiários, que resultaria numa maior aprendizagem dos mesmos. Todavia, não julgo este aspeto constituir uma barreira para a formação profissional nem ter comprometido o sucesso do EC.

2. Número reduzido de reuniões Kaizen

A metodologia *Kaizen* foi adotada na Farmácia Gaspar, primando por uma Mudança (“Kai”) para melhor (“Zen”). Desta forma, esta metodologia visa a melhoria contínua, sendo imperativo para o sucesso de qualquer negócio, sem exceção das Farmácias. Dentro desta vertente, encontra-se previsto, na Farmácia Gaspar, a realização de reuniões *Kaizen* semanalmente, nas quais tive oportunidade de participar, com o intuito de discutir o ponto de situação de tarefas a desempenhar ou desempenhadas, estabelecer objetivos, plano de ação para o futuro e potenciais implementações inovadoras, culminando numa melhor comunicação entre a equipa e melhoria do desempenho da mesma. Apesar de considerar a adoção desta metodologia positiva para a Farmácia e para a Equipa e estar prevista a realização de reuniões semanalmente, devido a incompatibilidade de horários entre membros da equipa não foi possível realizar estas reuniões semanalmente, afetando negativamente a comunicação entre a equipa e o EC.

Oportunidades (*Opportunities*)

1. Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

Como o próprio nome indica, a Preparação Individualizada da Medicação (PIM) consiste na preparação da medicação, semanalmente no caso da Farmácia Gaspar, de cada utente, reduzindo erros de medicação e utilização incorreta de medicamentos. Tal como mencionado anteriormente, pude executar estas preparações individualizadas que me ajudou a familiarizar e conhecer melhor os medicamentos e outros produtos e as suas respetivas características. Uma vez que nem todas as farmácias prestam esta tipologia de serviço, constituiu uma oportunidade, não só para a minha formação profissional, como para a Farmácia.

2. Preparação de Manipulados

A Farmácia Gaspar possui um laboratório munido de equipamento adequado, com capacidade de preparar manipulados personalizados ao encontro das necessidades de cada utente. Infelizmente, uma vez que se trata de uma técnica pouco comum atualmente, não tive oportunidade de preparar manipulados, mas apenas observar a sua execução, por parte de um membro da equipa, segundo as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar².

3. Testes Rápidos de Antígeno à COVID-19

Face a pandemia instalada em 2020, tornou-se crucial a adaptação das Farmácias à nova realidade, sendo que tive oportunidade de vivenciar um pouco desta mesma adaptação. No que concerne o tema do COVID-19, a legislação referente ao mesmo encontra-se em constante mudança, sendo necessário uma atualização de informação e conhecimento, por parte dos profissionais de saúde, sem excluir os farmacêuticos, para uma sensibilização adequada e transmissão de informação correta à população. Neste contexto, a Farmácia Gaspar realizou Testes Rápidos de Antígeno à COVID-19 comparticipados e não comparticipados aos seus utentes. Neste sentido, pude trabalhar com a plataforma do SINAVE para o registo dos TRAg e Novo Módulo de Atendimento do SiFarma[®] para a faturação dos mesmos. Assim, concluo que esta nova realidade e os serviços consequentemente prestados permitiu o desenvolvimento de competências adaptativas, de entreaajuda e comunicativas.

4. Variedade de produtos Dermofarmacêuticos e Cosméticos

O mercado da Dermofarmácia e Cosmética constitui um dos mercados mais competitivos dentro do setor farmacêutico. Como tal, existe uma variedade de produtos e marcas, que persistentemente pretendem acompanhar as novas tendências, oferecendo novos ingredientes com novas finalidades. Numa vertente financeira, dado que o preço dos produtos

da Dermofarmácia e Cosmética não se encontram definidos pela legislação, ao contrário dos MSRM, e são realizadas várias campanhas nos respetivos produtos, constitui uma oportunidade económica para as Farmácias, ao passo que dão resposta às necessidades dos seus utentes e fidelizam os mesmos.

A Farmácia Gaspar estabeleceu parcerias com várias marcas de produtos de Dermofarmácia e Cosmética, nomeadamente Vichy®, La Roche-Posay®, Uriage®, Dercos® entre outros, o que possibilitou aumentar o leque de conhecimento dos mais variados produtos e seus ingredientes, ter acesso a formações externas e a regularizar campanhas de desconto, constituindo uma oportunidade não potenciada em todas as Farmácias.

5. Formações

Na área da saúde, são constantemente lançados novos produtos e a informação científica mantém-se numa constante permuta e evolução, tornando-se imperativo a atualização de conhecimento por qualquer profissional de saúde. Os farmacêuticos comunitários não são exceção e, assim sendo, a Farmácia Gaspar marcou várias formações, com o intuito que todos os seus colaboradores, incluindo estagiários, pudessem solidificar e atualizar o seu conhecimento científico relativamente a indicações e características farmacêuticas de determinados produtos mantidos em stock na Farmácia, munindo-nos de valências farmacêuticas cruciais para o atendimento ao público, culminando na melhoria do seu aconselhamento e confiança do utente no mesmo.

Em paralelo, a equipa da Farmácia Gaspar preocupou-se em criar casos práticos hipotéticos, com o propósito de simular possíveis situações reais e de aperfeiçoar o aconselhamento enquanto farmacêuticos. Enquanto estagiário, tanto as formações externas como os casos práticos hipotéticos foram uma oportunidade, dado que permitiram consolidar conceitos apreendidos anteriormente e adquirir novos conhecimentos, contribuindo positivamente para a minha formação enquanto futuro profissional do setor.

Ameaças (*Threats*)

1. Locais de venda de MNSRM

Ao contrário dos medicamentos MSRM, o preço de MNSRM não se encontram definidos pela legislação, levando a uma discrepância de preços entre farmácias e Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (LVMNSRM). Considerando que muitos destes LVMNSRM correspondem a grandes cadeias de lojas, localizadas em grandes superfícies comerciais, apresentam um maior poder de compra e, por conseguinte, as Farmácias não conseguem competir relativamente aos preços praticados. Desta forma, os

utentes acabam por adquirir os MNSRM em LVMNSRM, sem qualquer aconselhamento, negligenciando o papel do Farmacêutico e potenciando a utilização incorreta e desnecessária de medicamentos, constituindo uma ameaça para a profissão e, conseqüentemente, para o meu EC.

2. Medicamentos Esgotados e Rateados

Atualmente, a Indústria Farmacêutica depara-se com vários processos e obstáculos no que concerne a produção de medicamentos. Neste seguimento, a Indústria Farmacêutica, por diversos motivos, nem sempre consegue dar resposta à procura de medicamentos ou garantir uma produção contínua e adequada dos mesmos. Esta problemática de medicamentos esgotados e rateados é cada vez mais comum nas Farmácias, resultando em ruturas de stock, que podem durar semanas até meses, acabando por prejudicar os utentes que necessitam da medicação.

Na qualidade de estagiário, pude constatar que, em algumas situações, os medicamentos esgotados levaram à descredibilização dos aconselhamentos, falta de adesão à terapêutica por parte dos utentes e perda de confiança dos mesmos na farmácia e no estagiário, uma vez que alguns utentes julgavam que a falta de medicação era justificada pela incompetência dos estagiários.

3. Falta de confiança no Farmacêutico

Apesar de existirem utentes que se dirigem à farmácia procurando e confiando no conhecimento e papel do farmacêutico, sinto que uma parte dos mesmos questionavam a veracidade da informação que este profissional de saúde lhe transmitia. No decorrer do EC, sentia-se que determinados utentes não confiavam nos aconselhamentos providenciados pelos farmacêuticos e estagiários, descredibilizando o papel do farmacêutico e, conseqüentemente, dos estagiários, constituindo uma ameaça ao meu estágio.

Casos Práticos

Caso Clínico I

Uma utente saudável, com aproximadamente 35 anos, dirige-se à Farmácia Gaspar com uma prescrição médica de fosfomicina, queixando-se de desconforto devido à infeção urinária diagnosticada pelo médico. Numa primeira instância alertei para a importância de adoção de medidas não farmacológicas, complementares à terapêutica antibiótica prescrita, nomeadamente a ingestão adequada de água e prática de boa higiene, que podem ajudar a prevenir reincidências. Para além das medidas não farmacológicas, aconselhei a toma de vitamina C, uma vez que esta vitamina vai diminuir o pH da urina, tornando-a mais ácida,

dificultando a proliferação de algumas bactérias, que normalmente necessitam de pH mais básico. Tendo em consideração a desregulação da flora intestinal que advém da toma de antibióticos, também questionei a utente se pretendia levar um probiótico para evitar este efeito secundário. Desta forma, a utente aceitou o meu aconselhamento e acabou por levar uma embalagem de Prolif[®] que contém *Saccharomyces boulardii*. Tratando-se de um microrganismo vivo, recomendei a toma do probiótico fora das refeições para não desnaturar/matar o microrganismo e comprometer o sucesso terapêutico.

Caso Clínico 2

Um utente habitual, com aproximadamente 55 anos, dirige-se à farmácia à procura de xarope para curar a tosse que tinha há 2 dias e que não o deixara dormir. Em conversa com o utente, este confessou-me que tinha realizado um teste rápido de antigénio ao COVID-19, o qual apresentou resultado negativo, e que parecia ter “algo” para libertar, mas não conseguia, o que permitiu concluir que se tratava de uma tosse com expetoração. Questionei se era recorrente apresentar tosse, se tinha algum tipo de patologia crónica, nomeadamente diabetes visto que alguns xaropes apresentam açúcar na sua constituição, se apresentava mais sintomas, se tinha alergia e se tomava algum tipo de medicação, dado que podiam estar na origem da tosse. Após ter respondido negativamente a todas as questões, aconselhei o xarope Drenoxol[®] de 6 mg/ml, cuja substância ativa é o cloridrato de ambroxol. O ambroxol apresenta propriedades mucolíticas e expetorantes, facilitando a libertação de secreções, através da sua fluidificação, sendo indicada para o tratamento de tosse com expetoração. Para além de explicar o mecanismo de ação do princípio ativo do xarope, referi que a tosse constitui um mecanismo de defesa e de libertação de substâncias irritantes e que a tosse ia continuar enquanto a expetoração permanecesse. Recomendei a toma de 10 mL duas vezes por dia, durante um máximo de 5 dias, caso a tosse permanecesse, devia consultar o médico.

Posteriormente, o utente dirigiu-se à farmácia para agradecer o meu aconselhamento que tinha sido eficaz.

Caso Clínico 3

Um utente, com idade compreendida entre os 60 e 70 anos, dirige-se à Farmácia Gaspar queixando-se de sensação de queimadura no pé direito e de mau cheiro. Neste contexto, com recurso ao gabinete privado de atendimento, constatei que o pé do utente apresentava zonas com pele gretada, pele esbranquiçada entre os espaços interdigitais do pé e prurido. Tendo em consideração as queixas do utente e o que observei, conclui que se tratava de um caso de pé de atleta, ou seja, de uma infeção fúngica da pele. Desta forma,

recomendei a aplicação de Canesten Unidia[®], um creme antifúngico, uma vez por dia. Para além do creme, salientei a importância de cuidados higiénicos, nomeadamente lavar diariamente os pés com recurso a gel antisséptico, secar os pés com cuidado, sobretudo entre os dedos, sem esfregar ou irritar a pele, não utilizar a toalha do pé afetado para outro efeito, utilização alternada de calçado e desinfeção do calçado com recurso a pós antissépticos. Numa última instância, referi que podia ser necessário 3 semanas para o tratamento ser eficaz e eliminar completamente o pé de atleta e, caso os sintomas permanecessem e/ou piorassem, devia consultar o médico.

Caso Clínico 4

Uma utente, com aproximadamente 30 anos, dirige-se à Farmácia Gaspar afirmando sentir-se constipada e que, uma vez que estávamos no início da primavera, deveria se tratar de alergias. Após questionar quais os sintomas que apresentava, a utente reportou congestão nasal e espirros, respondendo negativamente a febre e dor de garganta. Durante esta conversa, a utente referiu sofrer de rinite alérgica. Desta forma, recomendei a toma de um comprimido de Telfast[®] 120 por dia, antes das refeições. O princípio ativo do Telfast[®] é o cloridrato de fexofenadina, anti-histamínico HI de última geração, logo sem efeito sedativo e sem condicionar a vida quotidiana da utente. Tendo em consideração o princípio ativo do Telfast[®] 120, este encontra-se indicado para alívio de sintomas associados com rinite alérgica sazonal. Em complementaridade, aconselhei uma água do mar hipertónica, Nasomar[®] descongestionante, que ao passo que limpa as mucosas nasais, oferece uma ação descongestionante, permitindo o alívio da sintomatologia associada à rinite alérgica e evitando o efeito “*rebound*” associado aos tradicionais descongestionantes nasais.

Caso Clínico 5

Um utente, com aproximadamente 50 anos, dirige-se à Farmácia Gaspar com uma prescrição médica para levantar a sua medicação habitual. Em conversa, o senhor queixa-se de sentir rigidez, tensão e dor muscular na parte posterior das costas. Questionei se encontrava com vermelhidão, ao que me responde negativamente. Numa primeira instância, pensei recomendar os emplastros lombares de ThermaCare[®], dispositivo médico sem propriedade farmacológica que vai libertando calor continuamente no local de aplicação, com o intuito de promover relaxamento muscular. Contudo, em conversa com o utente, este confessou sofrer de depressão e de passar grande parte do tempo acamado pelo que o ThermaCare não seria indicado visto que o facto do senhor estar acamado, este podia fazer demasiada fricção e o calor provocar queimaduras. Desta forma, recomendei apenas a

aplicação de Voltaren® Emulgel, 3 vezes ao dia. O Voltaren® é constituído por diclofenac, um anti-inflamatório não esteroide (AINE), pelo que se encontra indicado para alívio de dores musculares ligeiras a moderadas.

Neste caso clínico, destaca-se a importância de diálogo e comunicação entre os utentes e farmacêuticos, pois se este não tivesse existido durante o atendimento, o utente poderia ter levado os emplastos que lhe ia provocar queimaduras, piorando a sua atual situação.

Considerações Finais

Findo o meu Estágio Curricular na Farmácia Gaspar, considero uma experiência enriquecedora que permitiu, não só a consolidação de conhecimento previamente adquirido, como desenvolver novas valências científicas e comunicativas, consciencializar com a atividade farmacêutica, conhecer o papel do farmacêutico comunitário no seu quotidiano, contribuindo para uma formação profissional adequada de um futuro profissional do setor.

As Farmácias Comunitárias, em colaboração com os Farmacêuticos Comunitários, constituem a primeira linha de contacto com a sociedade, sendo notório a sua relevância no seio do sistema de saúde. Desta forma, ao longo do meu EC foi bastante evidenciado a importância da comunicação e estabelecimento de ligação interpessoal com os utentes, possibilitando aconselhamentos personalizados e acompanhamento individualizado e focalizado no utente, culminando numa melhoria da saúde pública. Paralelamente, retiro deste estágio a imperativa necessidade de os farmacêuticos continuarem a se atualizar e a apostar na sua formação profissional dado à complexidade e instabilidade do mundo da saúde.

Em palavras de conclusão, considero que este EC me fez evoluir tanto profissionalmente como pessoalmente e me incutiu uma tremenda vontade de me manter em constante aprendizagem e contribuir para a valorização da profissão Farmacêutica. Por fim, endereço um agradecimento a toda a equipa da Farmácia Gaspar, sobretudo à minha orientadora Dra. Ana Rita Rodrigues, pela forma que me integraram, pela disponibilidade, pelos ensinamentos e pela amizade. O meu mais sincero obrigado!

