



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Beatriz de Oliveira Santos

M

2022-2023

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Beatriz de Oliveira Santos

Farmácia 5 de Outubro

fevereiro a abril de 2023 e julho de 2023

Hospital CUF Porto

maio a junho de 2023

Relatório apresentado para a obtenção do grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Orientador: Professor Doutor Carlos Afonso

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Pedro Almeida

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Ricardo Gonçalves

setembro de 2023

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação o nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 27 de setembro de 2023

Beatriz de Oliveira Santos

Agradecimentos

Prestes a findar esta jornada académica, agradecer à minha família pelo apoio e incentivo constantes. Pela motivação. Pelo carinho e compreensão. Tornaram este meu caminho mais fácil.

Aos meus pais pela oportunidade, por me permitirem sempre ir em busca dos meus sonhos, dando-me bases e auxílio para isso. Por me deixarem voar, mas terem sempre os braços abertos para me levantar. Por me fazerem valorizar as quedas, tanto ou mais que as conquistas. Os conhecimentos que me transmitiram jamais alguém me poderia dar tão bem quanto vocês. À minha irmã pela presença constante e pelos conselhos. Pela paciência e pela ajuda. Por me ensinar e por aprender para me ensinar. Por me amparar nas quedas e me celebrar nas vitórias. Sem ti, nada teria sido igual. És parte fundamental. O vosso amor é e será sempre a força motora. Obrigada.

À equipa técnica da farmácia 5 de Outubro por me terem recebido tão bem. Obrigada Dra. Eulália, Dr. Ricardo, Dr. Nuno, D. Carmen e D. Manuela, fizeram-me sentir em casa. Obrigada por confiarem em mim e me fazerem ser mais confiante. Pela vossa generosidade, apoio e acompanhamento contínuos. Pelos ensinamentos e competência transmitida.

À equipa técnica dos serviços farmacêuticos do Hospital CUF Porto pelo cuidado e rigor. Pela oportunidade de aprender, fazer e crescer. Pela amabilidade. Obrigada pelo testemunho de equipa alegre, unida e motivada.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto por me ter acolhido tão bem. A todos os docentes que foram parte integrante deste percurso por todo o empenho, incentivo e conhecimento científico.

Aos meus amigos, a todos os que cruzaram o meu caminho ao longo destes cinco anos. Fizeram toda a diferença. O caminho ficou mais prazeroso convosco. Foram colo e abrigo. Trouxeram sol nos dias de chuva.

A todos, o meu muito obrigada.

Resumo

O presente relatório de estágio para a obtenção de grau de mestre em ciências farmacêuticas consolida todos os conhecimentos científicos obtidos ao longo dos últimos cinco anos. Encontra-se dividido em duas partes, a primeira parte referente às atividades desenvolvidas nos locais de estágio e a segunda parte com os temas de desenvolvimento.

Na primeira parte é feita a apresentação e contextualização do local de estágio, a farmácia 5 de Outubro, no caso do estágio em farmácia comunitária, e o hospital CUF Porto, no estágio hospitalar. Segue-se o desenvolvimento de três atividades em cada local de estágio, devidamente contextualizadas, culminando com a conclusão retirada da pesquisa científica efetuada. No âmbito do estágio em farmácia comunitária, as três atividades desenvolvidas foram: a influência dos contraceptivos hormonais orais na saúde mental, a associação de um LABA/LAMA/IC em comparação com a associação LABA/LAMA na DPOC grave e, por último, a suplementação oral com quercetina em patologias alérgicas, como são a dermatite atópica, a rinite alérgica e a asma alérgica. No seguimento do estágio em farmácia hospitalar, as atividades executadas prenderam-se com: os fármacos opióides e as razões para a sua rotação em contexto de dor crónica e cuidados paliativos, a terapêutica antiemética na quimioterapia e um uso *off-label* do anticorpo monoclonal denosumab, numa situação clínica de quisto ósseo aneurismático.

Quanto à segunda parte do relatório, foram desenvolvidos dois temas de interesse no local de estágio de farmácia comunitária. O primeiro tema consiste num recente suplemento alimentar presente na farmácia 5 de Outubro, a palmitoiletanolamida, abordando a molécula e as suas possíveis aplicações terapêuticas. Dada a relevância do tema, este foi transmitido à equipa técnica da farmácia, através de uma formação interna em formato powerpoint, e à população, no formato de panfleto informativo. O segundo tema de desenvolvimento incidiu na abordagem do ácido ferúlico, as suas ações fisiológicas no envelhecimento da pele e a sua incorporação em produtos cosméticos.

Índice geral

PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1 - Contextualização do estágio curricular	1
2 - Cronograma e sua explicação	1
3 - Exemplo de atividades desenvolvidas.....	3
Atividade 1: Influência dos contraceptivos hormonais orais na saúde mental	3
Contextualização	3
Apresentação do caso	3
Ciclo menstrual.....	4
Tipos de contraceptivos orais e seu mecanismo de ação	4
Influência na saúde mental	5
Conclusão	6
Atividade 2: Associação de um LABA/LAMA/IC em comparação com associação de LABA/LAMA na DPOC grave	6
Contextualização	6
Apresentação do caso	6
DPOC	6
Tratamento da DPOC.....	7
Conclusão	8
Atividade 3: Suplementação com quercetina em doenças alérgicas, como dermatite atópica, rinite alérgica e asma alérgica	8
Contextualização	8
Quercetina.....	8
Papel da quercetina na dermatite atópica	9
Papel da quercetina na rinite alérgica	10
Papel da quercetina na asma alérgica	10
Conclusão	10
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar	11
1 - Contextualização do estágio curricular	11
2 - Cronograma e sua explicação	11
3 - Exemplo de atividades desenvolvidas.....	13
Atividade 1: Rotação de fármacos opióides em contexto de dor crónica e cuidados paliativos	13
Contextualização	13

Fármacos opióides e razões para a sua rotação	13
Razões de conversão entre os opióides.....	14
Conclusão	15
Atividade 2: Terapêutica antiemética na quimioterapia	15
Contextualização	15
Fatores de risco para NVIQ.....	15
Classes de antieméticos disponíveis para NVIQ	16
Conclusão	18
Atividade 3: Uso <i>off-label</i> do denosumab numa situação clínica de quisto ósseo aneurismático	19
Contextualização	19
Apresentação do caso	19
Indicação terapêutica e mecanismo de ação do denosumab.....	19
Fisiopatologia do quisto ósseo aneurismático.....	19
Papel do denosumab no quisto ósseo aneurismático	20
Conclusão	20
PARTE 2. Temas de desenvolvimento	21
Tema 1: Palmitoiletanolamida, a molécula, os seus alvos moleculares e aplicações terapêuticas	21
Contextualização	21
Suplementos alimentares e nutracêuticos	21
PEA, a molécula	22
Alvos moleculares da PEA	24
PEA na inflamação	27
PEA na dor	28
PEA nas infeções	28
PEA nas alergias.....	30
PEA na saúde mental.....	30
PEA na saúde articular.....	31
PEA na saúde intestinal	32
Conclusão	32
Tema 2: Incorporação de ácido ferúlico em produtos cosméticos, os seus efeitos e combinação com outros compostos ativos.....	33
Contextualização	33
A pele e o stress oxidativo.....	33
O ácido ferúlico e o seu mecanismo de ação	37
Ácido ferúlico na proteção das radiações UV	38

Ácido ferúlico na pigmentação	39
Ácido ferúlico na cicatrização de feridas	40
Desafios às formulações tópicas com ácido ferúlico	41
Combinação de ácido ferúlico com outros ingredientes ativos	44
Conclusão	44
Conclusão global	45
Bibliografia	46
Anexos	52