Referências Bibliográficas

1. DIÁRIO DA REPÚBLICA - **Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto**, atual. 2007. [Consult. 30 abr. 2022]. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/307-2007-641148>
2. DIÁRIO DA REPÚBLICA - **Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho - Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar**, atual. 2004. [Consult. 1 mai. 2022]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a
3. DIÁRIO DA REPÚBLICA - **Portaria n.º 301-A/2016. D.R. 230/2016 Série I, 1º Suplemento. 4270**, atual. 2016. [Consult. 6 mai. 2022]. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2016/11/23001/0000200002.pdf>
4. VALORMED - **Quem somos**, atual. 2021. [Consult. 10 mai. 2022]. Disponível em: <https://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>

PARTE II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica



Sob Orientação de: Dr. Tobias Leite Silva

Lista de Siglas e Abreviaturas

BLPH	Bluepharma
COVID-19	do inglês, <i>Coronavirus disease 2019</i>
EC	Estágio curricular
EUA	Estados Unidos de América
I&D	Investigação e desenvolvimento
IT	do inglês, <i>Information Technology</i>
MICF	Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas
RH	Recursos humanos
SWOT	do inglês, <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>

Introdução

Apesar do evidente destaque das farmácias comunitárias e do papel do farmacêutico inseridos num contexto de sistema de saúde, existem outras oportunidades e áreas onde este profissional se destaca e desempenha funções essenciais. Assim, no decorrer dos cinco anos do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), é proporcionada uma formação completa e abrangente, permitindo desenvolver conhecimento e competências nas mais diversas áreas farmacêuticas. Como peritos do medicamento, esta formação aborda e contempla o estudo de todo o circuito do medicamento, desde a investigação até ao serviço comunitário e hospitalar, sempre com olhos na qualidade, segurança e uso racional do medicamento.

Para além da formação exímia que a Universidade de Coimbra se prima e Estágio Curricular (EC) obrigatório em Farmácia Comunitária, é dado a oportunidade aos estudantes de 5º ano de MICF de realizarem um estágio facultativo numa outra área farmacêutica, nomeadamente Indústria Farmacêutica ou Farmácia Hospitalar, através de protocolos estabelecidos com entidades externas¹. Destaca-se esta oportunidade proporcionada aos finalistas uma vez que permite complementar e solidar a formação abrangente do curso, constituído uma experiência única e distinta daquela vivenciada em Farmácia Comunitária e uma vantagem futura aquando na entrada do mercado de trabalho.

Neste seguimento, surgiu a oportunidade de realizar Estágio Curricular na Bluepharma (BLPH), após candidatura e respetiva entrevista, com início no dia 2 de maio de 2022 e término no dia 27 de julho de 2022. O presente relatório encontra-se escrito segundo as Normas Orientadores de Estágio para o ano letivo 2021/2022, com a correspondente análise SWOT, abrangendo os pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*), com o objetivo de destacar os pontos considerados mais relevantes na minha formação.

Contextualização da Bluepharma

Ao longo dos 20 anos de existência, o Grupo Bluepharma, empresa do setor farmacêutico, tem ganho especial destaque e notoriedade tanto a nível nacional como internacional, sendo atualmente constituído por mais de 20 empresas, contando com mais de 700 colaboradores e delegações em Angola, Estados Unidos da América, Espanha e Moçambique. O destaque internacional desta empresa no setor farmacêutico é demonstrado pela exportação, que ultrapassou os 88% da sua produção, no ano de 2019, para mais de 40 países em todo o mundo.

A BLPH encontra-se sediada em São Martinho do Bispo, rua da Bayer, em Coimbra e a sua atividade contempla toda a cadeia de valor do medicamento, com especial foco para a investigação, registo e produção de medicamentos, assim como a comercialização de medicamentos genéricos, tanto de marca própria como marcas de terceiros. Os valores base desta empresa, tal como elucidado pelo seu Presidente Dr. Paulo Barradas Rebelo, farmacêutico, rege-se pelos constantes investimentos para inovar e, conseqüentemente, internacionalizar, em parceria e sempre excelendo pela qualidade.

Para além dos valores base, a BLPH prima pela constante procura de melhoria, sempre com olhos na qualidade e segurança, tanto dos seus colaboradores como infraestruturas, evidenciados pelos investimentos contínuos tanto na sua sede como na construção de novas infraestruturas, exemplificado por um dos seus mais recentes projetos, Bluepharma Park, constituindo uma unidade de investigação e desenvolvimento (I&D) e produção de injetáveis complexos, representando um investimento de 200 milhões de euros para os próximos 10 anos.



Figura 1 - Organograma do Grupo Bluepharma. (Figura retirada do site da Bluepharma²)

Apresentação geral do departamento Parcerias Estratégicas e Desenvolvimento do Produto

Tal como todas as grandes Indústrias Farmacêuticas e empresas, a Bluepharma Indústria encontra-se organizada em diversos departamentos e, conseqüentemente, setores. Desta forma, o meu EC incidiu-se no departamento de Parcerias Estratégicas e Desenvolvimento do Produto, nomeadamente no setor de Parcerias Estratégicas, ambos da responsabilidade do Dr. Tobias Silva, farmacêutico e o meu tutor responsável. Como o próprio nome indica, este setor é responsável pelo estabelecimento de parcerias potencialmente benéficas tanto para a Bluepharma como para os parceiros, seja em oportunidades de co-desenvolvimento, investimento, investigação, registo, produção e comercialização de medicamentos, tanto no mercado nacional como internacional, com especial foco no mercado dos Estados Unidos da América (EUA). Para o cumprimento do objetivo a que se propõe, as tarefas desenvolvidas dentro deste setor passam por análise de mercado, estabelecimento de contacto como outras empresas ou possíveis parceiros estratégicos, avaliação do desempenho destas mesmas empresas e parceiros, análise de propriedade intelectual, de informação de medicamentos de referência e de medicamentos genéricos competidores, culminando num delineamento de uma estratégia de negócio que permite a BLPH e seus parceiros ocupar uma posição vantajosa e privilegiada em relação aos seus competidores.

Análise SWOT

O presente relatório contempla uma análise SWOT, resultante da reflexão pessoal relativamente aos pontos fortes e fracos do EC, com referência a oportunidade e ameaças, na qualidade de estagiário na Bluepharma. Os pontos que compõem a presente análise em cada secção não se encontram ordenados segundo relevância.

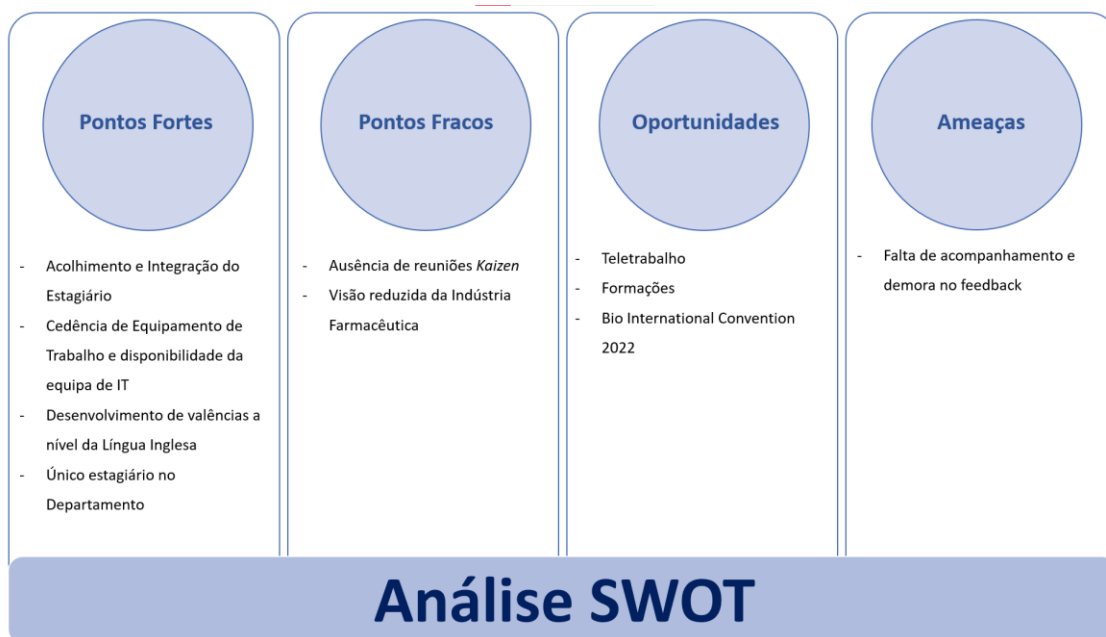


Figura 2 - Análise SWOT do Estágio Curricular na Bluepharma.

Pontos Fortes (Strengths)

1. Acolhimento e Integração do Estagiário

Logo no primeiro dia de estágio foi realizada uma sessão de acolhimento, por parte dos Recursos Humanos (RH), contemplando uma apresentação geral da empresa e da sua organização, nomeadamente o Conselho de Administração, departamentos e respetivos responsáveis, o modo de funcionamento da mesma e as ferramentas de trabalho ao nosso dispor. Após esta sessão, o Dr. Tobias Silva teve o cuidado de apresentar o espaço físico da sede de São Martinho do Bispo e o departamento das Parcerias Estratégicas e Desenvolvimento do Produto, com o intuito de me integrar e posicionar tanto o setor como as minhas futuras tarefas no contexto da empresa e do mundo farmacêutico.

Posteriormente, o Dr. Paulo Barradas Rebelo, Presidente da Bluepharma, realizou uma sessão de acolhimento, que iniciou com a apresentação tanto dos colaboradores presentes como do próprio Presidente, seguido da contextualização da empresa, remontando para a fundação da Bluepharma e de todos os valores inerentes à empresa e seus colaboradores.

Inquestionavelmente, a base do sucesso de qualquer empresa se prende pela equipa. Na qualidade de estagiário, reconheço uma capacidade de entreaajuda por parte da equipa da BLPH e disponibilidade para esclarecimento de dúvidas, ao passo que era incutido valores e metodologias de trabalho. Desta forma, considera-se o acolhimento um dos pontos mais

positivos do EC uma vez que possibilitou uma integração mais rápida e eficiente, potenciando a aprendizagem e melhor desempenho de funções.

2. Cedência de Equipamentos de Trabalho e disponibilidade da equipa de IT

Logo após a sessão de acolhimento realizada pelos RH descrita anteriormente, o departamento de *Information Technology* (IT) disponibilizou-me todo o material de trabalho necessário para a realização de futuras tarefas, nomeadamente computador, auscultadores, monitor, rato e teclado. Para além disto, a Bluepharma recorria ao sistema informático *ServiceDesk*, que permitia comunicar diretamente com a equipa de IT para reportar problemas ou solicitar serviços, como a instalação de programas relevantes.

Tendo em consideração que o desempenho de funções no setor das “Parcerias Estratégicas” se encontra dependente da utilização de computadores e sistemas informáticos, destaca-se a cedência de material informático e disponibilidade de equipa de IT como ponto positivo, uma vez que permitiu a execução de todas as tarefas no decorrer do EC.

3. Desenvolvimento de valências a nível da língua inglesa

A língua inglesa sempre foi conhecida como a “língua universal” e constitui uma das ou a mais falada em todo mundo, sendo a língua oficial de mais de 50 países. Tal como supradito, o departamento em que incidiu o EC é responsável por estabelecer contactos e negociações com outras indústrias e empresas do setor farmacêutico, sendo que a grande maioria das empresas não eram portuguesas. Desta forma, recorria-se à língua inglesa para comunicar e, inevitavelmente, toda a análise de mercado e medicamentos, assim como informação relevante se encontrava em inglês. Indubitavelmente, considera-se que este EC possibilitou um maior contacto com a língua inglesa, permitindo aprofundar vocabulário e praticar a língua inglesa, que nem sempre é possível, munindo-me de valências relevantes para o meu futuro profissional e pessoal.

4. Único estagiário no setor das Parcerias Estratégicas

Tal como referido anteriormente, a Bluepharma Indústria encontra-se organizada em vários departamentos e setores, sendo que, apesar de existir um número elevado de estagiários nos mais diversos setores, nas Parcerias Estratégicas era o único elemento da equipa a realizar EC. Considera-se este ponto como um dos mais fortes, uma vez que permitiu uma formação mais focada e atenciosa, por parte do meu tutor, na minha evolução e aprendizagem.

Pontos Fracos (*Weaknesses*)

1. Ausência de reuniões *Kaizen*

Tal como descrito no Relatório de Estágio na Farmácia Gaspar, a metodologia *Kaizen* prima por uma Mudança (“Kai”) para melhor (“Zen”). Desta forma, esta metodologia visa a melhoria contínua, sendo imperativo para o sucesso de qualquer negócio. Neste seguimento, esta metodologia foi adotada pela BLPH, nas suas mais diversas vertentes. Na qualidade de estagiário, não houve oportunidade para participar em nenhuma reunião *Kaizen*, destacando-se este ponto como menos positivo uma vez que condicionou a comunicação com o resto da equipa e não me permitiu retirar uma perceção real e precisa do funcionamento interno e das tomadas de decisão da Indústria Farmacêutica.

2. Visão reduzida da Indústria Farmacêutica

Tal como mencionado anteriormente, a atividade da BLPH contempla toda a cadeia de valor do medicamento, desde I&D até ao mercado e, assim, a empresa está dividida e organizada em diversos departamentos, de forma a cumprir o seu propósito e se posicionar à frente nas mais diversas vertentes. Dado a esta organização complexa, cada departamento encontra-se especializado no desenvolvimento de tarefas particulares e concretas, variando de departamento para departamento.

Apesar das atividades desenvolvidas se interligarem com atividades de outros departamentos e de existir uma constante comunicação e trabalho de equipa, considera-se que não foi possível obter esclarecimento do modo de funcionamento da Indústria Farmacêutica na sua totalidade, uma vez que o EC se incidiu apenas no departamento das Parcerias Estratégicas e Desenvolvimento do Produto.

Oportunidades (*Opportunities*)

1. Teletrabalho

Face a pandemia instalada em 2020, o tema teletrabalho ganhou particular destaque, tornando-se uma realidade muito comum em diversas empresas. Neste contexto, com intuito de garantir a segurança dos seus colaboradores, em vários setores da Bluepharma foi adotado teletrabalho, sendo que tive a oportunidade de realizar um regime misto, ou seja, tanto desempenhei funções presencialmente na Bluepharma como remotamente. Uma vez que existia uma clara dependência de sistemas informáticos nomeadamente de um computador para a realização de tarefas propostas, não considero que este regime misto influenciou negativamente o meu EC nem o rendimento do meu trabalho, antes pelo contrário, julgo que a possibilidade de realizar teletrabalho tornou-se uma experiência única e dinâmica,

proporcionando e destacando a capacidade adaptativa dos farmacêuticos ao dar resposta a situações ímpares. Desta forma, constitui uma oportunidade, possibilitando vivenciar uma realidade comum durante a pandemia e que, certamente, revolucionou o mundo do trabalho.

2. Formações

Com intuito de consolidar e aprofundar conceitos apreendidos anteriormente e de extrema relevância para o desempenho de funções na indústria farmacêutica, independentemente do setor, foram disponibilizadas formações, com recurso à plataforma *SuccessFactors*, a todos os novos admitidos na Bluepharma, inclusive aos estagiários. Nesta plataforma foi disponibilizada uma vídeo-aula gravada com uma formação teórica e demonstrativa dos mais diversos temas e, posteriormente, um exame para avaliar.

Para além destas formações iniciais comuns a todos os novos admitidos, o tutor Dr. Tobias Silva disponibilizou várias formações gravadas com temática necessária e focada nas funções que iria desempenhar no setor das “Parcerias Estratégicas”. Ainda, antes do desempenhar de cada função, o Dr. Tobias tinha o cuidado de reunir para proporcionar uma breve explicação e formação relativamente a diferentes temas inerentes a tarefa que ia realizar, facilitando a execução das mesmas.

Numa das últimas semanas do EC, o Dr. João Pedro Nunes, economista e responsável pelo *Controlling*, setor integrante do departamento das Parcerias Estratégicas e Desenvolvimento do Produto, partilhou e demonstrou as atividades e funções específicas do seu setor, permitindo abrir os horizontes para novos conhecimentos e competências.

Indubitavelmente, o acesso às formações iniciais e às disponibilizadas pelo meu tutor, assim como as explicações individuais, constituíram uma oportunidade que permitiu a consolidação e aplicação prática de conceitos apreendidos durante o curso de MICF e fulcrais para o desempenho de funções durante o EC.

3. *BIO International Convention Week 2022*

Do dia 13 de junho de 2022 a 16 de junho de 2022, em San Diego, Califórnia, decorreu a *BIO International Convention Week*, tratando-se de uma convenção e encontro das maiores empresas de biotecnologia do mundo. O Dr. Tobias Silva, acompanhado de outros colaboradores da empresa, em representação da BLPH e do departamento das Parcerias Estratégicas e Desenvolvimento do Produto, participou neste evento, com o intuito de dar a conhecer a atividade da Bluepharma e de explorar oportunidades de colaboração com potenciais parceiros. Considera-se uma oportunidade o EC ter coincido com a semana da *BIO*, uma vez que apesar de não ter participado diretamente no evento, tive a oportunidade de

conhecer e analisar diversas empresas, com potencial de colaboração e de estar envolvido tanto no processo de preparação da semana como numa análise retrospectiva após a convenção.

Ameaças (*Threats*)

I. Falta de acompanhamento e demora no *feedback*

Ao longo do EC, todas as funções e tarefas que desempenhei eram acompanhadas e revistas pelo meu tutor responsável Dr. Tobias Leite Silva. Uma vez que o Dr. Tobias era responsável pelo departamento das Parcerias Estratégicas e Desenvolvimento do produto, apresentava um conjunto enorme de tarefas e funções a desempenhar, estando continuamente a participar em reuniões. Apesar do esforço notório do meu tutor em tentar me acompanhar, ajudar e formar, o processo de feedback não ocorria tão celeremente como seria ideal, acabando por constituir uma ameaça para o estágio visto que limitou o desempenho das minhas funções.

Considerações Finais

Considerando que os farmacêuticos são os peritos dos medicamentos, este profissional de saúde não se deve apenas encontrar no final do ciclo do medicamento, mas sim em todas as etapas, desde a investigação à produção e comercialização. Desta forma, apesar de constituir um estágio facultativo e complementar, considero importante a realização do mesmo uma vez que nos permite entender e compreender toda a cadeia do valor do medicamento.

Não podia deixar de expressar que reconheço a excelente oportunidade de puder fazer parte da equipa de uma empresa farmacêutica de excelência e renome, como a Bluepharma, que me permitiu abrir horizontes e conhecer uma realidade totalmente distinta da anteriormente vivenciada na Farmácia Comunitária. Este estágio representou um desafio fora da minha zona de conforto, que despertou um interesse para as mais diversas áreas, onde o papel do farmacêutico é evidenciado.

Findo os três meses de Estágio Curricular, considero uma experiência única e necessária para uma formação profissional mais completa, munindo-me de valências essenciais para o desempenho da profissão farmacêutica no futuro e, além de todos os conhecimentos, foi-me transmitida uma imperativa necessidade de nos atualizarmos e reinventarmos para estarmos na vanguarda deste mundo tão competitivo, sempre acompanhados pela qualidade, segurança e eficácia. Endereço um agradecimento à equipa da Bluepharma pela integração, acompanhamento e ensinamentos, em especial ao Dr. Tobias Leite Silva.

Referências Bibliográficas

1. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - **Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de novembro de 2013, que altera a Diretiva 2005/36/CE relativa ao reconhecimento das qualificações profissionais e o Regulamento (UE) n.º 1024/2012 relativo à cooperação administrativa**, atual. 2013. [Consult. 2 ago. 2022]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:354:0132:0170:pt:PDF>
2. BLUEPHARMA - **Grupo Bluepharma | Bluepharma**, atual. 2022. [Consult. 2 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>

PARTE III

Monografia

“Perspetiva atual e futura da doença de Parkinson e os possíveis benefícios do tratamento antioxidante”

Sob Orientação de: Dr. Ricardo António Esteves Castro

Lista de Siglas e Abreviaturas

ATP	Adenosina trifosfato
BHE	Barreira hematoencefálica
CAGR	do inglês, <i>Compound Annual Growth Rate</i>
CoQ10	Coenzima Q10
COVID-19	do inglês, <i>Coronavirus disease 2019</i>
CTE	Cadeia de transporte de elétrons
DA	Dopamina
DaT SPECT	Tomografia computadorizada de emissão única de fótons do transportador de dopamina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Doença de Parkinson
dUCH	Ubiquitina carboxil-terminal hidrolase
ECA	Enzima de conversão da angiotensina
f-dopa	Fluorodopa
GBAI	Glucocerebrosidase I
IRM	Imagem por ressonância magnética
LCR	Líquido cefalorraquidiano
l-dopa	Levodopa
MAO	Monoamina oxidase
MDS	do inglês, <i>Movement Disorder Society</i>
MgO	Óxido de magnésio
MitoQ	Mitoquinona
MPO	Mieloperoxidase
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
PTH	Hormona paratiroide
Q	do inglês, <i>Quarter</i>
QSM	do inglês, <i>quantitative susceptibility mapping</i>
RE	Retículo endoplasmático
RNA	Ácido ribonucleico
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SNC	Sistema Nervoso Central

SOD	Superóxido dismutase
StdUnits	do inglês, <i>standard units</i>
UCH-L1	Ubiquitina carboxil-terminal hidrolase L1
UV-B	Ultravioleta tipo B
α-sin	Alfa-sinucleína

Lista de Figuras

Figura 1 - Comparação de vendas e StdUnits vendidos de Carbidopa + Levodopa a nível mundial e a respetiva taxa de crescimento CAGR, no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2021.	45
Figura 2 - Comparação de vendas e StdUnits vendidos de Carbidopa + Levodopa em Portugal e a respetiva taxa de crescimento CAGR, no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2021.	45
Figura 3 - Novos critérios de diagnóstico propostos em 2015 pela International Parkinson and Movement Disorder Society.	75

Lista de Tabelas

Tabela I - Classificação dos estados de vitamina D com base na concentração de 25-OH-D.	62
--	----

Introdução

A doença de Parkinson (DP) foi originalmente descrita pelo médico Inglês, James Parkinson em “*Essay on the shaking palsy*”, no ano de 1817, caracterizando-se meticulosamente os sintomas motores, onde se inclui bradicinesia, tremores, rigidez e instabilidade postural¹⁻⁵.

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa crônica e progressiva mais comum, a seguir à doença de Alzheimer, manifestando-se em sintomas motores e sintomas não motores, nomeadamente hiposmia, perturbações do humor e sono, ansiedade, depressão, fadiga, problemas gastrointestinais, disfunções urinárias e perda de capacidades cognitivas, incluindo demência^{6, 7}. A neurodegeneração associada a esta patologia pode ocorrer anos antes da manifestação dos sintomas motores, o que explica a ocorrência de sintomas não motores antes de qualquer outro tipo de sintoma⁸.

A doença de Parkinson resulta da perda seletiva de neurónios de dopamina na substância nigra. A dopamina é um neurotransmissor monoaminérgico, que pertence à família das catecolaminas, desempenhando função de mensageiro químico cerebral que controla e modula os movimentos, mais concretamente, a manutenção da postura, tónus muscular e regulação da atividade voluntária do músculo-esquelético. Desta forma, a redução dos níveis de dopamina é responsável pela manifestação de sintomas associados a esta patologia^{6, 8, 9}.

Doença de Parkinson

Etiologia

Fatores genómicos, epigenéticos e tóxicos, stress oxidativo, neuroinflamação, anomalias metabólicas e disfunção no sistema ubiquitina-proteassoma levam ao desdobrimento e agregação de proteínas e morte prematura de neurónios, explicando o fenótipo neuropatológico da doença de Parkinson^{8, 10}.

Cerca de 5-10% dos casos de DP têm causa monogénica, entre elas destacam-se as mutações no gene *α-Synuclein* (SNCA), *Parkin 2* (PARK2), *PTEN-induced putative kinase 1* (PINK1), *PARK7*, *Leucine-rich repeat kinase 2* (LRRK2), *Bone marrow stromal cell antigen 1* (BST1), *Microtubule-associated protein tau* (MAPT), sendo que a mutação genética mais frequente ocorre no gene Glucocerebrosidase (GBA), que promove a agregação da alfa-sinucleína (α -sin)^{8, 10}.

Para além dos fatores genéticos, é importante considerar a influência dos fatores ambientais, ainda que menos importantes, nomeadamente o consumo de tabaco, álcool e café, vitamina D, níveis de ácido úrico e exposição a pesticidas agrícolas e metais pesados^{2, 3, 10}. O

consumo de tabaco correlaciona-se com um menor risco de DP, dado a capacidade neuroprotetora da nicotina. Por sua vez, a cafeína desempenha um papel neuroprotetor dado que atua como antagonista do recetor de adenosina A_{2a}, sendo que para além da cafeína, existem outros antioxidantes presentes nas bebidas, como chá e café, resultando num menor risco de desenvolver DP. Outro antioxidante com propriedades de *scavenger* de radicais livres é o ácido úrico, em que casos mais severos de DP apresentam níveis séricos mais reduzidos de ácido úrico³. Assim, a interação genética-ambiente, ou seja, a variabilidade genómica associada a diversos fatores ambientais é responsável pelo crescente aparecimento de DP.

Noutra perspetiva, a revisão da medicação, uma temática em crescente relevância, torna-se necessária visto que a iatrogenia medicamentosa é a segunda causa mais frequente de parkinsonismo. São vários os fármacos que podem desenvolver parkinsonismo como efeito adverso, nomeadamente fármacos psicotrópicos, antieméticos, parassimpaticomiméticos, antagonistas dos canais de cálcio, antiarrítmicos e antiépiléticos¹⁰.

Apesar de vários fatores genéticos terem sido identificados recentemente, a causa da doença de Parkinson é ainda desconhecida na maioria dos casos².

Farmacoepidemiologia

Numa primeira instância, a epidemiologia da doença de Parkinson sofre variações conforme a metodologia de estudo utilizada e a localização geográfica.

A prevalência da doença de Parkinson tem aumentado significativamente nos últimos anos, estando relacionado com o aumento da idade, sendo mais frequente em homens do que mulheres³. Desta forma, a doença apresenta maior incidência entre os 50 e 80 anos de idade, com uma prevalência estimada de 1680 doentes por 100 000 pessoas com mais de 65 anos⁸.

Tendo em consideração a variabilidade epidemiológica nos diferentes países, estima-se que a prevalência se encontre entre 35.8 e 12500 doentes por 100 000 habitantes, sendo mais prevalente em países desenvolvidos, e que a incidência anual seja de 1.5 a 346 por 100 000 habitantes. Outros dados alarmantes é o facto de a doença de Parkinson coexistir com demência em mais de 25% casos e depressão em mais de 30% dos casos⁸.

De forma a demonstrar o crescimento significativo da doença, em 1990, o número de doentes não ultrapassava os 2.5 milhões, valor redundante quando comparado com os mais de 10 milhões que sofrem desta patologia em 2019¹⁰. Apesar de se tratar de uma patologia diretamente relacionada com a idade, o aumento da esperança média de vida não é suficiente para explicar a disparidade de valores apresentados anteriormente, sendo que outros fatores

mencionados na secção da etiologia devem ser considerados e respeitados, nomeadamente os fatores ambientais que são manipuláveis pela espécie humana.

Segundo a *European Physiotherapy Guideline for Parkinson's Disease* de 2014, existe cerca de 1.2 milhões de doentes de Parkinson na Europa e estima-se que este número duplique em 2030 dado o crescente envelhecimento das populações. A patologia é 1.5 vezes mais comum no sexo masculino e estima-se que DP apresente um custo anual de 13.9 biliões de euros apenas na Europa. Todos os dados apresentados anteriormente variam conforme a localização geográfica¹¹.

Em Portugal

Tal como mencionado anteriormente, a doença de Parkinson constitui a doença neurodegenerativa que afeta um maior número de pessoas, logo a seguir à doença de Alzheimer. Relativamente a Portugal, o último estudo realizado no sentido de aferir a farmacoepidemiologia da doença remonta 2017. Neste estudo estima-se uma prevalência de pelo menos 180 casos por cada 100 mil habitantes, extrapolando para cerca de 18 a 20 mil doentes em Portugal¹².

Análise do mercado comercial da combinação de fármacos mais utilizada na doença de Parkinson

As atuais terapêuticas, que irão ser aprofundadas posteriormente, incidem no alívio de sintomas, sendo que a associação entre levodopa (l-dopa), precursor de dopamina, e carbidopa, inibidor da descarboxilase dos aminoácidos aromáticos, constitui a combinação mais utilizada pelos doentes de Parkinson. Posto isto, com recurso à base de dados IMS[®] e tratamento de dados em Microsoft Excel[®], apresentam-se de seguida, na Figura 1 e 2, seis gráficos, dois que demonstram as vendas em Euros e o volume de comprimidos vendidos da associação entre carbidopa e levodopa (*standard units (StdUnits)*), tanto a nível mundial como em Portugal. Os restantes quatro demonstram a taxa de crescimento do volume e vendas em Portugal e no mundo. *Compound Annual Growth Rate (CAGR)* é a ferramenta utilizada para calcular a taxa de crescimento anual através da seguinte fórmula:

$$\text{CAGR} = (\text{VF} / \text{VI})^{1/n} - 1, \text{ onde}$$

VF = Valor do último ano em análise

VI = Valor do primeiro ano em análise

n = número de anos

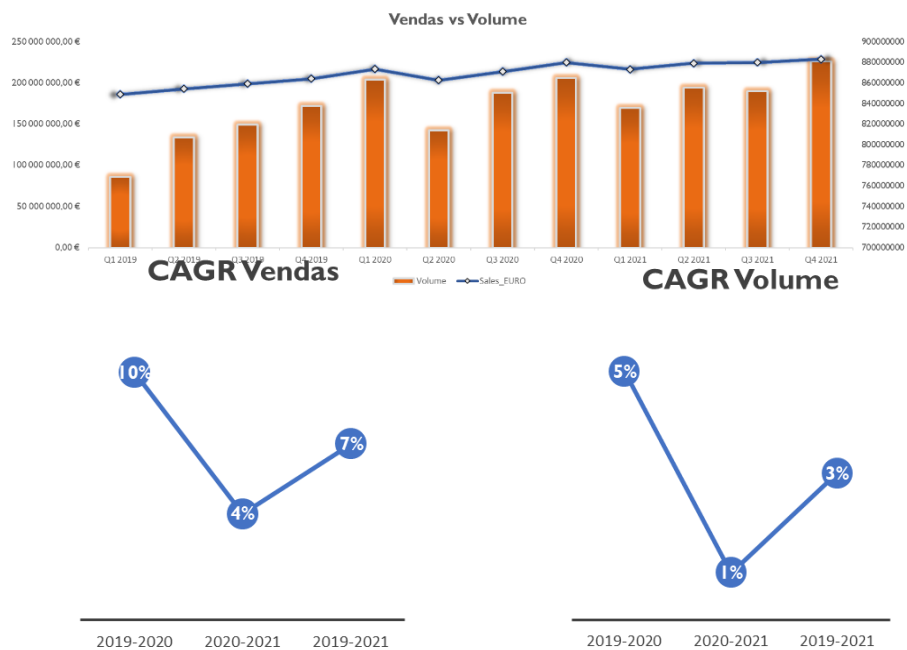


Figura 1 - Comparação de vendas e StdUnits de Carbidopa + Levodopa vendidos a nível mundial e a respetiva taxa de crescimento CAGR, no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2021.