Índice de Figuras

Figura 1 - Estrutura química da quercetina, retirada de [17].	8
Figura 2 - Processo de remodelação óssea e respetiva atividade do denosumab, retirada de [43].	19
Figura 3 - Estrutura química da PEA, retirada de [52].	22
Figura 4 – Representação esquemática das vias de biossíntese e degradação da PEA, adaptada de [52].	23
Figura 5 - Recetores e enzimas envolvidas na atuação de PEA, adaptada de [54].	27
Figura 6 - Mecanismos protetores da PEA na Covid-19, retirada de [64].	29
Figura 7 - Fatores que influenciam o stress oxidativo na pele, retirada de [67].	36
Figura 8 - Estrutura química do ácido ferúlico, retirada de [70].	37
Figura 9 - Efeitos do ácido ferúlico na expressão de SOD e CAT, após exposição a UVA, adaptada de [71].	39
Figura 10 - A e B - rosto antes da aplicação de laser e sérum antioxidante; C - rosto após aplicação de laser e sérum antioxidante; D - rosto após aplicação de laser apenas, retirada de [72].	40
Figura 11 - Efeitos da aplicação de hidrogel com AF, retirada de [73].	41
Figura 12 - Efeitos do AF não encapsulado na rugosidade da pele (A) e do AF encapsulado (B), ao longo de 4 semanas, retirada de [77].	43

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas no período de estágio em farmácia comunitária.	2
Tabela 2 - Cronograma das atividades desenvolvidas no período de estágio em farmácia hospitalar.	12
Tabela 3 - Fatores de conversão para dose equianalgésica de morfina oral, a partir da dose do fármaco opióide em curso.	15
Tabela 4 - Fatores de conversão para dose equianalgésica do fármaco opióide final, a partir da dose de morfina oral.	15
Tabela 5 - Antieméticos utilizados nos diferentes regimes de quimioterapia de administração intravenosa de acordo com o seu potencial emético.	18
Tabela 6 - Antieméticos utilizados nos diferentes regimes de quimioterapia de administração oral de acordo com o seu potencial emético.	18

Índice de Anexos

Anexo 1 – Fármacos quimioterápicos de administração intravenosa e oral aprovados pelo Infarmed, de acordo com o seu potencial emético.	52
Anexo 2 - Formação interna. Tema 1: Palmitoiletanolamida, a molécula, os seus alvos moleculares e aplicações terapêuticas.	56
Anexo 3 - Panfleto informativo. Tema 1: Palmitoiletanolamida, a molécula, os seus alvos moleculares e aplicações terapêuticas.....	65

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

2-AG – 2- araquidonoilglicerol

AAM – Auxiliar de ação médica

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

AEA - Anandamida

AF – Ácido Ferúlico

Akt/mTOR/p70S6K – do inglês: Protein kinase B (PKB ou Akt)/mammalian target of rapamycin/p70 ribosomal protein S6 kinase

AP-1 – do inglês: Activator protein 1

APA – Atendimento permanente adulto

APP – Atendimento permanente pediátrico

ATP – do inglês: Adenosine triphosphate

bax/bcl2 – do inglês: B-cell lymphoma 2 associated X/B-cell lymphoma 2

BDNF – do inglês: Brain-derived neurotrophic factor

cAMP – do inglês: Cyclic adenosine monophosphate

CAT - Catalase

COVID-19 – do inglês: Coronavirus Disease 2019

COX-2 – Cicloxigenase-2

DAGL – do inglês: Diacylglycerol lipase

DCI – Denominação Comum Internacional

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

DPPH - 2,2-difenil-1-picrilhidrazil

E2 - Estradiol

FAAH – do inglês: Fatty acid amide hydrolase

FEFO – do inglês: First Expired First Out

FSH – do inglês: Follicle stimulating hormon

GABA – do inglês: Gamma-aminobutyric acid

GnRH – do inglês: Gonadotropin hormone-releasing hormone

GOLD – do inglês: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GPR55 – do inglês: G protein-coupled receptor 55

GPx - do inglês: Glutathione peroxidase

GST – Glutathione S-transferase

HO-1 – do inglês: Heme oxygenase 1

IC - do inglês: Inhaled corticosteroid

ICAM-1 - do inglês: intercellular adhesion molecule-1

IFN - do inglês: Interferon

Ig - Imunoglobulina

IL - interleucina

iNOS - do inglês: Inducible nitric oxide synthase

KEAP1 - do inglês: Kelch-like ECH-associated protein 1

LABA - do inglês: Long-acting beta-agonists

LAMA - do inglês: Long-acting antimuscarinic antagonists

LD50 - do inglês: Lethal dose to 50%

LH - do inglês: Luteinizing hormone

MAPK - do inglês: Mitogen-activated protein kinase

MEDD - do inglês: Morphine milligram equivalent daily dose

MMP - do inglês: Matrix metalloproteinase

MNSRM – Medicamento não sujeito a receita médica

mRNA - do inglês: Messenger ribonucleic acid

MSRM – Medicamento sujeito a receita médica

NAAA - do inglês: N-Acylethanolamine-Hydrolyzing Acid Amidase

NADPH - do inglês: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

NAE - N-aciletanolaminas

NAPE - do inglês: N-acyl phosphatidylethanolamine

NAPE-PLD - do inglês: N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D

NF-κB - do inglês: Nuclear factor kappa B

NGF - do inglês: Nerve growth factor

NMDA - N-metil-D-aspartato

NOEL - do inglês: No Observed Effect Level

NPPE - do inglês: N-Palmitoylphosphatidylethanolamine

Nrf2 - do inglês: Nuclear factor erythroid 2–related factor 2

OEA - Oleoiletanolamida

OPG - Osteoprotegerina

P4 - Progesterona

PEA - Palmitoiletanolamida

PEA-m – Palmitoiletanolamida-micronizada

PEA-um – Palmitoiletanolamida-ultramicroonizada

PGE2 – Prostaglandina E2

PGF2 – Prostaglandina F2

PI3K/Akt - do inglês: Phosphatidylinositol 3-phosphate kinase/ Protein kinase B (PKB ou Akt)

PPAR-α - do inglês: Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha

RANK - do inglês: Receptor activator of nuclear factor-κB

RANKL - do inglês: Receptor activator of nuclear factor-κB ligand

RNS - do inglês: Reactive nitrogen species

ROS - do inglês: Reactive oxygen species

RR – Risco relativo

SARS-CoV-2 - do inglês: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SF – Serviços farmacêuticos

SNC – Sistema nervoso central

SNP - Sistema nervoso periférico

SOD1 – Superóxido dismutase 1

SOD2 - Superóxido dismutase 2

STAT - do inglês: Signal transducer and activator of transcription

TNF- α - do inglês: Tumor necrosis factor alpha

TRPV1 – do inglês: Transient receptor potential vanilloid 1

UCIN – Unidade de cuidados intensivos neonatais

UCIP – Unidade de cuidados intensivos polivalentes

USP6 – do inglês: Ubiquitin-specific protease 6

VCAM-1 – do inglês: Vascular cell adhesion molecule 1

VEF1 – Volume expiratório forçado num segundo

VEGF - do inglês: Vascular endothelial growth factor

PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

No âmbito da unidade curricular Estágio, realizei o meu estágio curricular em farmácia comunitária nos meses de fevereiro, março, abril e julho de 2023 na Farmácia 5 de Outubro, no Porto. Trata-se de uma farmácia localizada na rua 5 de Outubro, nº366, 4100-172, Porto, com uma localização central, perto da rotunda da Boavista, da Casa da Música e de várias estações de transportes públicos, nomeadamente de metro e de autocarros.

A equipa técnica da farmácia é constituída pela diretora técnica e proprietária da farmácia Dra. Maria Eulália Manso Preto, pelo farmacêutico adjunto e meu monitor de estágio Dr. Ricardo Gonçalves, pelo farmacêutico Dr. Nuno Duarte e pela técnica auxiliar de farmácia D. Carmen.

Quanto à população abrangida pela farmácia, dada a sua localização, é muito diversa, em termos de faixas etárias, idades e nacionalidades, desde clientes habituais que vivem na zona, a pessoas de passagem e a turistas. Desta forma, verifica-se um atendimento farmacêutico muito dividido em aconselhamento e dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), suplementos alimentares e produtos cosméticos. Para além dos serviços de aconselhamento e dispensa, a farmácia dispõe ainda de serviços de medição e controlo de parâmetros bioquímicos como tensão arterial, glicemia, colesterol e triglicéridos, tendo para este efeito um gabinete específico. É ainda prestado o serviço de administração de injetáveis por via subcutânea e intramuscular e vacinas, pelo Dr. Nuno Duarte que apresenta formação específica para tal, procedimentos realizados também no gabinete mencionado anteriormente. Em termos de serviços externos que se dirigem periodicamente à farmácia, existe o serviço de podologia, presente na farmácia uma vez por mês. A farmácia 5 de Outubro encontra-se também associada ao programa de recolha de medicamentos fora da validade ou sem utilidade para os doentes, através da Valormed.