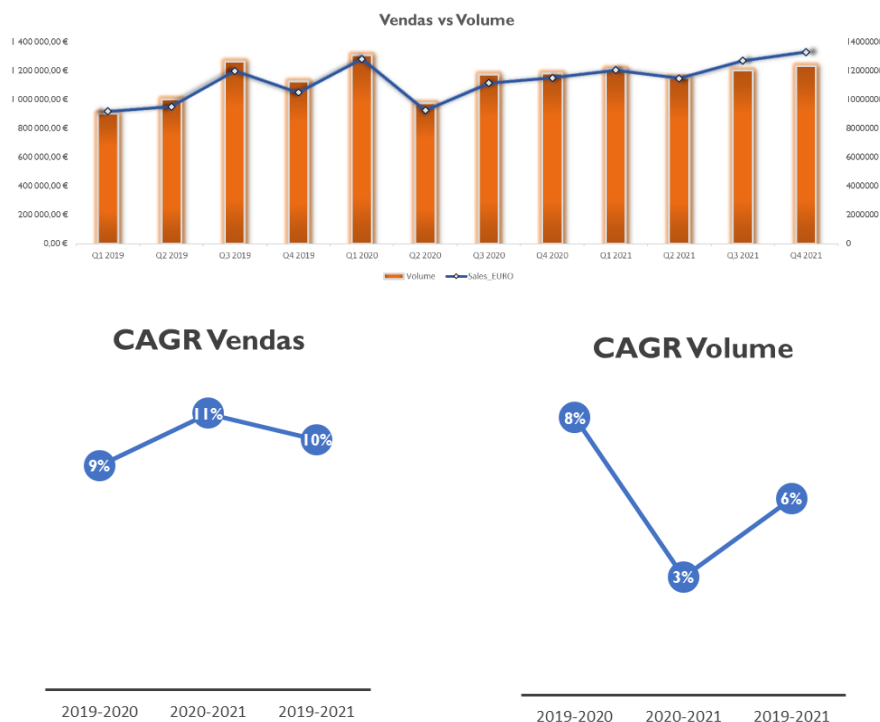


Figura 2 - Comparação de vendas e StdUnits de Carbidopa + Levodopa vendidos em Portugal e a respetiva taxa de crescimento CAGR, no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2021.

De notar que Quarter (Q) representa um período de três meses, ou seja, Q1 corresponde ao mês de janeiro, fevereiro e março, Q2 a abril, maio e junho, Q3 a julho, agosto e setembro e, por fim, Q4 outubro, novembro e dezembro. Estes gráficos apresentados anteriormente permitem retirar conclusões relativamente a prevalência da doença de Parkinson. Comparando diretamente os valores de Q1 de 2019 e Q4 2021, constata-se um crescimento no valor de vendas e, sobretudo, nas unidades de comprimidos vendidos tanto em Portugal como no mundo. Além disto, todos os valores de CAGR apresentados anteriormente são positivos, o que significa que tanto as vendas como o número de comprimidos vendidos têm aumentado anualmente. Desta forma, pode-se concluir que a patologia se encontra num crescimento constante, sendo cada vez mais prevalente e afetando um maior número de pessoas.

Mecanismos Patológicos

Na base da doença de Parkinson encontra-se a perda de neurónios dopaminérgicos na substância nigra, subjacente a mecanismos patológicos conhecidos até à data, que levam à perda de dopamina e manifestação de sintomas. Os principais mecanismos patológicos são o desdobraimento e agregação anómala de α -sin, neuroinflamação e *stress* oxidativo, disfunção mitocondrial e alteração da clearance de proteína, que individualmente ou sinergicamente, culmina em apoptose celular e neurodegeneração. Além destes, o *stress* no retículo endoplasmático (RE) e comprometimento autofágico são comuns na cascata patológico de DP, estando associados a neurodegeneração prematura^{3, 8, 13}.

A α -sin é uma proteína pré-sináptica, constituída por 140 aminoácidos, e suspeita-se que desempenha uma função fisiológica na fusão e transporte de vesículas, libertação de neurotransmissores e transporte axonal contudo, a nível cerebral, a sua função não se encontra totalmente esclarecida e apresenta diferentes conformações nomeadamente monómeros, tetrâmeros e oligómeros e fibrilas potencialmente tóxicos^{3, 14}. A acumulação da proteína α -sin, com conseqüente agregação anómala origina os corpos de Lewis, que se depositam na substância nigra e é responsável pela perda seletiva de dopamina nos neurónios^{8, 10}. Complementarmente, mutações génicas e *stress* oxidativo levam à agregação da proteína e, posteriormente, a neuroinflamação pode causar a transmissão de α -sin anómala de célula em célula. A teoria de Braak sugere vários estádios para a patologia e que a doença conduzida por esta proteína se inicia no trato digestivo, sendo transportada de célula para célula, até conseguir atingir o cérebro, momento em que se manifestam os sintomas clínicos. Assim, a

ligação entre o intestino e cérebro torna-se um fator a considerar, onde os nervos vagos são responsáveis por transmitir a proteína agregada do trato intestinal até ao cérebro³.

Por outro lado, o *stress* oxidativo desempenha um papel importante e sinérgico com a neuroinflamação na progressão da doença de Parkinson, acabando por intervir em diversas vertentes: promoção da agregação de α -sin, agregação de parkina e dissociação de proteassoma, ativação de canais de potássio sensíveis à adenosina trifosfato (ATP) resultando numa modulação da libertação de dopamina e aumento das mutações no ácido desoxirribonucleico (DNA) mitocondrial através da oxidação do ácido ribonucleico (RNA)^{8, 15, 16, 17}.

Adicionalmente, as células da glia, onde se inclui as microglias, macrófagos residentes no cérebro e astrócitos, tipo de célula mais abundante no cérebro, são responsáveis pela manutenção da estrutura e função dos neurónios e homeostase do Sistema Nervoso Central (SNC), através da libertação de fatores neurotróficos, remoção de glutamato e modelação das sinapses. Estas células têm sido alvo de estudo uma vez que tem sido evidenciado uma relação entre a disfunção das mesmas e o desenvolvimento de DP. Além da função homeostática, as microglias são a primeira linha de defesa do sistema imune e participam na regeneração dos neurónios. Este tipo de célula pode ser ativado por diversos estímulos, variando entre dois tipos de fenótipo: M1 e M2. O fenótipo M1, que é classicamente ativado, é caracterizado por um corpo celular longo e morfologia amebóide, apresentando a capacidade de alterar a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) e induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigénio (ROS) e óxido nítrico, com consequente, aumento do *stress* oxidativo, levando à morte celular e perda de neurónios. Apesar da função fagocitária das microglias ser crítica no metabolismo de α -sin, esta proteína é capaz de ativar as microglias, resultando na produção das espécies que causam *stress* oxidativo, o que realça o papel e impacto das microglias no desenvolvimento patológico de DP. Por sua vez, as células de glia mais abundante no SNC, os astrócitos participam na regeneração de tecidos, manutenção da homeostase da BHE e libertam fatores neurotróficos importantes à sobrevivência dos neurónios. Em resposta a estímulos, formam-se astrócitos A1, semelhantes ao fenótipo M1 das microglias, com ganho de função tóxica, que levam a secreção de citocinas e outros fatores neurotóxicos, levando à morte neuronal. Mais recentemente, constatou-se que as próprias microglias ativadas podem levar à formação dos astrócitos A1 e estes últimos apresentam, no seu interior, inclusões de α -sin, que acaba por acelerar a produção de citocinas pró-inflamatórias e geração de ROS^{18, 19}.

Desta forma, conclui-se que a neuroinflamação e alterações na resposta imune, tanto inata como adaptativa, podem contribuir para o desenvolvimento de neurodegeneração, dado que provoca a ativação das células glia, levando à perda da função de homeostase e ganho de função tóxica^{7, 20}.

Influência genética no desenvolvimento patológico da doença de Parkinson

Em primeiro lugar, o gene responsável por codificar α -sin é o SNCA, em que a duplicação ou triplicação do gene *wild type* SNCA é suficiente para aumentar os níveis normais de α -sin e causar a doença de Parkinson⁸. Em segundo lugar, mutações na glicosidase I (GBA1) resulta num mal desdobramento da mesma, denominando-se de GCase, que afeta o normal funcionamento do retículo endoplasmático, lisossomas e mitocôndrias. Do mesmo modo que o mal desdobramento da GBA1 aumenta o *stress* no retículo, a presença de GCase nos lisossomas retarda a degradação da α -sin, constituindo mais um mecanismo de acumulação e, conseqüente, agregação desta proteína. Para além de aumentar a produção de radicais livres, reduzir o potencial de membrana, a produção de ATP e o consumo de oxigénio a nível mitocondrial, mutações na GBA1 vão alterar a enzima responsável por converter glicosilceramidas em ceramidas, induzindo risco de parkinsonismo e, conseqüentemente, o risco de desenvolver DP^{8, 21}.

Por sua vez, a *Parkin* é uma ligase entre a ubiquitina e a proteína alvo, que desempenha múltiplas funções no organismo, nomeadamente regulação de homeostase e autofagia mitocondrial, sendo consideradas protetoras. Tratando-se de uma ligase ubiquitina dependente de E2, esta proteína desempenha um papel fundamental na maquinaria de UPS, que representa o principal processo de degradação de proteínas em células eucarióticas. Desta forma, uma mutação na PARK2, gene responsável pela proteína *Parkin*, constitui a mutação autossómica recessiva mais comum em DP e pode ser desencadeada por níveis desequilibrados de radicais livres, principalmente nas mitocôndrias, resultando em danos irreversíveis de macromoléculas e culminando com apoptose, contribuindo assim para o desenvolvimento de DP. Complementarmente, mutações em genes que codificam proteínas que interagem com a *Parkin* no processo UPS contribuem para o desenvolvimento de DP, servindo de exemplo o PINK1, que se acumula na membrana externa de mitocôndrias disfuncionais, recrutando *Parkin* para induzir autofagia^{3, 8, 22, 23}.

Outro gene autossómico comum relacionado com DP é o LRRK2, associado a início mais tardio de DP e envolvido no tráfico vesicular, síntese proteica, autofagia e função citoesquelética, suspeitando-se de apresentar atividade a nível imunológico. Dada a sua elevada

expressão nos macrófagos e microglia, mutações neste gene levam à sua desregulação e ganho de função tóxica, associando-se ao mecanismo patológico de neuroinflamação³. Paralelamente, a mutação mais comum ocorre no domínio quinase da proteína codificada pelo gene LRRK2 que pode induzir parkinsonismo, alterando simultaneamente a função dos lisossomas e autofagia, levando a uma disfunção mitocondrial¹⁴.

Diagnóstico

Como em qualquer fisiopatologia, antes de qualquer tratamento farmacológico, é necessário realizar um diagnóstico, que deve ser fidedigno e confiável. Até à data de hoje, ainda não existe nenhum biomarcador ou teste que nos permita diagnosticar a doença com a precocidade necessária, levando a um diagnóstico frequentemente baseado nos sintomas motores manifestados. Contudo, vários estudos apontam que quando se deteta aparecimento dos sintomas motores já se perderam 60-80% dos neurónios dopaminérgicos. Recentemente, uma meta análise demonstrou que o diagnóstico clínico de DP apresenta apenas uma taxa de sucesso de 80,6%, o que salienta a necessidade de inovação, sendo os sintomas relevantes para avaliar a eficácia da terapêutica e não para efetuar um diagnóstico precoce^{10, 32}.

Originalmente, DP era considerada uma patologia motora, portanto diagnosticada com base em 3 sinais motores, tremor, rigidez e bradicinesia. O principal obstáculo depara-se na dificuldade de distinguir DP de outras patologias com parkinsonismo. Em 2015, *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS) propôs novos critérios de diagnóstico da DP, onde se inclui critérios de exclusão absolutos, critérios de suporte e *Red Flags*, como evidenciados na Figura 4 presente em anexo, em que se faz a distinção de doença de Parkinson provável, com uma sensibilidade de 96% e especificidade de 95%, e doença de Parkinson estabelecida, com uma sensibilidade de 98,5%, mas reduzida especificidade (59,3%)^{10, 32}.

Uma vez que hiposmia e anosmia estão presentes em 90% dos doentes com Parkinson, os testes olfativos, que são fáceis de realizar e apresentam custo reduzido, têm sido eficazes em distinguir DP de outras patologias, constituindo um teste inicial a ser realizado em doentes suspeitos de ter DP²⁴.

De forma a diagnosticar a patologia antes de qualquer sintoma motor, têm sido estudadas várias alternativas de diagnóstico, nomeadamente a deteção de alfa-sinucleína na retina, pele, urina, plasma e líquido cefalorraquidiano (LCR), com recurso a técnicas de imunohistoquímica, entre outras, sendo considerado um potencial biomarcador. Contudo, com o estudo das novas formas genéticas da doença, podem ocorrer mutações sem deposição

tecidualar de α -sin constituindo uma limitação, já que não é possível a sua deteção e posterior diagnóstico^{10, 32}.

Para além disto, a imagiologia médica ou diagnóstico por imagem constitui uma das formas de diagnóstico utilizadas atualmente e um foco de inovação em DP. Mais especificamente, a tomografia computadorizada de emissão única de fótons do transportador de dopamina (DaT SPECT), é um método sensível que permite identificar disfunções nos neurónios dopaminérgicos pré-sinápticos do estriado e visualizar degeneração, contudo não permite demonstrar a etiologia nem distinguir de outras patologias que apresentam disfunção neste mesmo transportador. Devido aos custos elevados e complexidade de interpretação dos mesmos, apenas são realizados quando existe dúvida diagnóstica razoável. Outra técnica consiste no uso da forma fluorada de l-dopa, fluorodopa (f-dopa), funcionando como radionuclídeo em tomografia por emissão de positrões, que analisa a capacidade de os neurónios dopaminérgicos produzirem dopamina. A f-dopa consegue penetrar a BHE e alcançar os neurónios dopaminérgicos, onde é utilizado como precursor de dopamina e, assim, os níveis de captação de f-dopa vão servir de diagnóstico e preditor do curso da doença, em que níveis mais reduzidos se correlacionam com maior severidade de sintomas. Desta forma, a f-dopa constitui um biomarcador promissor para DP^{1, 10, 32, 33}.

Uma técnica usualmente utilizada nos doentes de Parkinson é imagem por ressonância magnética (IRM), que permite detetar parkinsonismo. Novas técnicas de IRM, como imagem de neuromelanina e quantitative susceptibility mapping (QSM), que permite quantificar a deposição de ferro na substância nigra, têm sido desenvolvidas, apresentando alta sensibilidade e especificidade. Neste seguimento, uma das novas técnicas é *visual assessment of dorsal nigral hyperintensity*, com uma especificidade de 95% e sensibilidade de 98%, constituindo um potencial biomarcador para detetar DP numa fase inicial. Um dos obstáculos relativamente às técnicas de IRM permanece na incapacidade de distinguir DP de outras patologias com parkinsonismo atípico. Por outro lado, outra técnica de imagiologia médica é a sonografia transcraniana, caracterizando-se por ser não invasiva, que permite visualizar sinais hiperecogenicidade na substância nigra em doentes de DP. Sinais de hiperecogenicidade, ou seja, a reflexão de ultrassons, na substância nigra associa-se a uma elevada concentração de ferro, resultando em *stress oxidativo* e lesão dos neurónios dopaminérgicos, constituindo uma forma de diagnóstico de DP^{32, 33}.

Paralelamente, encontram-se em estudos possíveis marcadores bioquímicos, com recurso a plasma e LCR, constituindo este último uma fonte de proteínas do cérebro, como ureia, glutatona, neuromelanina, entre outros. Além destes, face ao impacto da

neuroinflamação no desenvolvimento de DP, marcadores deste mecanismo podem ser relevantes. Dada a influência genética explorada no capítulo “Mecanismos Patológicos”, tem sido executado em doentes de DP uma expressão global dos seus genes, com recurso à técnica DNA *microrrays*, com o objetivo de analisar o genoma dos mesmos²⁵.

Atuais terapêuticas

A terapêutica farmacológica deve ser sempre individualizada com foco no doente, independentemente da patologia e a doença de Parkinson não é exceção. Apesar dos múltiplos estudos realizados nos últimos anos, atualmente ainda não é possível prevenir ou tratar a doença, mas sim a aliviar os sintomas causados pela perda de dopamina (DA), proporcionando uma melhor qualidade de vida ao doente¹⁰.

Com o intuito de aliviar a sintomatologia, surgem duas classes farmacológicas distintas, os dopaminomiméticos, que vão levar ao aumento de dopamina e contornar a perda deste neurotransmissor e os anticolinérgicos, que vão bloquear a atividade da acetilcolina nos recetores muscarínicos, permitindo reduzir os tremores. Alguns dos sintomas não motores da doença, nomeadamente psicose, défice cognitivo entre outros, podem ser resistentes e até mesmo exacerbados pelos tratamentos farmacológicos em vigor e, por isso, a terapêutica pode ser complementada com antidepressivos, antipsicóticos e fármacos para o declínio cognitivo³.

Levodopa

Dentro da classe dos dopaminomiméticos, cujo intuito é contornar a perda de dopamina, destaca-se a l-dopa, que é um precursor da dopamina e o primeiro fármaco utilizado com sucesso para o tratamento dos sintomas motores associados à DP. Ao contrário da dopamina, a l-dopa consegue ultrapassar a BHE e é descarboxilada pela descarboxilase dos aminoácidos aromáticos em dopamina, assim que atinge o estriado. Este fármaco é normalmente associado a um inibidor da descarboxilase dos aminoácidos aromáticos, que previne a degradação precoce, ou seja, na periferia, como por exemplo carbidopa. Para além disto, a l-dopa pode ser associada com um inibidor da catecol-o-metil-transferase ou com um inibidor irreversível da monoamina oxidase (MAO) tipo B, que inibem a degradação precoce e potenciam a sua ação central, ou ainda agonistas da DA, nomeadamente amantadina, que aumenta a síntese e libertação de DA.

A levodopa apresenta como efeitos adversos a discinesia, hipotensão ortostática, alucinações, efeitos *on-off*, que correspondem a flutuações no estado clínico, náusea, anorexia e arritmias, que são minimizados com a combinação com um inibidor da descarboxilase dos

aminoácidos aromáticos e alterações comportamentais, como depressão, ansiedade, alucinações, entre outros, em que pode ser necessário a redução da dose e associação com anti-psicóticos³.

Apesar dos reconhecidos benefícios no alívio sintomatológico, a terapêutica com levodopa não é linear, apresentando algumas complicações como período de latência, oscilações na sintomatologia sentida pelos doentes e, à medida que a doença progride, a margem terapêutica torna-se mais estreita e surgem casos de ausência de resposta à terapêutica. Paralelamente, como em todas as terapêuticas, os efeitos adversos, mencionados anteriormente, tornam-se mais pronunciados, destacando-se a discinesia induzida por l-dopa, que se torna bastante comum após terapêuticas prolongadas. Neste sentido, surge a amantadina, fármaco mais utilizado para reduzir discinesia induzidas pela l-dopa. Adicionalmente, a levodopa causa um aumento na concentração de homocisteína, podendo resultar num maior risco cardiovascular, declínio cognitivo, neuropatia periférica e osteoporose. Sinergicamente, os doentes sujeitos a terapêutica com l-dopa podem apresentar níveis insuficientes de vitamina B-12, B-6 e ácido fólico, que são essenciais para contrariar o crescimento da concentração de homocisteína^{26, 27, 28}.

Farmacogenética

A Farmacogenética é responsável por 60 a 90% da variabilidade na farmacodinâmica e farmacocinética de fármacos antiparkinsonianos. Considerando que todos os genes são suscetíveis de possíveis modificações epigenéticas, incluindo genes patogénicos, de metabolismo e de transporte, estes podem comprometer o sucesso de terapêutica na DP. Assim, salienta-se a necessidade de personalizar e individualizar as terapêuticas, com uma contínua monitorização, de forma a otimizar as mesmas, garantindo a sua eficácia e segurança⁸.

Terapêuticas Emergentes

Insatisfeitos com as atuais terapêuticas disponíveis, têm sido estudadas novas alternativas, incluindo-se uma variedade de produtos naturais, destacando-se atremorine ou atremorina, que demonstrou ação neuroprotetora, prevenindo morte neuronal. Este produto natural aumenta os níveis de dopamina no plasma, protegendo contra neurodegeneração dopaminérgica, ativação da microglia e neurotoxicidade na substância nigra induzida por l-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP) resultando na melhoria da neurotransmissão dopaminérgica, para além de apresentares fatores seletivos neurotróficos que contribuem para a neuroproteção. Assim, a atremorina constitui uma opção terapêutica atrativa, uma vez que co-administrada com fármacos convencionais para Parkinson, permite prolongar a eficácia e

reduzir a dose destes mesmos fármacos em 25 a 30%, minimizando os efeitos adversos sem comprometer a eficácia terapêutica⁸.

Uma vez que as atuais terapêuticas para a doença de Parkinson incidem em reduzir a sintomatologia sentida pelo doente, é notória a existência de uma lacuna nas mesmas pelo que têm sido realizados vários estudos com o intuito de curar e prevenir esta doença que afeta uma grande proporção da população geriátrica. De seguida, vão ser apresentadas algumas estratégias em estudo com o intuito de alterar a progressão da doença de Parkinson.

Neste seguimento, tendo em consideração o papel e impacto da α -sin no desenvolvimento de Parkinson, novas terapêuticas têm sido estudadas no sentido de reduzir esta proteína, seja através do aumento da clearance ou diminuição da síntese. Relativamente à diminuição da síntese, o silenciamento do gene responsável pela α -sin, SNCA, com recurso a oligonucleotídeos *antisense*, ainda não chegou a ensaios clínicos dado os seus resultados contraditórios em estudos pré-clínicos. Por outro lado, evidenciou-se que a expressão do gene SNCA é regulado pelos recetores β_2 adrenérgicos, contudo o uso de agonistas e antagonistas destes recetores não influenciou o risco da DP. O facto do papel fisiológico de α -sin não ser conhecido constitui uma complicação na redução da sua síntese^{14, 24, 25}. No que concerne o aumento da sua clearance, é necessário ter em consideração que esta proteína é degradada por duas vias, através do sistema ubiquitina-proteassoma ou autofagia nos lisossomas. O uso de moléculas que estimulam a atividade no proteassoma, como IUI, ou a expressão de fatores de transcrição que regulam a autofagia têm demonstrado efeitos neuroprotetores, constituindo uma terapêutica promissora para a doença^{14, 26}.

Complementarmente, dado que a agregação anómala de α -sin leva à deposição dos corpos de Lewis, a inibição desta agregação é vista como promissora, sendo exemplo a esqualamina e CLR01, moléculas ainda em estudo. Por sua vez, a imunização e uso de anticorpos pode prevenir a transmissão de fibrilas tóxicas e neutralizar a mesma, tendo evidenciado neuroprotecção em modelos pré-clínicos, destacando-se os anticorpos PRX002, PD01 e PD03, que demonstraram segurança e tolerabilidade em ensaios pilotos. Face à relação entre a GBA e acumulação de α -sin, surge a hipótese de que aumentar a atividade de GBA pode conduzir à degradação de α -sin. Desta forma, encontram-se em estudos chaperonas, como ambroxol, LTI-291 e AT3375, que tem demonstrado resultados positivos, contudo, devido à falta de biomarcadores, permanece por esclarecer o nível de atividade de GBA necessário para modificar o curso da doença. Apesar de alguns pequenos avanços nas

terapêuticas que apresentam como alvo a α -sin, salientam-se alguns obstáculos como falta de biomarcadores para acompanhar eficazmente a terapêutica e a seleção de doentes^{14, 27, 28, 29}.

Noutra perspetiva, a neurotoxina MPTP leva à ativação da tirosinacina ABL no cérebro e, conseqüentemente, a inibição do gene *parkin*, culminando em neurodegeneração pela acumulação de substratos tóxicos. Desta forma, surge o nilotinib, inibidor potente da atividade da tirosinacina ABL, que demonstrou proteger de forma segura os neurónios dopaminérgicos em modelos animais. Neste momento, encontra-se sob investigação mais profunda para averiguar os seus efeitos na DP^{14, 30}.

Tendo em consideração a relação entre progressão de DP e a mutação no gene LRRK2 apresentado na secção dos Mecanismos Patológicos e ao facto de esta interagir com proteínas associadas a DP, encontram-se em estudo inibidores de LRRK2, nomeadamente DNL201, que alcançou uma inibição de 90% da atividade quinase, e DNL151, ambos em fase I. Contudo, têm sido reportados efeitos adversos no rim, fígado e sistema imunitário, onde o LRRK2 é maioritariamente expresso, nomeadamente mudança estrutural de túbulos renais e alterações morfológicas no fígado, como aumento de tamanho, levantando desafios relativamente a esta terapêutica^{14, 31}.

Outra abordagem por parte de terapêuticas emergentes passa por evitar a depleção de neurónios dopaminérgicos, incluindo diversas estratégias nomeadamente terapêuticas que apresentam as mitocôndrias como alvo, abordado posteriormente no presente documento, modulação da neuroinflamação e redução dos níveis de cálcio e ferro. Como já é largamente conhecido, o cálcio, através do potencial de membrana, consegue entrar nas mitocôndrias, estimulando a fosforilação oxidativa e produção de ATP, sendo que inibidores dos canais de cálcio dependentes de voltagem, como é caso das dihidropiridinas, associam-se a um menor risco de desenvolvimento de DP. Por sua vez, o ferro, que apresenta a capacidade de se depositar nos neurónios da substância nigra, leva à produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e *stress* oxidativo, constituindo um fator de risco. Agentes quelantes de ferro têm demonstrado resultados promissores, visto que conseguem ultrapassar a BHE e remover o excesso de ferro¹⁴.

Relativamente à neuroinflamação, os corpos de Lewis formados apresentam a capacidade de alterar a atividade das células T efectoras, através da ativação de macrófagos e microglia. Um anti-neuroinflamatório denominado sargramostim permitiu restaurar a função das células T efectoras, sem efeitos adversos de relevância. Por outro lado, no cérebro de doentes de Parkinson, surge a expressão da enzima mieloperoxidase (MPO) pelas células

microglia, com papel na inflamação e degeneração, em que um inibidor seletivo e irreversível, AZD3241, foi capaz de suprimir microglia e proteger os neurónios dopaminérgicos, sendo seguro e bem tolerado¹⁴.

Em estudos pré-clínicos, exenatido, análogo de GLP-I, é capaz de oferecer neuroprotecção através do recetor GLP-I, diminuindo a neuroinflamação e normalizando a atividade dos neurónios dopaminérgicos. Contudo, os estudos com este fármaco não demonstraram um benefício na mudança do curso da doença, apenas uma melhoria sintomática¹⁴.

A elevada complexidade da doença, como os vários mecanismos patológicos e heterogeneidade clínica pode levar a que seja necessária uma combinação de diferentes estratégias terapêuticas para conseguir alterar o progresso da patologia e, assim, várias moléculas têm sido estudadas com diferentes objetivos. Apesar dos avanços notórios nesta área, ainda é necessário a realização de vários estudos e investimento de uma quantidade elevada de tempo até se conseguir uma terapêutica segura capaz de prevenir, curar ou alterar o curso da doença.

Possíveis benefícios dos antioxidantes na progressão da doença de Parkinson

Stress Oxidativo

Tal como mencionado anteriormente, o *stress oxidativo* desempenha um papel relevante na progressão da DP. Os próprios neurónios dopaminérgicos constituem uma causa de *stress oxidativo*, uma vez que a metabolização de dopamina requer a sua oxidação e, conseqüentemente, leva à formação de radicais livres que acabam por ter impacto em diferentes alvos. O cérebro constitui um dos órgãos mais influenciados pelo *stress oxidativo* sendo evidenciado nas doenças neurodegenerativas uma vez que é rico em ácidos gordos polinsaturados suscetíveis à peroxidação lipídica, resultando na libertação de radicais livres. Para além da perioxidação lipídica, pode ocorrer oxidação de DNA, RNA e proteínas, sendo que estas últimas constituem o alvo mais comum de *stress oxidativo* e os produtos resultantes do processo oxidativo são considerados como potenciais biomarcadores das doenças neurodegenerativas^{7, 37, 38}.

O *stress oxidativo* advém maioritariamente da disfunção da atividade redox nas reações celulares resultando na produção excessiva, e conseqüente acumulação de espécies reativas de oxigénio (ROS), que provoca danos a lípidos, DNA, RNA, proteínas e constituintes de

organelos celulares, acabando por desregular processos metabólicos. Em última instância, o *stress oxidativo* pode induzir apoptose celular, levando à morte de neurónios e transformação celular. Vários estudos constataam que diversos fatores específicos da DP evidenciam e exacerbam o *stress oxidativo* na progressão da patologia^{7, 39}.

Mitocôndria

As mitocôndrias constituem a principal fonte intracelular de ROS, dado que para cumprirem a sua função de produção de energia ATP e manutenção de homeostase celular recorrem ao processo de fosforilação oxidativa na cadeia de transporte de eletrões (CTE). Neste sentido, são transferidos eletrões do complexo I e III de CTE para o O₂, levando à produção do radical superóxido e, por conseguinte, formação de radicais hidroxilos OH. Em situações de comprometimento da homeostase, estes radicais facilmente se difundem para fora da mitocôndria, podendo causar dano oxidativo tanto dentro como fora das mitocôndrias³⁹.

Com o intuito de reduzir a concentração do radical superóxido, as mitocôndrias possuem duas superóxido dismutase (SOD) que transformam o radical superóxido em peróxido de hidrogénio (H₂O₂), que apesar de constituir uma ameaça menor no que concerne ao dano oxidativo, apresenta um tempo de semi-vida maior e maior capacidade de difusão para outros compartimentos celulares, em comparação com ROS, agindo como molécula de sinalização redox.

A gradual deterioração dos processos fisiológicos de regulação das reações redox associada à entrada e acumulação de toxinas, nomeadamente MPTP, dentro das mitocôndrias, provoca uma produção excessiva de ROS nos doentes de Parkinson. Estas toxinas inativam a atividade do complexo I, bloqueando a transferências de eletrões de NADH desidrogenase para coenzima Q, promovendo a produção do radical superóxido. No sentido de corroborar o papel de ROS induzida pela neurotoxicidade de MPTP na progressão de doenças neurodegenerativas, um estudo demonstrou que ratos transgénicos com atividade SOD aumentada são resistentes à depleção de neurónios dopaminérgicos após administração de MPTP^{39, 40}.

Em última instância, é necessário ter em consideração que as necessidades de energia ATP variam consoante a localização dos neurónios no organismo, logo, a produção de ATP será maior onde a necessidade é maior e, conseqüentemente, haverá uma maior geração e acumulação de ROS³⁹. Considerando o supramencionado, é importante uma regulação efetiva da atividade mitocondrial para manutenção de homeostase e redução de dano oxidativo.

Antioxidantes

Com o intuito de prevenir e anular o efeito do *stress* oxidativo, surgem os antioxidantes, conjunto de moléculas, capazes de evitar ou atrasar a oxidação de outras moléculas, protegendo as células do efeito de radicais livres. Este grupo de moléculas podem ser classificadas de enzimáticas ou não-enzimáticas. Enquanto que os antioxidantes enzimáticos quebram e removem radicais livres através de processos concomitantes com co-factores, os antioxidantes não-enzimáticos interrompem reações de cadeia formadores de radicais livres⁷.