2 - Cronograma e sua explicação

Durante todo o meu período de estágio na farmácia 5 de Outubro foi-me dada a possibilidade de aplicar todos os conhecimentos técnicos e científicos que os cinco anos do mestrado integrado em ciências farmacêuticas me trouxeram e ainda de adquirir conhecimentos práticos nas diversas áreas da farmácia comunitária, sendo sempre devidamente acompanhada. Deste modo, na **tabela 1**, apresentada abaixo, deixo as atividades que executei ao longo dos quatro meses, com a indicação temporal das mesmas.

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas no período de estágio em farmácia comunitária.

Atividades desenvolvidas	Meses			
	Fevereiro	Março	Abril	Julho
Receção e validação de encomendas	X	X	X	X
Arrumação, armazenamento e reposição de stocks	X	X	X	X
Gestão de validade	X	X	X	X
Gestão de reservas	X	X	X	X
Gestão de devoluções	X	X	X	X
Determinação de parâmetros bioquímicos	X	X	X	X
Atendimento ao público com supervisão	X			
Realização de encomendas instantâneas	X	X	X	X
Atendimento e aconselhamento autónomo		X	X	X
Fecho do mês	X	X	X	X

No período inicial do meu estágio, comecei por dar entrada das encomendas e por arrumar os medicamentos nos locais adequados, executando todas as tarefas inerentes a esta atividade, nomeadamente conferir a encomenda, verificar os prazos de validade, os preços ao fornecedor e preços ao público, dependendo se se tratavam de produtos de preço marcado ou de venda livre. A arrumação foi sempre feita de acordo com o princípio “*First Expired First Out*” (FEFO), colocando os medicamentos com prazo de validade mais recente numa posição mais acessível para serem primeiro dispensados, e também tendo em conta os preços de venda ao público (PVP), dado que nos primeiros meses do ano ocorreram algumas alterações nos mesmos. Desta forma, colocava um lembrete nos medicamentos com PVP mais recente para alertar que os restantes já existentes deveriam ser primeiro dispensados. Todos os produtos com um stock superior ao das gavetas e expositores eram levados para o armazém situado no piso -1, sendo igualmente dispostos segundo os mesmos princípios de arrumação. Aquando desta arrumação, tinha sempre atenção aos stocks, tendo o cuidado de confirmar os mesmos e também às reservas e às devoluções, colocando os produtos reservados numa estante específica para tal e efetuando as devoluções que fossem necessárias.

A par da receção e arrumação das encomendas, também desde o primeiro momento realizei a medição dos parâmetros bioquímicos aos utentes que se dirigiam à farmácia, tais como medição da pressão arterial e da glicemia, ficando responsável pela análise crítica dos valores e respetivo aconselhamento farmacêutico. No primeiro mês, este aconselhamento foi acompanhado, sendo que nos três meses seguintes foi realizado de forma autónoma.

Adicionalmente a estas atividades, comecei desde logo a acompanhar o atendimento e aconselhamento dos farmacêuticos presentes na farmácia, o que me permitiu aprender e integrar-me no novo módulo de atendimento do Sifarma, ficar a par das necessidades dos utentes e saber como reagir e lidar com as mesmas. A partir do mês de março, o meu segundo mês de estágio, comecei a realizar atendimentos e aconselhamentos de forma autónoma, sempre com o acompanhamento do Dr. Ricardo, do Dr. Nuno e da D. Carmen naquilo que necessitava. No decorrer dos atendimentos, realizava encomendas instantâneas quando havia essa necessidade de forma a servir o melhor possível os utentes.

No final de cada mês, era necessário realizar o fecho do mês, conferindo todo o receituário e fechando os lotes de receitas, tendo em conta o sistema de comparticipação associado. Acompanhei e participei desde o primeiro mês de estágio nessa atividade juntamente com o meu monitor de estágio na farmácia, uma vez que é o farmacêutico responsável pela execução desta tarefa.

De realçar também que ao longo de todo o meu período de estágio na farmácia 5 de Outubro me foi dada a oportunidade de participar em formações tanto online como presenciais, realizadas por diversas indústrias de produtos cosméticos e suplementos alimentares. Estas formações trouxeram-me muitos conhecimentos adicionais e extremamente importantes no momento do aconselhamento. Para além destas formações, tive ainda a possibilidade de realizar o curso de formação profissional de Suporte Básico de Vida certificado pelo Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM), através da Escola de Pós-graduação em Saúde e Gestão. Foi extremamente relevante a realização deste curso, pois considero que qualquer profissional de saúde deve estar apto para uma eventualidade de emergência, sabendo dar o seu melhor contributo.

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Influência dos contraceptivos hormonais orais na saúde mental

Contextualização

No seguimento de um atendimento realizado a um senhor que se dirigiu à farmácia para adquirir a contraceção hormonal oral para a sua esposa, surgiu-me a necessidade de procurar saber mais acerca da influência da mesma na saúde mental das mulheres, nomeadamente em tendências depressivas e alterações de humor.

Apresentação do caso

O utente afirmava que a sua esposa se sentia cansada, com menos ânimo e algumas alterações de humor frequentes, estando a associar estes comportamentos à toma da contraceção hormonal oral. A sua esposa encontrava-se a fazer uso de um método contraceptivo oral constituído só com progestagénio, no caso, desogestrel.

Ciclo menstrual

O ciclo menstrual é um processo natural do sistema reprodutor feminino que ocorre a partir da menarca até à menopausa [1, 2]. Inicia-se no primeiro dia da menstruação e vai até ao dia anterior da menstruação seguinte, tendo uma duração média de 28 dias, sendo igualmente normal desde os 24 aos 38 dias. Consiste na preparação do útero para a implantação de um óvulo fecundado e na posterior descamação do revestimento das paredes uterinas quando a fecundação não se dá, em resposta à produção de diferentes hormonas pelo hipotálamo, hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH), pela hipófise anterior, hormona folículo-estimulante (FSH) e hormona luteinizante (LH), e pelos ovários, estrogénios e progesterona. O ciclo menstrual pode ser dividido em três fases: a fase folicular, a fase ovulatória e a fase lútea [3]. A fase folicular caracteriza-se pelo desenvolvimento dos folículos, em resposta à FSH e LH. Numa fase inicial verifica-se uma baixa produção de estrogénio, mais propriamente estradiol (E2), e progesterona (P4). Na fase final, com a maturação dos folículos, dá-se um aumento gradual dos níveis de E2 [1, 2, 3]. A fase ovulatória passa pela ovulação, ou seja, pela libertação do óvulo a partir do folículo dominante, acompanhada por um aumento exponencial dos níveis de E2, levando a uma diminuição de FSH e, de seguida, por um mecanismo de feedback positivo, verifica-se um aumento da FSH, acompanhado por um pico da LH. Também os níveis de P4 começam a aumentar nesta fase [1, 3]. A fase lútea inicia-se no dia seguinte à ovulação, com o folículo dominante que libertou o óvulo a transformar-se em corpo lúteo. Este corpo lúteo produz essencialmente P4, responsável pelo desenvolvimento do endométrio, no sentido de preparar o útero para a implantação de um possível embrião. Também produz e liberta E2, em quantidades mais reduzidas. Quando não ocorre a fecundação, o corpo lúteo não evolui, dando-se uma descida drástica dos níveis de E2 e P4. Assim, por um mecanismo de feedback negativo, os baixos níveis de E2 e P4 vão induzir uma secreção pulsátil de GnRH, levando à libertação de FSH e LH pela hipófise anterior, começando um novo ciclo menstrual na fase folicular [1, 2].

Tipos de contraceptivos orais e seu mecanismo de ação

Um dos métodos de contraceção feminina são os contraceptivos hormonais orais, muito utilizados por mulheres jovens e adultas durante o seu período fértil. Estes podem ser constituídos por estrogénios e progestagénios, sendo assim denominados de contraceptivos hormonais orais combinados, ou constituídos só por progestagénios, contraceptivos hormonais orais progestativos. Na maior parte dos casos, os métodos contraceptivos hormonais orais são utilizados pela população feminina no sentido de prevenir uma gravidez indesejada. No entanto, também podem ser utilizados em algumas condições de saúde específicas, nomeadamente, menstruação irregular, tensão pré-menstrual, endometriose, acne e enxaquecas pré-menstruais [4].

Os progestagénios são os principais responsáveis pela prevenção da gravidez, uma vez que níveis aumentados de P4 vão inibir, por feedback negativo, a libertação de GnRH pelo hipotálamo e esta, por sua vez, vai impedir a secreção de LH e FSH pela hipófise anterior. Desta forma, não se dá o desenvolvimento dos folículos e consequentemente não ocorre produção de E2. Não se verifica o mecanismo de feedback positivo dos estrogénios no pico de LH, impedindo assim a ocorrência da ovulação. Os estrogénios também têm alguma eficácia contraceptiva pelo feedback negativo a nível da hipófise, impedindo a libertação de FSH, o que

vai interferir com os processos de desenvolvimento folicular e de espessamento das paredes uterinas, levando à inibição da implantação do embrião no útero. Os progestagénios têm ainda a capacidade de tornar o muco cervical mais espesso, dificultando assim a penetração do esperma [4, 5].

Influência na saúde mental

Os estrogénios e a progesterona endógenos para além do papel na regulação hormonal, também têm um papel relevante na regulação cerebral, pela atuação em recetores localizados em várias áreas do sistema nervoso central (SNC), nomeadamente, hipotálamo e amígdala, uma vez que conseguem atravessar a barreira hematoencefálica [5]. Apresentam um papel modulador na transmissão sináptica, interagindo com sistemas de neurotransmissores relacionados com a regulação do humor, da emoção e do comportamento, como são os sistemas serotoninérgico, dopaminérgico, noradrenérgico, glutamatérgico e do ácido gama-aminobutírico (GABA). Influenciam o desenvolvimento do cérebro, através dos recetores de estrogénio e progesterona. Também atuam em recetores não clássicos, mediando efeitos não genómicos. E2 influencia negativamente a expressão de mRNA de monoamina-oxidase A (MAO-A), enzima responsável pela degradação das monoaminas, como são a serotonina, a adrenalina, a noradrenalina; e interfere com a estimulação do glutamato, exercendo uma estimulação positiva sobre o mesmo. Deste modo, sendo o glutamato o principal neurotransmissor excitatório do SNC, vai dar-se uma maior excitabilidade das vias neuronais, sendo que o E2 também inibe a via do GABA. Já P4 apresenta efeitos contrários, interferindo com a sinalização do GABA, principal neurotransmissor inibitório do SNC, através de uma modulação positiva sobre o mesmo, levando assim a efeitos sedativos e calmantes [6]. A toma dos contraceptivos, vai fazer diminuir os níveis de E2 e P4 endógenos, influenciando a regulação emocional. Para além disto, dependendo se o progestagénio tem propriedades androgénicas ou não, podemos ter efeitos diferentes [7]. Já foram realizados alguns estudos a fim de avaliar a influência da contraceção hormonal oral na toma de antidepressivos. Se por um lado uns se revelaram inconclusivos, outros não associam a contraceção à depressão e outros ainda relataram que a toma da contraceção oral combinada fez aumentar o uso de antidepressivos, principalmente na população feminina mais jovem [5]. Também quanto à regulação do humor estudos foram efetuados, sendo que uns acreditam que a toma dos contraceptivos é benéfica e outros que leva ao aumento da ansiedade, fadiga, depressão, raiva. Pensa-se que os contraceptivos possam levar à redução da atividade serotoninérgica e a uma regulação bifásica dos recetores do GABA, dependendo da concentração do progestagénio [7].

Num estudo conduzido por *Skovlund CW et al*, foi avaliada a relação causal da toma de contraceção hormonal oral com a toma de antidepressivos. De acordo com o artigo, o risco relativo (RR) da primeira utilização de antidepressivos em mulheres a tomar contraceptivos orais combinados foi de 1,2 e em mulheres a tomar contraceptivos orais progestativos foi de 1,3. Comparativamente com mulheres que não fazem toma de qualquer contraceção hormonal, o RR da toma do primeiro antidepressivo em mulheres que tomam contraceptivos orais combinados foi 1,8 vezes superior enquanto que o RR de mulheres que tomam contraceptivos orais progestativos foi 2,2 vezes superior. Portanto, neste estudo verifica-se, de facto, uma relação causal entre a toma da contraceção hormonal oral e a consequente toma de antidepressivos. De

notar ainda que esta relação parece ficar mais evidenciada com a contraceção hormonal oral constituída só por progestagénios [8].

Conclusão

Apesar de já existirem alguns estudos acerca da influência da contraceção oral na saúde mental das mulheres, nomeadamente na alteração de estados de humor e tendências depressivas, muitos não são claros quanto à existência de uma relação causal ou não. Existem vários fatores a condicionar os estudos e as conclusões retiradas dos mesmos, como o tipo de contracetivo, as hormonas que o constituem e a concentração das mesmas, há quanto tempo tomam o contracetivo, o estilo de vida da mulher, a prática de exercício físico, as comorbilidades associadas, a idade, entre outros. Penso ser relevante a realização de mais estudos a fim de perceber melhor a influência dos contracetivos hormonais na regulação emocional e, deste modo, poder dar informação às jovens e mulheres acerca deste método contracetivo na sua saúde mental.

Atividade 2: Associação de um LABA/LAMA/IC em comparação com associação de LABA/LAMA na DPOC grave

Contextualização

Após um atendimento que consistiu na dispensa de uma receita médica de um inalador pressurizado constituído por um agonista β_2 de longa duração de ação (LABA) /antagonista muscarínico de longa duração de ação (LAMA) /corticosteroide (IC) em substituição de um inalador pressurizado apenas com associação LABA/LAMA senti curiosidade em pesquisar acerca das vantagens e diferenças da adição de um corticosteroide inalatório no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) grave.

Apresentação do caso

Um senhor idoso deslocou-se à farmácia para adquirir o novo inalador prescrito pelo seu médico, a fim de melhorar a sua condição, sendo um doente de DPOC há muito tempo, com histórico de muitas exacerbações, asma e fumador. Utilizava há muitos anos um inalador constituído por brometo de tiotrópio/olodaterol, tendo sido agora substituído por outro constituído por budesonida/brometo de glicopirrónio/formoterol.

DPOC

A doença pulmonar obstrutiva crónica caracteriza-se por uma inflamação pulmonar crónica, com limitação do fluxo aéreo e sintomas respiratórios persistentes, tais como, dispneia crónica e progressiva, tosse crónica, produção de expectoração e aperto no peito [9]. A inflamação dá-se por dois processos distintos: estreitamento e perda de vias aéreas periféricas; e enfisema, destruição do parênquima pulmonar, o que leva à diminuição do número de alvéolos pulmonares, com perda de retração elástica e hiperinsuflação [9, 10]. É mediada por células inflamatórias, como macrófagos, neutrófilos, linfócitos T e B. Também uma minoria dos pacientes apresenta como células inflamatórias os eosinófilos [10]. Esta patologia é classificada pela ocorrência de exacerbações, com o aumento da inflamação das vias aéreas, produção de muco e broncoconstrição. Estas situações acabam por degradar mais o volume expiratório forçado num segundo (VEF1), a qualidade de vida dos pacientes, aumentar o número de hospitalizações e predispor mais para

doenças cardiovasculares, uma vez que a inflamação acaba por se estender a uma inflamação sistêmica [9]. Os sintomas da DPOC têm impacto a nível das atividades diárias e no trabalho, conduzindo a condições psicológicas, isolamento social e depressão. No entanto, muitas vezes os pacientes acabam por condicionar a sua vida diária para se adaptar às suas limitações, não valorizando a situação. Desta forma, esta patologia acaba por ser muito subvalorizada, subdiagnosticada e subtratada, sendo diagnosticada apenas quando atinge uma severidade moderada, com o VEF1 a reduzir até aos 50-60% ou quando ocorre uma exacerbação [9, 11].