Este conjunto de moléculas tem ganho particular destaque relativamente aos seus potenciais benefícios no que concerne a progressão de doenças neurodegenerativas, incluindo DP, uma vez que níveis plasmáticos reduzidos têm sido reportados em doentes com neurodegeneração. De seguida, serão abordadas vitaminas como propriedades antioxidantes e com potencial efeito na DP, como a vitamina C, D e E. Face à evidente relação entre *stress* oxidativo e disfunção mitocondrial, serão também abordados possíveis antioxidantes com ação específica a este organelo celular, como coenzima Q10 (CoQ10), mitoquinona (MitoQ) e carnosina.

Coenzima Q10 (CoQ10)

Presente em todas as células, a Coenzima Q10, também conhecida como ubiquinona, é uma parabenzoquinona constituindo um antioxidante lipossolúvel, sintetizado de novo pelas células animais e componente essencial do processo de fosforilação oxidativo desenvolvido nas mitocôndrias. Dada a localização próxima dos lípidos insaturados das membranas, atua como *scavenger* de radicais livres, evitando peroxidação lipídica, protegendo tanto o DNA como as membranas de *stress* oxidativo^{7, 41, 42}.

Os níveis endógenos de CoQ10 estão dependentes da sua produção e consumo no organismo, encontrando-se alterados em doenças associadas a *stress* oxidativo, como é o caso de DP. Dado que a ingestão alimentar de ubiquinona é reduzida, em casos de insuficiência é recomendada a sua suplementação, tendo sido desenvolvidas novas formulações, visto que a CoQ10 é hidrofóbica e por isso apresenta baixa disponibilidade quando administrada oralmente^{7, 43, 44}.

Relativamente à DP, têm sido reportadas reduções significativas nas concentrações de ubiquinona no cérebro de doentes de Parkinson, assim como níveis totais de CoQ10 e, em contraste, a forma oxidada de ubiquinona tem aumentado. Em estudos *in vitro*, demonstrou-se que CoQ10 apresenta a capacidade de prevenir a perda de neurónios dopaminérgicos e,

quando transposto para ensaios clínicos, constatou-se que a dose diária de 1200mg era bem tolerada, segura e adiou o processo progressivo de degeneração^{7, 45-47}.

Mitoquinona (MitoQ)

Derivada da CoQ10, MitoQ é uma ubiquinona sintetizada através da junção da sua forma oxidada e reduzida, sendo que a rápida clearance plasmática leva à sua acumulação no cérebro, fígado, coração e músculo-esquelético. Dada à sua capacidade de atravessar a BHE e membranas celulares e ao seu alto potencial de membrana nas mitocôndrias, esta acumula-se neste último organelo celular, onde é reduzido para a sua forma ativa reduzida pelo complexo II. Uma vez que apresenta baixa afinidade para o complexo I e nenhuma para o complexo III, esta prevalece na forma reduzida, que desempenha a função de *scavenger* de radicais livres, protegendo a mitocôndria de peroxidação lipídica. (Duarte-Jurado *et al.*, 2021; Murphy e Smith, 2007)

Tendo em consideração a sua ação nas mitocôndrias, MitoQ foi testada em modelos celulares de DP. Nestes mesmos modelos constatou-se que, para além de inibir a fragmentação mitocondrial induzida por 6-OHDA, prevenia a perda de tirosina hidroxilase e disfunção da cadeia respiratória nos neurónios dopaminérgicos. Contudo, quando transposto para ensaios clínicos, os resultados anteriores não foram reprodutíveis e não se verificaram diferenças significativas no uso deste antioxidante^{7, 48-50}.

Carnosina

Com a capacidade de atravessar a BHE, surge a carnosina, um di-peptídeo endógeno, altamente hidrofílico, com propriedades antioxidantes que advém da capacidade de inibir a hidroxilação oxidativa e capturar radicais livres. Relativamente a DP, *in vitro* demonstrou-se que a carnosina apresenta a capacidade de contrariar o efeito tóxico de 6-OHDA, inibindo a indução de genes de *stress* e restaurando ATP intracelular. Mais tarde, a suplementação oral de carnosina em doentes de Parkinson melhorou o quadro clínico de DP, com melhoria dos sintomas neurológicos e aumento dos níveis de SOD^{7, 51-53}.

Apesar de estes resultados promissores e da mitocôndria constituírem a principal fonte intracelular de produção de radicais livres, os antioxidantes que apresentam como alvo estes organelos revelaram-se insuficientes na terapêutica para a doença, devido aos vários mecanismos patológicos subjacentes e possíveis fontes de *stress* oxidativo.

AntiOxCIN₄

Relativamente ao comprometimento da função mitocondrial, foi demonstrado que os fibroblastos, células constituintes do tecido conjuntivo, em doentes de Parkinson apresentam

uma disfunção funcional e morfológica nas suas mitocôndrias, detetando-se mitocôndrias alongadas, aumento de *stress* oxidativo e diminuição dos níveis de ATP. Neste sentido, foi desenvolvido um antioxidante com ação na mitocôndria derivado do ácido cafeico, AntiOxCIN₄, que apresenta propriedades quelantes, a capacidade de inibir potenciais danos oxidativos das mitocôndrias, através da ativação de mecanismos antioxidantes e efeito neuroprotetor contra dano oxidativo induzido por 6-OHDA. Recentemente, foi desenvolvido um estudo que demonstrou que o uso de AntiOxCIN₄ permitiu reverter o fenótipo dos fibroblastos dos doentes de DP, apresentando fenótipos semelhantes aos dos doentes saudáveis. Além disto, este antioxidante permitiu restaurar o normal funcionamento das mitocôndrias, sendo promissora a sua possível utilização em DP⁵⁴.

Vitamina C

O ácido ascórbico ou vitamina C é uma vitamina natural hidrossolúvel, que devido ao défice da enzima L-gulonolactona oxidase não é sintetizada pelo organismo humano. Esta vitamina desempenha a função de antioxidante e *scavenger* de radicais livres, sendo co-fator de reações enzimáticas, levando à redução não enzimática de radical superóxido, OH, entre outros radicais, protegendo as células dos danos de radicais livres. Além disto, o ácido ascórbico participa ativamente na regeneração de Vitamina E, molécula antioxidante e intervém na diferenciação neuronal, biossíntese de catecolaminas e modulação da neurotransmissão. O transporte de ácido ascórbico ocorre através do transportador de vitamina C dependente de sódio, cuja expressão varia consoante o tecido, o que leva a uma distribuição variável e farmacodinâmica complexa e não linear^{6, 7, 55}.

Face à relação entre progressão de Doença de Parkinson e défice de vitamina C, a concentração desta vitamina nos linfócitos tem sido estudada como potencial biomarcador da progressão da patologia^{7, 55}. Neste sentido, com recurso a modelos experimentais, constatou-se que a dose elevada de vitamina C conferia neuroprotecção e a suplementação de ácido ascórbico demonstrou efeito neuroprotetor e aumento dos neurónios dopaminérgicos⁶. Além disto, um ensaio clínico piloto demonstrou que a combinação de Vitamina C e α -tocoferol, forma mais prevalente de Vitamina E, permitiram atrasar o início da terapêutica com l-dopa em dois anos e meio em doentes recém diagnosticados com Parkinson. Complementarmente, a vitamina C alterou a farmacocinética deste fármaco, com aumento da sua absorção e biodisponibilidade, em utentes com pouca resposta à terapêutica, sendo necessária mais investigação para esclarecer esta relação^{27, 56}.

Com o intuito de avaliar o efeito do tratamento da Vitamina C na Doença de Parkinson, foi realizado um estudo, com recurso a modelo de moscas. A base deste estudo considera

uma mutação na Ubiquitina carboxil-terminal hidrolase LI (UCH-LI), enzima presente abundantemente no cérebro, que tem sido identificada em doenças neurodegenerativas. Considerando o género *Drosophila*, o homólogo da UCH-LI é a enzima Ubiquitina carboxil-terminal hidrolase (dUCH), em que o seu *knockdown* específico nos neurónios de DA induz *stress* oxidativo, expressando um fenótipo DP-like, com a diminuição da capacidade de locomoção e número de neurónios dopaminérgicos. Desta forma, utilizaram-se moscas com *knockdown* dUCH e moscas saudáveis como controlo, permitindo analisar os potenciais benefícios e efeitos adversos de diferentes concentrações de vitamina C, relacionando com a duração do tratamento. Os resultados deste estudo indicam que a vitamina C, numa determinada concentração, tem a capacidade para melhorar a sintomatologia da doença de Parkinson e evitar a perda de neurónios de DA, contudo doses elevadas ou tratamentos de longa duração resultam em efeitos adversos. Neste sentido, conclui-se que os efeitos da vitamina C na doença de Parkinson estão dependentes da dose, uma vez que doses mais elevadas podem comprometer o sucesso da terapêutica antioxidante e, além disto, causar outros efeitos adversos como insuficiência renal e nefropatia. Apesar disto, constitui uma terapêutica interessante e promissora, dado que na dose correta permite reduzir a perda de neurónios, melhorar a sintomatologia da doença e atrasar o início de terapêutica farmacológica⁶.

Outros estudos apontam que níveis reduzidos de vitamina C nos linfócitos e plasma encontram-se associado a condições mais severas de DP^{55, 57}. Além disto, verificou-se que doentes com níveis plasmáticos geneticamente aumentados de vitamina C expressaram os primeiros sintomas da patologia até dois anos e meio após o esperado. Contudo, esta última relação encontra-se inerente aos níveis plasmáticos e não aos níveis séricos de ácido ascórbico^{57, 58}.

Por outro lado, a l-dopa é absorvida maioritariamente no intestino delgado, sendo a sua absorção influenciada por diversos fatores, nomeadamente motilidade gastrointestinal, secreção gástrica e obstipação. Este último constitui um sintoma frequente nos doentes de Parkinson, geralmente tratado com recurso a óxido de magnésio (MgO), com ação laxante. Contudo, tem sido reportado que o MgO pode induzir a redução da absorção de levodopa e carbidopa e que, apesar de o mecanismo concreto ser desconhecido, a vitamina C consegue mitigar esse efeito, evitando a redução da absorção destes dois fármacos através da estabilização da solução de carbidopa e levodopa. Neste sentido, foram desenvolvidos ensaios *in vitro* em que se constatou que a administração de MgO não influenciava a absorção de levodopa, mas a concentração de carbidopa decrescia com a adição de óxido de magnésio,

enquanto que o ácido ascórbico é capaz de mitigar este efeito e melhorar a farmacocinética da l-dopa. Nestes mesmos estudos, verificou-se que sumo de limão contendo vitamina C não apresentou o mesmo efeito, permitindo concluir que a ação do ácido ascórbico se encontra dependente da dose. Apesar dos resultados positivos relativamente ao potencial papel da vitamina C na DP, estes estudos apresentam algumas limitações como resultados provenientes de um único paciente, desconhecimento do mecanismo pelo qual o ácido ascórbico mitiga o efeito de MgO e resultados unicamente inerentes ao inibidor da descarboxilase dos aminoácidos aromáticos mais utilizado na terapêutica, carbidopa. Desta forma, torna-se necessário a realização de mais estudos com um maior número de pacientes, maior número de fármacos inibidores da descarboxilase dos aminoácidos aromáticos para confirmar os resultados prévios e esclarecer o mecanismo da Vitamina C^{59, 60}.

Vitamina E

Tal como mencionado anteriormente, a vitamina C participa na regeneração da vitamina E, que é uma vitamina lipossolúvel obtida pela dieta alimentar uma vez que o nosso organismo não a consegue sintetizar. Vitamina E constitui um termo genérico constituído por oito compostos, quatro tocotrienóis e quatro tocoferóis, onde se destaca α -tocoferol, dado ser mais comum e biologicamente mais ativo. O efeito antioxidante da vitamina E não se encontra totalmente esclarecido devido à complexidade das suas isoformas, contudo especula-se que protege componentes-chave das células através da redução de radicais livres e bloqueio da peroxidação lipídica^{7, 61, 63}.

Estudos pré-clínicos demonstraram que défice de Vitamina E aumentava a toxicidade de MPTP na substância nigra. Contudo, existe uma disparidade de resultados visto que enquanto alguns estudos constataam que a administração sistémica de Vitamina E não protege contra a toxicidade de MPTP e que tratamento com α -tocoferol se revelou incapaz de atenuar a depleção de dopamina, outros estudos suportam que concentração elevada desta vitamina confere proteção relativamente à toxicidade MPTP⁷.

Vitamina D

O calciferol, vulgarmente conhecida como vitamina D, é uma vitamina lipossolúvel, apresentada sobre duas formas, a vitamina D2 ou ergocalciferol que constitui a forma de origem vegetal e a vitamina D3 ou colecalciferol que consiste na forma de origem animal. Esta vitamina encontra-se presente em poucos alimentos sendo maioritariamente obtida através da exposição solar, em que os raios ultravioletas tipo B (UV-B) ao incidirem na pele desencadeiam a produção da vitamina D3 a partir de 7-dehidrocolesterol⁶⁴. A vitamina D3 é

biologicamente inerte e para se tornar ativa tem de sofrer hidroxilação em dois passos. O primeiro ocorre no fígado através da hidroxilase da vitamina D-25 e o segundo ocorre no rim, sendo este metabolismo regulado pelos níveis de cálcio e fósforo, uma vez que o calciferol é essencial para a absorção de cálcio e fósforo. Em situações de níveis insuficientes de vitamina D no organismo, estes minerais não serão absorvidos, mesmo quando apresentados em elevado teor. Desta forma, em resposta a níveis séricos baixos de cálcio, a hormona paratiroide (PTH) estimula a transcrição de CYP27B1, e, a consequente produção de 1,25-(OH)₂D₃ e níveis reduzidos de fósforo levam à conversão de 25-OH-D₃ na forma ativa^{62, 63}. A forma ativa de vitamina D₃ atua no intestino delgado, estimulando a absorção de cálcio e fósforo e, juntamente com PTH, promove a reabsorção de cálcio no túbulo renal distal⁶⁷. Para medir a concentração sistémica de vitamina D, é realizada uma extrapolação a partir de 25-OH-D em vez da forma ativa uma vez que as concentrações sanguíneas da forma ativa são baixas e o precursor 25-OH-D é mais estável e apresenta um tempo de semi-vida superior^{62, 65}. Na tabela I, apresentam-se classificados os diferentes estados de vitamina D tendo em consideração a concentração de 25-OH-D.

Tabela I - Classificação dos estados de vitamina D com base na concentração de 25-OH-D. (Tabela adaptada⁶⁹)

Estado de Vitamina D	Concentração de 25-OH-D (nmol/L)
Deficiência severa	<25
Deficiência moderada	25 – <50
Níveis insuficientes	50 – <75
Níveis suficientes	75 – <100
Níveis ótimos	100 – <150
Níveis elevados	150 – <250
Overdose	≥250
Intoxicação	≥375

Para além da absorção de cálcio e fósforo, a vitamina D desempenha outras funções no organismo. Uma vez que é capaz de ultrapassar a BHE, esta vitamina desempenha funções, a nível do SNC, com impacto na proliferação e diferenciação celular, sinalização de cálcio, neuroprotecção e prevenção de morte neuronal. No que concerne a sua relação com a DP, a vitamina D desempenha funções na neurotransmissão dopaminérgica, na síntese e armazenamento de dopamina, no aumento da produção de catecolaminas, através da expressão de enzima tirosina hidroxilase, redução de ROS e, consequentemente, de stress oxidativo nas regiões do cérebro e atenuação da neurotoxicidade induzida por 6-hidroxi-dopamina, prevenindo a depleção de dopamina. Mais recentemente, reportou-se evidência que esta vitamina é capaz de inibir a agregação de α -sin, sugerindo uma associação favorável com DP^{62, 66-70}.