Tratamento da DPOC

Os objetivos do tratamento da DPOC passam pela atenuação dos sintomas e pela redução das exacerbações e mortalidade, sendo que o tratamento pode ser baseado em duas classificações. Uma classificação tendo em conta o VEF1, obtido na espirometria, exame realizado no diagnóstico da patologia, mas muito importante também na caracterização da severidade da limitação do fluxo aéreo [9]. Assim, podemos ter quatro níveis de acordo com a classificação *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD): GOLD 1 (VEF1 80% do previsto), GOLD 2 (VEF1 <80%), GOLD 3 (VEF1 <50%) e GOLD 4 (VEF1 <30%) [10]. A outra classificação utilizada baseia-se no número de exacerbações e de hospitalizações, sendo que o grupo A apresenta baixo risco de exacerbações, com baixa carga de sintomas; o grupo B apresenta baixo risco de exacerbações, com carga significativa de sintomas; o grupo C apresenta alto risco de exacerbações, com baixa carga de sintomas; e o grupo D apresenta alto risco de exacerbações, com carga significativa de sintomas [9]. Para além de se ter em consideração o VEF1, o histórico de exacerbações e a gravidade dos sintomas, na escolha do tratamento farmacológico ideal também é importante ter em conta as comorbilidades existentes, como asma, e a contagem de eosinófilos no sangue [11].

As classes de fármacos disponíveis para o tratamento da DPOC mais comuns são LABAs, LAMAs e ICs. Os broncodilatadores de ação curta são utilizados como medicação de resgate, para alívio imediato dos sintomas e não de forma regular [11]. Os LABAs, como é o caso do olodaterol e do formoterol apresentam como mecanismo de ação a ligação e ativação dos recetores β_2 nas células musculares lisas das vias aéreas. Pela ativação, resulta a estimulação da adenilato ciclase e a síntese da adenosina monofosfato cíclico (cAMP), com consequente relaxamento do músculo liso e broncodilatação. Os LAMAs, como o brometo de tiotrópio e o brometo de glicopirrónio, possuem afinidade semelhante pelos recetores muscarínicos M1 a M5, ligando-se de forma competitiva e reversível a estes nas células musculares lisas das vias aéreas. Desta forma, inibem a ação da acetilcolina nos recetores muscarínicos, levando ao relaxamento do músculo liso [12, 13, 14, 15]. Os ICs, como é a budesonida, apresenta uma ação anti-inflamatória dependente da dose nas vias aéreas, levando à redução da obstrução brônquica, menos exacerbações e menor reatividade a estímulos diretos e indiretos [15, 16].

De acordo com a classificação GOLD e ABCD, doentes do grupo A devem ser tratados com broncodilatadores de ação curta ou ação longa, em monoterapia. Doentes dos grupos B e C devem fazer tratamento com um broncodilatador de ação longa, um LABA ou um LAMA. Já os doentes do grupo D devem ser tratados com recurso a uma combinação dupla de LABA/LAMA ou LABA/IC [4]. A combinação tripla

LABA/LAMA/IC deve ser considerada em doentes com um elevado número de exacerbações, falta de ar persistente, contagem elevada de eosinófilos (≥ 300 células/mm³) e coexistência com asma, mesmo recebendo tratamento com uma combinação dupla [9, 11]. A combinação budesonida/brometo glicopirrónio/formoterol demonstrou uma diminuição significativa do número de exacerbações moderadas a graves anuais e do risco de mortalidade [15]. No entanto, a utilização de corticosteroides na terapêutica inalatória aumenta o risco de pneumonia, não sendo assim indicados em doentes com histórico de pneumonias recentes e repetidas, infeções micobacterianas e contagem de eosinófilos inferiores a 100 células/mm³. Para além disso, os ICs também não devem ser adicionados à terapêutica farmacológica de doentes pertencentes aos grupos A e B da classificação GOLD, na medida em que ainda não sofreram exacerbações da patologia, a não ser que apresentem asma como comorbilidade. De realçar ainda que antes de qualquer alteração da terapêutica, deve ser feita uma revisão com o doente acerca do modo de utilização do inalador, pois muitas vezes a não resposta à terapêutica é fruto de uma técnica inalatória errada. Adicionalmente, deve-se incentivar o doente para medidas não farmacológicas no sentido de melhorar a sua condição de saúde com DPOC, tais como reabilitação pulmonar, cessação tabágica e prática de exercício físico [9].

Conclusão

O tratamento farmacológico da DPOC é um processo contínuo que se vai adaptando de acordo com o histórico de exacerbações, VEF1, severidade dos sintomas e comorbilidades associadas do doente. Desta forma, quando as condições assim o justificam é de considerar uma terapêutica tripla, tendo sempre em consideração o benefício e o risco para o doente. Ainda assim, o farmacêutico deve reforçar sempre a técnica de utilização do inalador em questão e as medidas não farmacológicas, de modo a otimizar o tratamento.

Atividade 3: Suplementação com quercetina em doenças alérgicas, como dermatite atópica, rinite alérgica e asma alérgica

Contextualização

Dada a enorme afluência de utentes à farmácia com queixas alérgicas, principalmente, dermatite atópica, rinite alérgica e asma alérgica, resolvi pesquisar acerca da molécula natural quercetina como suplemento alimentar nestas patologias alérgicas. Perceber os seus efeitos terapêuticos e se poderia constituir um suplemento alimentar de relevo na melhoria da condição de saúde destes utentes.

Quercetina

A quercetina, estrutura da **figura 1**, é um composto polifenólico flavonóide, classificado como flavonol, uma das seis subcategorias dos compostos flavonóides, presente em mais de vinte espécies de plantas [17]. Pode ser encontrado em vários vegetais e frutas, como maçãs, uvas, cebolas, tomates, frutas vermelhas, amêndoas, nozes, e ainda em sementes, folhas e cascas. Trata-se de uma molécula vegetal com inúmeras ações

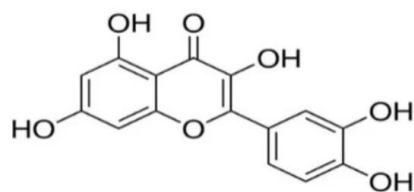


Figura 1 - Estrutura química da quercetina, retirada de [17].

farmacológicas, nomeadamente antioxidantes e anti-inflamatórias, apresentando potencial em doenças

neurodegenerativas, como é o caso da doença de Alzheimer, doenças inflamatórias, como artrite, doenças alérgicas, como dermatite atópica, rinite alérgica e asma alérgica [17, 18]. A ingestão estimada de quercetina através da alimentação é de 3 a 40 mg por dia, na forma de aglicona. No caso de consumidores de grandes quantidades de legumes e frutas, a ingestão é de aproximadamente 250 mg por dia. Na suplementação oral com quercetina, as doses diárias recomendadas estão entre os 500 e os 1000 mg, por dia [19].

A quercetina apresenta uma baixa biodisponibilidade oral, sendo que a indústria farmacêutica tem considerado alterações estruturais da molécula para contornar esta dificuldade. [17]. É extremamente metabolizada a nível dos enterócitos e do fígado, podendo sofrer reações de metilação, glucoronidação e sulfatação. Relativamente à distribuição tecidual, de acordo com um estudo efetuado em ratos com uma dose de quercetina de 50 ou 500 mg, por kg de peso corporal, por dia, durante 11 semanas, as maiores concentrações detetadas da molécula foram no fígado, pulmão e testículos, sendo que os valores mais baixos foram encontrados no tecido adiposo, cérebro e baço. Trata-se de uma molécula segura, sendo a ocorrência de efeitos adversos com 1000 mg de quercetina por dia baixa ou nula. Observou-se desconforto gástrico quando o suplemento era tomado sem alimentos, situação resolvida com a toma de quercetina após uma refeição. Quanto à genotoxicidade e interferência com o sistema reprodutor, os estudos não foram conclusivos. Pode influenciar a biodisponibilidade de alguns fármacos, reduzindo ou aumentando a sua eficácia. Com a toma de quercetina, observou-se um aumento da biodisponibilidade de digoxina, verapamil, tamoxifeno, valsartan, paracetamol, entre outros; e redução da biodisponibilidade ocorreu com sinvastatina e ciclosporina [19].