Tendo em consideração o supramencionado, foram desenvolvidos estudos para perceber melhor a relação entre o risco de progressão de DP e a vitamina D. Apesar de resultados contraditórios, alguns estudos reportam uma relação entre o desenvolvimento de DP e níveis insuficientes de vitamina D. Um dos estudos desenvolvidos demonstrou que níveis elevados de vitamina D encontram-se associados com um risco reduzido de desenvolver DP, sendo que concentrações séricas de vitamina D superior a 50nmol/L apresentam uma redução de risco de desenvolver DP em 65%, quando comparado com concentrações inferiores. Por contraste, níveis reduzidos de vitamina D influenciam negativamente o normal funcionamento do córtex cerebral, contribuindo para o desenvolvimento de DP^{62, 71}. Uma vez que a fonte principal de vitamina D advém da radiação solar, constatou-se que trabalhadores ao ar livre apresentavam menos risco de desenvolvimento de DP e áreas geográficas com uma maior incidência de raios UV-B detinham um menor número de prescrição de medicamentos para Parkinson, favorecendo a relação entre a vitamina D e DP⁶⁵.

Apesar de doentes de Parkinson apresentarem níveis reduzidos de vitamina D e a toma desta vitamina juntamente com exposição solar reduzir o risco de desenvolvimento da patologia, doentes com níveis séricos normais de 25-OH-D não demonstraram melhoria significativa do quadro clínico. Por sua vez, a suplementação de vitamina D foi incapaz de melhorar a mobilidade, discinesia e equilíbrio, contribuindo apenas para reduzir a postura inclinada dos doentes e preservação da massa muscular. Apesar de ter sido pouco explorado na DP, o nível de calciferol influencia a função cognitiva, sendo que num estudo realizado, com recurso a ratos de laboratório, demonstrou-se necessário a toma de vitamina D para uma função hipocampal eficiente^{62, 72-75}. Contrariamente aos resultados apresentados anteriormente, a discinesia induzida pela terapêutica com l-dopa melhorou, tanto em duração como em severidade, com suplementação com vitamina D²⁷.

Posto isto, níveis mais elevados de vitamina D podem reduzir o risco de progressão da patologia, contudo a relação entre a progressão de sintomas motores e não motores e os níveis de vitamina D não se encontra esclarecida, sugerindo que, até à data, o papel desta na DP não ultrapasse a prevenção. Numa perspetiva futura, torna-se imperativo determinar a quantidade ideal de vitamina D, sendo este fator essencial, podendo inviabilizar resultados e estar na base da explicação para os prévios resultados contraditórios. Para além deste, devem ser considerados outros fatores inerentes a cada doente como, idade, peso, hábitos alimentares, etnia, atividade física e exposição solar, que acabam por influenciar a dose recomendada. Em suma, o papel da vitamina D na doença de Parkinson permanece promissor, contudo torna-se imperativo mais investigação para corroborar o seu papel e função⁶⁵.

Correlação entre Vitamina D, COVID-19 e doença de Parkinson

No dia 1 de dezembro de 2019, foi identificado o primeiro caso de COVID-19, infecção provocada por SARS-CoV-2, na China, que rapidamente se propagou por todo mundo e evoluiu para uma pandemia, declarada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de março de 2020, tornando-se um dos maiores focos por parte da investigação. A enzima de conversão da angiotensina (ECA) constitui o recetor celular que funciona de hospedeiro para a infecção de SARS-CoV-2, pelo que esta enzima se encontra nos neurónios dopaminérgicos, sugerindo uma maior severidade da infecção provocada por COVID-19 em doentes de Parkinson. Além disto, esta infecção pode conduzir à inflamação do cérebro, levando a neurodegeneração. A vitamina D apresenta interação com ECA que, juntando ao seu efeito conhecido no sistema imunitário e o papel desempenhado na defesa de infeções, apresenta uma ação protetora contra COVID-19, podendo contribuir para condições menos severas em doentes de Parkinson^{62, 76, 77, 78}.

Impacto dos hábitos alimentares

Tendo em consideração que as vitaminas apresentadas anteriormente e outros antioxidantes se encontram presentes nos alimentos, surge a hipótese de que hábitos alimentares adequados podem apresentar um efeito sinérgico, reduzindo o desenvolvimento de risco de DP. Neste contexto, foi desenvolvida uma meta-análise que permitiu concluir que certos hábitos alimentares podem reduzir o risco de desenvolvimento de DP, nomeadamente um maior consumo de frutos e vegetais e menor consumo de gorduras saturadas e carnes vermelhas. Os fatores ambientais e estilo de vida são fatores controláveis que ganham força pelo facto de se constatar que a probabilidade de herdar DP é baixa^{79, 80}.

Conclusão

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa cada vez mais comum, apenas ultrapassada pela doença de Alzheimer, afetando mais de 10 milhões de pessoas em todo o mundo. Apesar dos avanços notórios no que concerne o conhecimento da patologia, ainda prevalecem vários problemas por solucionar, nomeadamente identificar a real causa em cada doente e desenvolver um diagnóstico ou biomarcador fidedigno e uma terapêutica que permita prevenir ou alterar o curso da patologia com a devida segurança e eficácia. Contudo, são reconhecidos os esforços que têm sido realizados no sentido de desenvolver uma terapêutica nova que permita curar ou prevenir DP, sendo razoável esperar que uma das terapêuticas emergentes em estudo ou outra venha a singrar no futuro. Para além disto, torna-se relevante evoluir os meios de diagnóstico, uma vez que são importantes tanto para um diagnóstico precoce, aumentando a probabilidade de um controlo mais eficaz da doença, mas também para controlar o progresso da mesma e, com a possível descoberta de terapêutica capaz de curar ou prevenir, é necessário um diagnóstico que permita acompanhar a progressão da terapêutica e confirmar a sua eficácia e segurança.

Considerando que o *stress* oxidativo constitui um mecanismo patológico que leva ao desenvolvimento de DP, vários antioxidantes têm sido estudados e investigados como possível terapêutica promissora, sendo que estas moléculas devem ser seguras e apresentar a capacidade de neutralizar oxidantes e radicais livres biologicamente relevantes. Apesar de vários antioxidantes serem eficazes em preservar os neurónios em estudos pré-clínicos, os mesmos resultados não foram reproduzíveis em ensaios clínicos. Enquanto os ensaios pré-clínicos são realizados em animais de laboratórios, os ensaios clínicos em seres humanos o que pode explicar a disparidade de resultados. Paralelamente, estima-se que 25% dos casos de DP sejam incorretamente diagnosticados e os doentes em ensaios clínicos encontram-se em fases mais avançadas da doença, nas quais a eficácia dos antioxidantes encontra-se comprometida. Neste sentido, torna-se evidente a clara necessidade de diagnósticos precoces para avaliar se este conjunto de moléculas apresenta a capacidade de alterar o curso da doença. Para além disto, os antioxidantes apresentam alguns desafios como tempo de semivida curto, biodisponibilidade e especificidade de ação em tecidos e compartimentos subcelulares. Este último é de extrema relevância para que se demonstrem eficazes e seguros, uma vez que um aumento da dosagem não irá necessariamente aumentar a concentração específica num tecido ou compartimento, mas poderá produzir efeitos adversos indesejáveis.

Em conclusão, o futuro da doença de Parkinson e o uso de antioxidantes na mesma é promissor, destacando-se a necessidade de ultrapassar as limitações dos estudos e desafios

inerentes a este grupo de moléculas, bem como realizar diagnósticos precoces da patologia em causa.

Referências Bibliográficas

1. ARMSTRONG, Melissa J.; OKUN, Michael S. - Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**. ISSN 15383598. 323:6 (2020) 548–560. doi: 10.1001/jama.2019.22360.
2. TYSNES, Ole Bjørn; STORSTEIN, Anette - Epidemiology of Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**. ISSN 14351463. 124:8 (2017) 901–905. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y.
3. JANKOVIC, Joseph; TAN, Eng King - Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**. ISSN 1468330X. 91:8 (2020) 795–808. doi: 10.1136/jnnp-2019-322338.
4. OBESO, J. A. *et al.* - Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. **Movement Disorders**. ISSN 15318257. 32:9 (2017) 1264–1310. doi: 10.1002/mds.27115.
5. JANKOVIC, J. - Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**. ISSN 1468330X. 79:4 (2008) 368–376. doi: 10.1136/jnnp.2007.131045.
6. MAN ANH, Huynh *et al.* - Evaluating Dose- and Time-Dependent Effects of Vitamin C Treatment on a Parkinson's Disease Fly Model. **Parkinson's Disease**. ISSN 20420080. 2019:2019). doi: 10.1155/2019/9720546.
7. DUARTE-JURADO, Ana Patricia *et al.* - Antioxidant therapeutics in parkinson's disease: Current challenges and opportunities. **Antioxidants**. ISSN 20763921. 10:3 (2021) 1–19. doi: 10.3390/antiox10030453.
8. CACABELOS, Ramón - Parkinson's disease: From pathogenesis to pharmacogenomics. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 18:3 (2017). doi: 10.3390/ijms18030551.
9. KLEIN, Marianne O. *et al.* - Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. **Cellular and Molecular Neurobiology**. ISSN 15736830. 39:1 (2019) 31–59. doi: 10.1007/s10571-018-0632-3.
10. CABREIRA, Verónica; MASSANO, João - Parkinson's disease: Clinical review and update. **Acta Medica Portuguesa**. ISSN 16460758. 32:10 (2019) 661–670. doi: 10.20344/amp.11978.

11. KEUS, Samyra *et al.* - **European Physiotherapy Guideline for Parkinson's Disease Developed with twenty European professional associations** [Consult. 3 set. 2022] Disponível em: www.parkinsonnet.info/euguideline
12. SOCIEDADE PORTUGUESA DE NEUROLOGIA - **Doença de Parkinson afeta entre 18 a 20 mil pessoas em Portugal | SPN - Sociedade Portuguesa de Neurologia**, [Consult. 3 set. 2022]. Disponível em: <https://www.spneurologia.com/noticias/doenca-de-parkinson-afeta-entre-18-a-20-mil-pessoa/51>
13. ZHANG, Mingming *et al.* - Genome-wide pathway-based association analysis identifies risk pathways associated with Parkinson's disease. **Neuroscience**. ISSN 18737544. 340:2017) 398–410. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.11.004.
14. ELKOUZI, Ahmad *et al.* - Emerging therapies in Parkinson disease — repurposed drugs and new approaches. **Nature Reviews Neurology**. ISSN 17594766. 15:4 (2019) 204–223. doi: 10.1038/s41582-019-0155-7.
15. CEN, Luan *et al.* - Association of DYRK1A polymorphisms with sporadic Parkinson's disease in Chinese Han population. **Neuroscience Letters**. ISSN 18727972. 632:2016) 39–43. doi: 10.1016/j.neulet.2016.08.022.
16. CHEN, Li *et al.* - The biomarkers of immune dysregulation and inflammation response in Parkinson disease. **Translational Neurodegeneration**. ISSN 20479158. 5:1 (2016). doi: 10.1186/s40035-016-0063-3.
17. ZHAO, Junjun *et al.* - Oxidative Modification and Its Implications for the Neurodegeneration of Parkinson's Disease. **Molecular Neurobiology**. ISSN 15591182. 54:2 (2017) 1404–1418. doi: 10.1007/s12035-016-9743-3.
18. KAM, Tae In *et al.* - Microglia and astrocyte dysfunction in parkinson's disease. **Neurobiology of Disease**. ISSN 1095953X. 144:2020). doi: 10.1016/j.nbd.2020.105028.
19. PAJARES, Marta *et al.* - Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. **Cells**. ISSN 20734409. 9:7 (2020). doi: 10.3390/cells9071687.
20. PRZEDBORSKI, Serge - Pathogenesis of nigral cell death in Parkinson's disease. Em **Parkinsonism and Related Disorders**
21. FERRAZZA, Ruggero *et al.* - LRRK2 deficiency impacts ceramide metabolism in brain. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. ISSN 10902104. 478:3 (2016) 1141–1146. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.08.082.
22. BUHLMAN, Lori M. - Parkin loss-of-function pathology: Premature neuronal senescence

induced by high levels of reactive oxygen species? **Mechanisms of Ageing and Development**. ISSN 18726216. 161:2017) 112–120. doi: 10.1016/j.mad.2016.06.008.

23. ZHANG, Cheng Wu *et al.* - Parkin regulation and neurodegenerative disorders. **Frontiers in Aging Neuroscience**. ISSN 16634365. 7:JAN (2016). doi: 10.3389/fnagi.2015.00248.

24. TOLOSA, Spain *et al.* - **Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease** Disponível em: www.thelancet.com/neurology

25. LOTANKAR, Sharvari; PRABHAVALKAR, Kedar S.; BHATT, Lokesh K. - Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement. **Neuroscience Bulletin**. ISSN 19958218. 33:5 (2017) 585–597. doi: 10.1007/s12264-017-0183-5.

26. AQUINO, Camila Catherine; FOX, Susan H. - Clinical spectrum of levodopa-induced complications. **Movement Disorders**. ISSN 15318257. 30:1 (2015) 80–89. doi: 10.1002/mds.26125.

27. BOELEN KEUN, Jikke T. *et al.* - Dietary Approaches to Improve Efficacy and Control Side Effects of Levodopa Therapy in Parkinson's Disease: A Systematic Review. **Advances in Nutrition**. ISSN 21565376. 12:6 (2021) 2265–2287. doi: 10.1093/advances/nmab060.

28. OBESO, Jos6 A. *et al.* - **INTRODUCTION Levodopa motor complications in Parkinson's disease**

29. OLANOW, C. Warren; KORDOWER, Jeffrey H. - Targeting α -Synuclein as a therapy for Parkinson's disease: The battle begins. **Movement Disorders**. ISSN 15318257. 32:2 (2017) 203–207. doi: 10.1002/mds.26935.

30. SEARLES NIELSEN, Susan *et al.* - β 2-adrenoreceptor medications and risk of Parkinson disease. **Annals of Neurology**. ISSN 15318249. 84:5 (2018) 683–693. doi: 10.1002/ana.25341.

31. DEHAY, Benjamin *et al.* - Pathogenic lysosomal depletion in Parkinson's disease. **Journal of Neuroscience**. ISSN 02706474. 30:37 (2010) 12535–12544. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1920-10.2010.

32. JANKOVIC, Joseph *et al.* - Safety and Tolerability of Multiple Ascending Doses of PRX002/RG7935, an Anti--Synuclein Monoclonal Antibody, in Patients with Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Neurology**. ISSN 21686149. 75:10 (2018) 1206–1214. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1487.

33. MAO, Xiaobo *et al.* - Pathological α -synuclein transmission initiated by binding lymphocyte-activation gene 3. **Science**. ISSN 10959203. 353:6307 (2016). doi: 10.1126/science.aah3374.
34. SCHNEEBERGER, Achim; TIERNEY, Lanay; MANDLER, Markus - Active immunization therapies for Parkinson's disease and multiple system atrophy. **Movement Disorders**. ISSN 15318257. 31:2 (2016) 214–224. doi: 10.1002/mds.26377.
35. KARUPPAGOUNDER, Senthilkumar S. *et al.* - The c-Abl inhibitor, nilotinib, protects dopaminergic neurons in a preclinical animal model of Parkinson's disease. **Scientific Reports**. ISSN 20452322. 4:2014). doi: 10.1038/srep04874.
36. FUJI, Reina N. *et al.* - **Effect of selective LRRK2 kinase inhibition on nonhuman primate lung** Disponível em: www.ScienceTranslationalMedicine.org
37. RAMALINGAM, Mahesh; KIM, Sung Jin - Reactive oxygen/nitrogen species and their functional correlations in neurodegenerative diseases. **Journal of Neural Transmission**. ISSN 03009564. 119:8 (2012) 891–910. doi: 10.1007/s00702-011-0758-7.
38. REED, Tanea T. - Lipid peroxidation and neurodegenerative disease. **Free Radical Biology and Medicine**. ISSN 08915849. 51:7 (2011) 1302–1319. doi: 10.1016/j.freeraubiomed.2011.06.027.
39. TRIST, Benjamin G.; HARE, Dominic J.; DOUBLE, Kay L. - Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. **Ageing Cell**. ISSN 14749726. 18:6 (2019). doi: 10.1111/accel.13031.
40. WEIDINGER, Adelheid; KOZLOV, Andrey V. - Biological activities of reactive oxygen and nitrogen species: Oxidative stress versus signal transduction. **Biomolecules**. ISSN 2218273X. 5:2 (2015) 472–484. doi: 10.3390/biom5020472.
41. BHAGAVAN, Hemmi N.; CHOPRA, Raj K. - Coenzyme Q10: Absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. **Free Radical Research**. ISSN 10715762. 40:5 (2006) 445–453. doi: 10.1080/10715760600617843.
42. ERNSTER, Lars; DALLNER, Gustav - **BB Biochimica et Biophysica Acta Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function**
43. KAIKKONEN, Jari *et al.* - **Determinants of plasma coenzyme Q10 in humans**
44. MISCHLEY, Laurie K.; ALLEN, Jason; BRADLEY, Ryan - Coenzyme Q10 deficiency in patients with Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**. ISSN 0022510X. 318:1–2 (2012) 72–75. doi: 10.1016/j.jns.2012.03.023.

45. GILLE, G. *et al.* - Oxidative stress to dopaminergic neurons as models of Parkinson's disease. Em **Annals of the New York Academy of Sciences**. [S.l.] : New York Academy of Sciences, 2004
46. HARGREAVES, Iain P.; LANE, Amelia; SLEIMAN, Patrick M. A. - The coenzyme Q10 status of the brain regions of Parkinson's disease patients. **Neuroscience Letters**. ISSN 03043940. 447:1 (2008) 17–19. doi: 10.1016/j.neulet.2008.09.069.
47. SHULTS, Clifford W. *et al.* - **Effects of Coenzyme Q 10 in Early Parkinson Disease Evidence of Slowing of the Functional Decline**
48. GHOSH, Anamitra *et al.* - Neuroprotection by a mitochondria-targeted drug in a Parkinson's disease model. **Free Radical Biology and Medicine**. ISSN 08915849. 49:11 (2010) 1674–1684. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.08.028.
49. SNOW, Barry J. *et al.* - A double-blind, placebo-controlled study to assess the mitochondria- targeted antioxidant MitoQ as a disease-modifying therapy in Parkinson's disease. **Movement Disorders**. ISSN 08853185. 25:11 (2010) 1670–1674. doi: 10.1002/mds.23148.
50. SOLESIO, María E. *et al.* - The mitochondria-targeted anti-oxidant MitoQ reduces aspects of mitochondrial fission in the 6-OHDA cell model of Parkinson's disease. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**. ISSN 09254439. 1832:1 (2013) 174–182. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.07.009.
51. BOLDYREV, Alexander *et al.* - Carnosine increases efficiency of DOPA therapy of Parkinson's disease: A pilot study. **Rejuvenation Research**. ISSN 15491684. 11:4 (2008) 821–827. doi: 10.1089/rej.2008.0716.
52. KOHEN, Ron *et al.* - **Antioxidant activity of carnosine, homocarnosine, and anserine present in muscle and brain (histidine/lipid peroxidation/8-hydroxydeoxyvuanosine)**
53. KUBOTA, Maho *et al.* - Carnosine suppresses neuronal cell death and inflammation induced by 6-hydroxydopamine in an in vitro model of Parkinson's disease. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 15:10 October (2020). doi: 10.1371/journal.pone.0240448.
54. DEUS, Cláudia M. *et al.* - A mitochondria-targeted caffeic acid derivative reverts cellular and mitochondrial defects in human skin fibroblasts from male sporadic Parkinson's disease patients. **Redox Biology**. ISSN 22132317. 45:2021). doi: 10.1016/j.redox.2021.102037.
55. BAYER - **Benefícios da Vitamina C | Bayer, o Mundo das Vitaminas**, [Consult. 4

set. 2022]. Disponível em: <https://www.vitaminas.bayer.pt/vitaminas-minerais/vitamina-c>

56. IDE, Kazuki *et al.* - Lymphocyte vitamin C levels as potential biomarker for progression of Parkinson's disease. **Nutrition**. ISSN 18731244. 31:2 (2015) 406–408. doi: 10.1016/j.nut.2014.08.001.

57. HUGHES, Katherine C. *et al.* - Intake of antioxidant vitamins and risk of Parkinson's disease. **Movement Disorders**. ISSN 15318257. 31:12 (2016) 1909–1914. doi: 10.1002/mds.26819.

58. LIU, Haijie *et al.* - Effect of plasma vitamin C levels on Parkinson's disease and age at onset: a Mendelian randomization study. **Journal of Translational Medicine**. ISSN 14795876. 19:1 (2021). doi: 10.1186/s12967-021-02892-5.

59. JAVIER JIM, Ix *et al.* - **Serum levels of ascorbic acid (vitamin C) in patients with Parkinson's disease**

60. MIYAUE, Noriyuki *et al.* - Fasting state is one of the factors associated with plasma levodopa fluctuations during levodopa–carbidopa intestinal gel treatment. **Parkinsonism and Related Disorders**. ISSN 18735126. 91:(2021) 55–58. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.09.001.

61. MIYAUE, Noriyuki; KUBO, Madoka; NAGAI, Masahiro - Ascorbic acid can alleviate the degradation of levodopa and carbidopa induced by magnesium oxide. **Brain and Behavior**. ISSN 2162-3279. 2022). doi: 10.1002/brb3.2672.

62. COLOMBO, Maria Laura - An update on vitamin E, tocopherol and tocotrienol-perspectives. **Molecules**. ISSN 14203049. 15:4 (2010) 2103–2113. doi: 10.3390/molecules15042103.

63. BAYER - **Benefícios da Vitamina E | Bayer, o Mundo das Vitaminas**, atual. 2021. [Consult. 4 set. 2022]. Disponível em: <https://www.vitaminas.bayer.pt/vitaminas-minerais/vitamina-e>

64. BAYER - **Benefícios da Vitamina D | Bayer, o Mundo das Vitaminas**, atual. 2021. [Consult. 4 set. 2022]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.vitaminas.bayer.pt/vitaminas-minerais/vitamina-d>

65. BARICHELLA, Michela *et al.* - Vitamin D Status and Parkinson's Disease. **Brain Sciences**. 12:6 (2022) 790. doi: 10.3390/brainsci12060790.

66. PLUM, Lori A.; DELUCA, Hector F. - Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**. ISSN 14741776. 9:12 (2010) 941–955. doi: 10.1038/nrd3318.

67. PILZ, Stefan *et al.* - Vitamin D testing and treatment: A narrative review of current evidence. **Endocrine Connections**. ISSN 20493614. 8:2 (2019) R27–R43. doi: 10.1530/EC-18-0432.
68. GIUSTINA, A. *et al.* - Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. Em **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**. [S.l.] : Springer, 1 Mar. 2020
69. PUCHACZ, Elzbieta *et al.* - **Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells**
70. RCOM-H'CHEO-GAUTHIER, Alexandre N.; MEEDENIYA, Adrian C. B.; POUNTNEY, Dean L. - Calcipotriol inhibits α -synuclein aggregation in SH-SY5Y neuroblastoma cells by a Calbindin-D28k-dependent mechanism. **Journal of Neurochemistry**. ISSN 14714159. 141:2 (2017) 263–274. doi: 10.1111/jnc.13971.
71. SOMMA, Carolina DI *et al.* - Vitamin D and neurological diseases: An endocrine view. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 18:11 (2017). doi: 10.3390/ijms18112482.
72. WANG, Jia-Yi *et al.* - **Vitamin D attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity 3 in rats** Disponível em: www.elsevier.com/locate/bres
73. ZHANG, Drs; YANG, Wu; ZHANG - **89 consecutive patients with RCVS, 30 (34%) had at least 1 type of intracranial hemorrhage, of which vasospasm followed hemorrhage in 14 patients** Disponível em: <http://archneur.jamanetwork.com/>
74. KNEKT, Paul *et al.* - **Serum Vitamin D and the Risk of Parkinson Disease** Disponível em: <http://archneur.jamanetwork.com/>
75. BARICHELLA, Michela *et al.* - Muscle-targeted nutritional support for rehabilitation in patients with parkinsonian syndrome. **Neurology**. ISSN 1526632X. 93:5 (2019) E485–E496. doi: 10.1212/WNL.00000000000007858.
76. HABIBI, Amir Hassan *et al.* - Treatment of levodopa-induced dyskinesia with vitamin D: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Neurology International**. ISSN 20358377. 10:3 (2018) 77–78. doi: 10.4081/ni.2018.7737.
77. LIANG, Qiujuan *et al.* - Postnatal vitamin D intake modulates hippocampal learning and memory in adult mice. **Frontiers in Neuroscience**. ISSN 1662453X. 12:APR (2018). doi: 10.3389/fnins.2018.00141.
78. SATO, Yoshihiro; IWAMOTO, Jun; HONDA, Yoshiaki - Vitamin D deficiency-induced

vertebral fractures may cause stooped posture in Parkinson disease. **American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**. ISSN 08949115. 90:4 (2011) 281–286. doi: 10.1097/PHM.0b013e3182063a42.

79. BROWN, Ethan G. *et al.* - The Effect of the COVID-19 Pandemic on People with Parkinson's Disease. **Journal of Parkinson's Disease**. ISSN 1877718X. 10:4 (2020) 1365–1377. doi: 10.3233/JPD-202249.

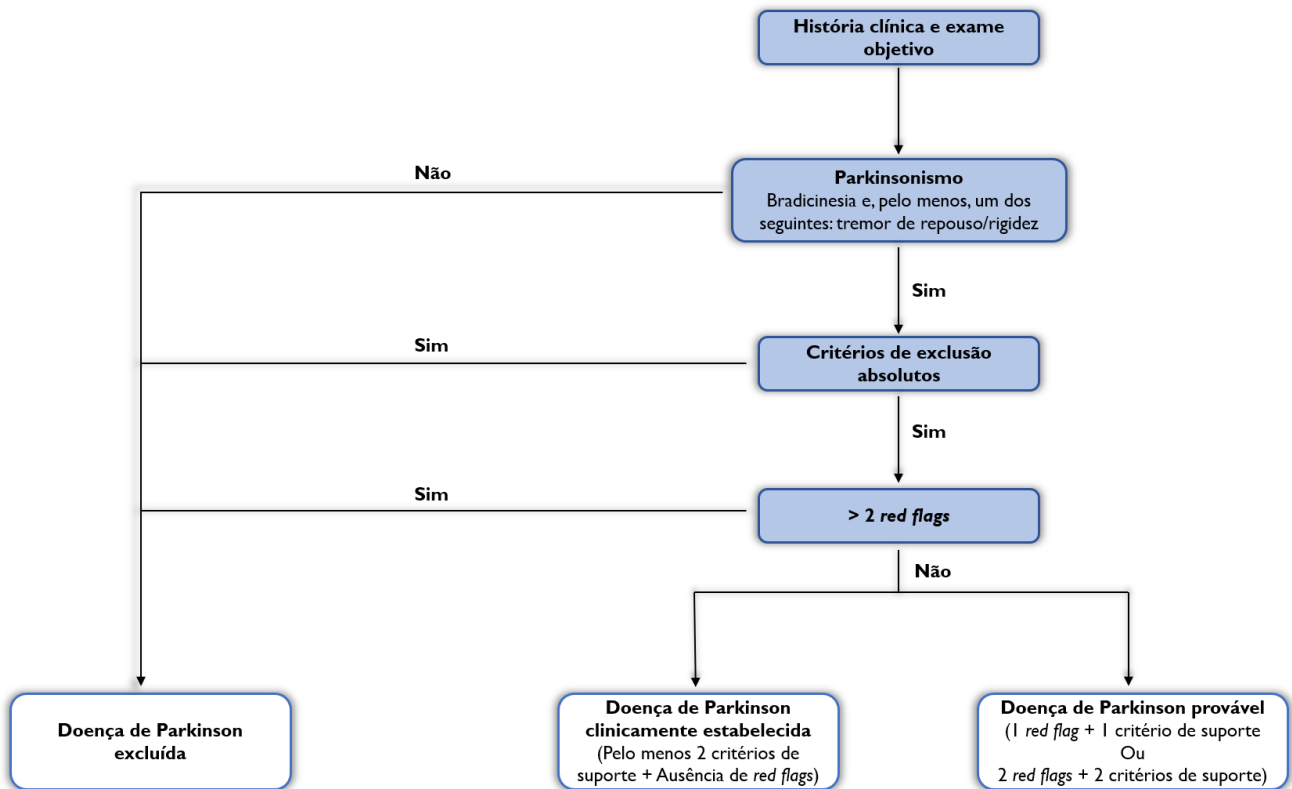
80. D'AVOLIO, Antonio *et al.* - 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. **Nutrients**. ISSN 20726643. 12:5 (2020). doi: 10.3390/nu12051359.

81. ILIE, Petre Cristian; STEFANESCU, Simina; SMITH, Lee - The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. **Aging Clinical and Experimental Research**. ISSN 17208319. 32:7 (2020) 1195–1198. doi: 10.1007/s40520-020-01570-8.

82. GOLDMAN, Samuel M. *et al.* - Concordance for Parkinson's disease in twins: A 20-year update. **Annals of Neurology**. ISSN 15318249. 85:4 (2019) 600–605. doi: 10.1002/ana.25441.

83. LIU, Yi Hsuan *et al.* - Diet quality and risk of Parkinson's disease: A prospective study and meta-analysis. **Journal of Parkinson's Disease**. ISSN 1877718X. 11:1 (2021) 337–347. doi: 10.3233/JPD-202290.

Anexo



Critérios de suporte:

- ❖ Resposta clara a terapêutica dopaminérgica;
- ❖ Tremor de repouso num membro, documentado no exame físico;
- ❖ Discinesias induzidas pela levodopa;
- ❖ Evidência de pelo menos 1 dos seguintes:
 - Hiposmia inequívoca;
 - Desnervação cardíaca simpática;

Critérios de exclusão absolutos:

- ❖ Sinais inequívocos de lesão no cerebelo;
- ❖ Alterações dos movimentos oculares;
- ❖ Demência frontotemporal variante ou afasia primária progressiva nos primeiros 5 anos;
- ❖ Sintomas limitados exclusivamente aos membros inferiores durante, pelo menos, 3 anos;
- ❖ História de tratamento farmacológico com anti-dopaminérgico numa relação temporal e doses consistentes com parkinsonismo iatrogénico;
- ❖ Ausência de resposta a altas doses de levodopa;
- ❖ Alterações sensitivas corticais;
- ❖ Imagem nuclear de transportadores dopaminérgicos pré-sinápticos sem alterações;
- ❖ Existência de diagnóstico alternativo responsável pelos sintomas.

Red flags:

- ❖ Progressão rápida da incapacidade para a marcha, com consequente necessidade para uso de cadeira de rodas em 5 anos após início dos sintomas;
- ❖ Ausência de progressão de sinais e sintomas ao longo de 5 ou mais anos de doença, com a exceção de estabilidade devida ao tratamento;
- ❖ Envolvimento bulbar precoce;
- ❖ Disfunção autonómica grave nos primeiros 5 anos de doença;
- ❖ Estridor inspiratório ou Suspiros inspiratórios frequentes;
- ❖ Quedas frequentes nos primeiros 3 anos (Nota: considera-se frequente mais de 1 queda por ano);
- ❖ Ausência de sintomas não motores apesar de sintomas motores há, pelo menos, 5 anos;
- ❖ Sinais piramidais inexplicáveis;
- ❖ Parkinsonismos simétrico bilateral desde o início.

Figura 3 - Novos critérios de diagnóstico propostos em 2015 pela *International Parkinson and Movement Disorder Society*⁸⁵.