Papel da quercetina na dermatite atópica

A dermatite atópica é uma doença cutânea inflamatória crónica, não infecciosa, caracterizada por um intenso e persistente prurido na pele, o que limita bastante a vida dos doentes. As apresentações clínicas consistem em eritema, pápulas e lesões exsudativas, sendo a localização variável, dependendo do estado de secura da pele e também da idade do doente [20]. A fisiopatologia é muito complexa e multifatorial, considerando-se alterações genéticas e imunológicas, barreira epidérmica deficiente com um desequilíbrio microbiológico e também fatores ambientais, exposição a alérgenos, dieta, cosméticos [18, 20]. Em termos imunológicos, verifica-se uma maior diferenciação de células T CD4+ em células T auxiliares do tipo 2 (Th2) a nível dos queratinócitos, que levam a uma grande produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 4 (IL-4), em resposta a uma lesão mecânica, e ativação de recetores toll-like. Também nesta patologia a capacidade de reparação tecidual fica condicionada, dado que a IL-4 leva a um aumento das metaloproteinases de matriz 9 (MMP-9) e a uma diminuição da fibronectina [21].

Através de estudos efetuados *in vitro* com queratinócitos humanos imortalizados, a quercetina demonstrou reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, IL-8, e aumentar a produção de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase 1 (SOD1), superóxido dismutase 2 (SOD2), catalase (CAT) e glutatona peroxidase (GPx). Para além disto, também se verificou que a quercetina melhorava a cicatrização de feridas, diminuía a produção de MMPs, nomeadamente, MMP-1, MMP-2 e MMP-9, e reduzia

a expressão proteica do fator nuclear kappa B (NF-kB) [21]. Deste modo, a quercetina parece reduzir os fatores desencadeantes da inflamação e melhorar o stress oxidativo característico da dermatite atópica.

Papel da quercetina na rinite alérgica

A rinite alérgica é uma doença inflamatória crónica do trato respiratório, caracterizada por rinorreia, prurido nasal, espirros e produção de muco. [18, 22] A sua fisiopatologia passa por uma infiltração de células T CD4+, células B, macrófagos e eosinófilos na mucosa nasal, após a exposição do doente a um alérgeno. As células T são essencialmente do tipo Th2, que vão conduzir à produção de interleucinas como IL-3, IL-4, IL-5 e IL-13. Estas interleucinas são responsáveis por induzir a produção de imunoglobulinas E (IgE) pelas células plasmáticas e, desta forma, levar à libertação de histamina e leucotrienos, mediadores broncoconstritores, que vão aumentar a permeabilidade vascular e a contração da musculatura lisa no pulmão [18].

Num estudo *in vitro* efetuado com a finalidade de analisar o efeito da quercetina na rinite alérgica, verificou-se que este composto vegetal parece melhorar os sintomas nasais da patologia, como reduzir o número de espirros, e promover um equilíbrio entre as células Th1 e Th2. Demonstrou uma redução dos níveis de IgE, IL-4, IL-5 e histamina assim como do NF-kB. Adicionalmente, verificou-se uma diminuição da infiltração de células inflamatórias na mucosa nasal, como neutrófilos, eosinófilos, macrófagos [22]. Assim, a quercetina mostrou reduzir fatores inflamatórios da rinite alérgica, melhorando a sintomatologia da mesma.

Papel da quercetina na asma alérgica

A asma alérgica é o fenótipo de asma mais comum, estando muitas vezes associado à presença de eczema e rinite alérgica. É classificada por uma sensibilização a aeroalergénios, sendo que a sua prevalência aumenta a partir da infância e adolescência [23]. A sintomatologia clínica baseia-se em obstrução brônquica, edema, hiperresponsividade e estreitamento das vias aéreas, aumento da secreção de muco e sibilos [18, 24]. A fisiopatologia da asma alérgica parece estar associada tanto a fatores genéticos como a fatores ambientais. Caracteriza-se por uma infiltração de células T CD4+, mastócitos e eosinófilos na mucosa pulmonar assim como uma maior expressão de IgE nas células inflamatórias. Ocorre uma resposta maioritariamente mediada por células Th2 [18, 23]. O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) regula a resposta inflamatória, a IL-1 β favorece a infiltração de eosinófilos e a IL-6 aumenta as células Th2 [24].

Um estudo *in vitro* avaliou a atividade da quercetina nesta patologia, tendo demonstrado um aumento das enzimas antioxidantes, CAT, GPX e SOD. Verificou-se também uma redução dos níveis de TNF- α e IL-6 e ainda da IL-1 β , através da redução do NF-kB [24]. Portanto, dá-se um aumento da atividade antioxidante e uma diminuição da atividade inflamatória com a quercetina, características da asma.

Conclusão

A quercetina poderá constituir um suplemento alimentar útil para pessoas que sofrem com estas patologias alérgicas, ajudando a reduzir a inflamação crónica e o stress oxidativo a que estas doenças estão associadas. De realçar que será relevante a realização de mais estudos a fim de reforçar os estudos já efetuados e perceber quais as doses mais efetivas para a obtenção dos efeitos terapêuticos assim como estudos de segurança e toxicidade a longo prazo, superiores a 12 semanas.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1 - Contextualização do estágio curricular

A realização do meu estágio curricular em farmácia hospitalar deu-se nos meses de maio e junho, concretamente do dia 2 de maio ao dia 30 de junho de 2023, nos serviços farmacêuticos (SF) do hospital CUF Porto.

O hospital CUF Porto trata-se da primeira unidade privada da rede CUF a receber acreditação pela *Joint Commission Internacional* (JCI), que visa garantir a qualidade e a segurança de todos os cuidados de saúde prestados aos utentes. Apresenta múltiplos serviços que colmatam todas as áreas de saúde, maternidade e unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN), unidade de cuidados intensivos polivalentes (UCIP), atendimento permanente pediátrico (APP) e adulto (APA), internamento, bloco operatório central, unidade de cuidados paliativos e cuidados domiciliários. Para além destes serviços, o hospital CUF Porto apresenta ainda uma unidade de oncologia, responsável pela validação de protocolos oncológicos, preparação da medicação e validação e libertação de lotes, tarefas também executadas para o hospital CUF de Viseu e de Coimbra. Cada serviço de saúde possui um farmacêutico responsável, de forma a haver permanente contacto entre os serviços farmacêuticos e as demais unidades de saúde disponíveis no hospital.

Os serviços farmacêuticos funcionam no piso -1 das instalações do hospital, das 8h às 20h, de segunda a sexta feira, e das 9h às 17h, aos sábados. Estão sob a direção da Dra. Ana Plácido e têm como direção adjunta a Dra. Ana Vinagre. A equipa é ainda composta por seis farmacêuticos e seis técnicos auxiliares de ação médica (AAM), sendo que um dos farmacêuticos, o Dr. Pedro Almeida foi o meu monitor durante o período de estágio hospitalar. Os farmacêuticos encontram-se divididos por duas áreas presentes na farmácia, sendo que cada uma destas tem três farmacêuticos ao seu dispor: a área da distribuição e logística e a da oncologia.

2 - Cronograma e sua explicação

Ao longo dos dois meses de estágio hospitalar fui executando diferentes atividades em cada conjunto de três semanas, sempre acompanhada pelos profissionais da farmácia do hospital CUF, onde pude adquirir muitos conhecimentos de elevado grau científico assim como pude contactar diretamente e observar todo o trabalho de um farmacêutico hospitalar. Deste modo, deixo na **tabela 2**, apresentada abaixo, as variadas atividades que tive a possibilidade de realizar, com o correspondente período de execução pelas diferentes semanas.

Tabela 2 - Cronograma das atividades desenvolvidas no período de estágio em farmácia hospitalar.

Atividades desenvolvidas	Semanas								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Análise de prescrições	X		X						
Preparação de unidose	X		X						
Preparação de reuniões	X		X						
Dispensa de estupefacientes e hemoderivados				X	X	X			
Inventário de estupefacientes				X	X	X			
Análise de prescrições oncológicas							X	X	X
Preparação de formas farmacêuticas não estéreis							X	X	X
Acompanhamento da preparação de formas farmacêuticas estéreis							X	X	X
Inventário de oncologia							X	X	X
Dispensa e libertação de lotes							X	X	X

Nas primeiras três semanas de estágio estive na área de distribuição e logística, tendo acompanhado as atividades de validação da prescrição do utente, preparação de medicação unidose e distribuição clássica. Na análise e validação da prescrição do utente é necessário ter alguns aspetos em consideração, tais como alergias e hipersensibilidades reportadas no painel de enfermagem e também informação relativa às análises clínicas, nomeadamente a clearance renal.

Quanto à preparação da medicação unidose, é preparada pelos AAM por volta das 13h30, abrangendo a medicação para cada utente das 16h desse mesmo dia até às 16h do dia seguinte. Esta tarefa executada pelos AAM é posteriormente conferida e validada por um farmacêutico. Realizei esta preparação unidose e acompanhei ainda o circuito da mesma até cada unidade de saúde do hospital.

Também nestas primeiras três semanas tive a oportunidade de assistir às duas reuniões multidisciplinares que ocorrem no hospital. Da parte da manhã, pelas 11h30, ocorre a reunião no internamento da UCIP, no piso 1, e da parte da tarde, pelas 13h30, dá-se a reunião do internamento de medicina interna, no piso 5. Nestas reuniões, para além da equipa médica, está sempre presente também um farmacêutico, um enfermeiro e um nutricionista, sendo debatida a situação clínica de cada utente internado, no sentido de chegar à melhor solução clínica para cada um.

No segundo conjunto de três semanas, ainda dentro da área da distribuição e logística, acompanhei o circuito dos medicamentos sujeitos a receitas médicas especiais, como são os estupefacientes e os hemoderivados. No caso dos estupefacientes pude executar o preenchimento dos anexos VII e X necessários para a requisição e dispensa desta medicação para as unidades de saúde, com o registo no livro de controlo de requisições.

Nas últimas três semanas de estágio hospitalar, passei para a área de oncologia, onde acompanhei a validação de prescrições oncológicas, analisando de forma rigorosa as análises clínicas de cada utente. Após a validação da prescrição, são emitidos os protocolos e impressos os rótulos, sendo estes enviados para o isolador onde se dá a preparação da medicação estéril, tanto de citotóxicos como de anticorpos monoclonais. Tive a oportunidade de acompanhar a preparação destas medicações dentro do isolador, observando todas as técnicas e cuidados a ter para a manutenção da esterilidade do ambiente e dos fármacos, com o devido material de proteção individual. Semanalmente efetua-se o inventário de todos os fármacos oncológicos, inclusive dos que pertencem ao hospital CUF de Viseu e de Coimbra, uma vez que as preparações estéreis destes hospitais são executadas centralmente no hospital CUF do Porto. É importante a realização do inventário para um maior controlo e melhor gestão dos stocks de cada fármaco.

Para além do acompanhamento da preparação de formas farmacêuticas estéreis, realizei ao longo das três semanas na área de oncologia formas farmacêuticas não estéreis, nomeadamente o colutório composto de nistatina, muito utilizado pelos doentes sujeitos a quimioterapia pelos efeitos adversos a nível da mucosa oral que o tratamento provoca.

Também na parte de oncologia pude acompanhar algumas das tarefas mais burocráticas, como a realização de pedidos ao Instituto de Proteção e Assistência na Doença (ADSE, I.P) e pedidos de autorização de utilização excecional (AUE). Para além disso, também contactei com os procedimentos relativos à validação, libertação de lotes, dispensa e arquivo de ensaios clínicos que são estabelecidos nos SF do hospital CUF Porto.

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Rotação de fármacos opióides em contexto de dor crónica e cuidados paliativos

Contextualização

Atualmente faz-se um grande uso de fármacos opióides em situações de cuidados paliativos, dor crónica oncológica e dor aguda pós-operatória, no contexto hospitalar. Neste sentido, surge a necessidade por diversas razões de trocar o fármaco opióide. Procurei responder a essa questão assim como informar-me acerca de cuidados e precauções a ter na sua prescrição e quais as razões de conversão entre a morfina, buprenorfina e fentanilo, três dos fármacos opióides mais comuns em contexto hospitalar.

Fármacos opióides e razões para a sua rotação

Os fármacos opióides são utilizados em variadas situações, nomeadamente dor aguda pós-operatória, dor crónica oncológica e não oncológica, cuidados paliativos. O seu uso deve ser feito com extremo cuidado, avaliando criteriosamente os riscos e benefícios associados assim como deve ser feita uma vigilância contínua no sentido de detetar rapidamente um uso indevido, como uma situação de possível dependência ou abuso [25]. Tratam-se de fármacos que atuam a nível dos recetores opióides, muito presentes no sistema nervoso central, sendo que existem três subtipos dos mesmos: mu, kappa e delta. São recetores acoplados à proteína G e o seu mecanismo de ação passa pela inibição da enzima adenilato ciclase,

responsável pela conversão de adenosina trifosfato (ATP) em cAMP. Esta inibição leva ao bloqueio dos canais de cálcio e à abertura dos canais de potássio, o que conduz à diminuição da excitabilidade neuronal, com consequente redução da neurotransmissão. Deste modo, dá-se o bloqueio das vias nociceptivas, ou seja, das vias neuronais que conduzem a informação nociceptiva da periferia para o SNC, ocorrendo assim uma diminuição da condução do estímulo da dor [26]. São fármacos associados a diversas reações adversas, como náuseas, vômitos, obstipação, comprometimento cognitivo, com neurotoxicidade (muitas vezes decorrente da necessidade de administração de doses superiores, levando à acumulação de metabolitos), depressão respiratória, entre outros, principalmente os fármacos opióides que atuam preferencialmente nos recetores mu. Deste modo, no momento da prescrição de um opióide, deve ser analisada toda a situação clínica do doente em questão, idade, género, comorbilidades, de forma a otimizar a dose, a adesão ao tratamento e a reduzir os efeitos adversos [25, 26].

Em situações de dor crónica e de cuidados paliativos em que é feita a administração de opióides a longo prazo, pode ter que se considerar a rotação de um fármaco opióide, em termos de via de administração, mas também alteração da própria substância ativa por várias razões: dor mal controlada, tolerância ao opióide, com hiperalgesia (sendo necessárias doses sucessivamente superiores para o controlo da dor), efeitos adversos não tolerados, alteração da situação clínica do doente (paciente terminal, alterações gastrointestinais, febre, comprometimento renal, hepático, cardíaco), interações medicamentosas problemáticas. De forma a evitar situações de hiperalgesia, o tratamento deve ser reduzido ao menor tempo possível assim como a dose deve ser a menor que consiga controlar a dor [25, 27].

Razões de conversão entre os opióides

A conversão da dose para uma dose equianalgésica pode ser feita com o recurso a calculadoras de conversão de dose online, como a EviQ [28], ou com recurso a literatura publicada, o que tem em conta a diferença entre as potências e os aspetos farmacocinéticos entre os dois fármacos [25]. No entanto, a maioria da informação disponível na literatura publicada tem em conta aspetos farmacocinéticos do fármaco e a potência do mesmo, ou seja, afinidade e ligação ao recetor, mas não tem em consideração fatores associados ao paciente, como sexo, idade, etnia, comprometimento hepático, renal, cardíaco e a sua situação clínica [26]. Na maior parte das tabelas de conversão disponíveis é utilizado um denominador comum na conversão de opióides designado de MEDD, dose diária equivalente de morfina oral, que faz com que se converta a dose do fármaco opióide prescrito administrado nas últimas 24 horas para a dose equivalente de morfina oral e só depois desta conversão é que se passa para a dose equivalente do novo fármaco opióide. Nesta última conversão deve ser tida em conta uma redução de 25 a 50% do fármaco para minimização de reações adversas, sendo depois a dose posteriormente titulada até à dose desejada, sem causar efeitos adversos [26, 29, 30, 31]. É de extrema importância a titulação da dose, uma vez que todos os opióides dependendo da dose e das próprias características do paciente podem conduzir a efeitos adversos mais ou menos severos [29].

Na **tabela 3** apresento os fatores para converter a dose das últimas 24 horas de morfina, buprenorfina e fentanilo nas respectivas doses equivalentes de morfina oral e de seguida, na **tabela 4**, os fatores para converter a dose de morfina oral em 24 horas nos fármacos mencionados [30, 31, 32].

Tabela 3 - Fatores de conversão para dose equianalgésica de morfina oral, a partir da dose do fármaco opióide em curso.

Opióide em curso	Fator de conversão para morfina oral
Morfina oral (em mg)	x 1
Morfina IV (em mg)	x 2,5
Buprenorfina STD (em mcg/h)	x 2,5
Fentanilo IV (em mg)	x 250
Fentanilo STD (em mcg/h)	x 3,6

Tabela 4 - Fatores de conversão para dose equianalgésica do fármaco opióide final, a partir da dose de morfina oral.

Opióide final	Fator de conversão para o opióide final
Morfina oral (em mg)	x 1
Morfina IV (em mg)	x 0,4
Buprenorfina STD (em mcg/h)	x 0,4
Fentanilo IV (em mg)	x 0,004
Fentanilo STD (em mcg/h)	x 0,277

Conclusão

A necessidade de rotação entre fármacos opióides é uma situação recorrente, dada a elevada utilização destes fármacos em contexto hospitalar. É importante o farmacêutico estar ciente dos cuidados que se deve ter não só na prescrição de fármacos opióides, mas também na sua rotação, tendo sempre em conta a situação clínica do paciente.

Atividade 2: Terapêutica antiemética na quimioterapia

Contextualização

Uma vez que existem variados fármacos antieméticos utilizados na prevenção e tratamento de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia (NVIQ), procurei saber inicialmente quais os fatores de risco para a ocorrência destas náuseas e vômitos. De seguida, compreender de que modo as diferentes classes de antieméticos atuam para a prevenção e tratamento destas situações.

Fatores de risco para NVIQ

Os tratamentos sistémicos para o cancro frequentemente apresentam como efeito secundário náuseas e vômitos, sintomas que condicionam bastante a qualidade de vida dos pacientes [33, 34]. A

severidade das NVIQ está relacionada com alguns fatores de risco, como o género feminino, a idade jovem (<60 anos), o consumo de álcool, a existência de história de enjoo do movimento, o número de horas de sono na noite anterior ao tratamento (<7 horas), o potencial emético do fármaco em questão e tratar-se do primeiro ciclo de quimioterapia [33, 34, 35, 36]. O episódio de emese pode ser classificado como agudo ou tardio, o que lhe confere abordagens diferentes. A emese aguda ocorre durante as 24 horas subsequentes ao tratamento quimioterápico e atinge o pico máximo nas primeiras 5-6 horas. A emese tardia dá-se depois das 24 horas seguintes à quimioterapia e pode ir até aos 5-6 dias após o tratamento [34, 35, 36].

De acordo com o potencial de provocar emese aguda, na ausência de tratamento antiemético, os fármacos quimioterápicos intravenosos encontram-se divididos em quatro grupos: risco elevado quando >90% dos pacientes experienciam emese aguda; risco moderado quando 30 a 90% dos pacientes; risco baixo quando 10 a 30%; e risco mínimo quando <10% dos pacientes experienciam emese aguda [34, 35, 37]. Os fármacos quimioterápicos orais encontram-se divididos em dois grupos: risco moderado a elevado quando o risco de emese é >30% e risco baixo a mínimo quando é <30% [34, 36]. No caso de regimes quimioterápicos com mais do que um fármaco, o risco emético considerado é sempre o do fármaco com o maior potencial emético da combinação, tendo em consideração a contribuição relativa dos outros fármacos envolvidos [34]. No **anexo 1** apresento todos os fármacos quimioterápicos de administração intravenosa e oral, aprovados pelo Infarmed, categorizados de acordo com o seu potencial emético, segundo a classificação das orientações publicadas pela *National Comprehensive Cancer Network* de 2023 [34].

Classes de antieméticos disponíveis para NVIQ

Os antieméticos utilizados para a prevenção de NVIQ aprovados pelo Infarmed distribuem-se por quatro três classes de fármacos: antagonistas 5-HT₃ (ondansetrom, palonossetrom e granisetrom), antagonistas NK-1 (aprepitant, fosaprepitant e rolapitant) e corticósteroides (dexametasona). Para além destas, ainda são utilizados também como antiméticos a metoclopramida e duas combinações fixas de um antagonista 5-HT₃ com um antagonista NK-1 (netupitant-palonossetrom e fosnetupitant-palonossetrom). O centro do vómito é constituído por várias áreas neuronais, entre elas as vias aferentes vagais abdominais, localizadas no intestino, e a zona de gatilho quimiorrecetora na área postrema. Na fase terminal das vias aferentes vagais abdominais, encontram-se recetores 5-HT₃, NK-1, entre outros, e na área de gatilho quimiorrecetora estão presentes recetores D₂ e também recetores 5-HT₃ e NK-1 [35].

Os antagonistas 5-HT₃, denominados “setrons”, são uma família de compostos análogos quimicamente que se ligam competitivamente aos recetores 5-HT₃ presentes no nervo aferente vagal do intestino e na zona de gatilho quimiorrecetora do tronco cerebral. Estes recetores são os únicos recetores controlados por canais iónicos dentro da família de recetores da serotonina, sendo que os restantes são acoplados à proteína G. A DCI -setrom é unicamente para estes antagonistas da serotonina dos recetores 5-HT₃ [33, 38]. A quimioterapia desencadeia um excesso de libertação de serotonina a nível das células enterocromafins (ou Kulchitsky) do trato gastrointestinal, em resultado da ação oxidativa dos radicais livres pela atividade dos fármacos quimioterápicos [33]. Este excesso de serotonina no intestino leva às náuseas e vómitos, uma vez que a serotonina tem o papel de regular a digestão, ligando-se a proteínas que auxiliam o

movimento de diversas moléculas a nível intestinal. Assim, estes fármacos vão ligar-se competitivamente aos recetores 5-HT₃, neutralizando a ação do excesso de serotonina nos mesmos [38]. Os setrons de primeira geração, ondansetrom e o granisetrom, são eficazes em episódios de emese aguda, devido às suas semividas reduzidas. Já o palonosetrom, setrom de segunda geração, é ainda eficaz na emese tardia, dado possuir maior tempo de semivida, melhor biodisponibilidade e afinidade 100 vezes superior para o recetor [33, 37, 38]. Os antagonistas 5-HT₃ apresentam como reações adversas mais comuns: dor de cabeça, mal-estar, obstipação e elevação das enzimas hepáticas [33, 36, 37].

Os antagonistas NK-1, onde se encontram o fosaprepitant, o netupitant e o rolapitant, apresentam como DCI o sufixo -pitant. Ligam-se aos recetores NK-1, recetores acoplados à proteína G, a nível central na área postrema e a nível periférico pelas vias aferentes vagais abdominais. A quimioterapia conduz à libertação de substância P, um neurotransmissor excitatório que tem um papel regulador da perceção da dor e intervém na estimulação do centro do vômito pelas vias periféricas e centrais [35, 39]. Deste modo, o bloqueio destes recetores por esta classe de fármacos antagonistas vai impedir a estimulação dos mesmos. Os efeitos adversos mais comuns desta classe de antieméticos passam por dor de cabeça, fadiga, anorexia, diarreia e elevação das enzimas hepáticas [33, 35].

Dentro dos corticosteroides, a dexametasona é igualmente muito utilizada em regimes antieméticos, na prevenção e tratamento de emese aguda e tardia. O seu mecanismo de ação na prevenção da emese e do vômito prende-se com o facto de potenciar o efeito dos outros antieméticos, tanto dos antagonistas 5-HT₃ como dos antagonistas NK-1 [34, 37]. No caso de o tratamento quimioterápico já possuir um corticosteroide pode não ser necessário adicionar mais nenhum à terapêutica antiemética [35]. Alguns dos efeitos adversos relacionados com este fármaco são dispepsia, insónia, agitação, aumento do apetite, acne e aumento dos níveis séricos de glucose, sendo que se verificam principalmente num uso prolongado [34, 37].

A metoclopramida é também uma opção de antiemético em situações de tratamentos quimioterápicos, principalmente na emese tardia. O seu efeito antiemético passa pelo antagonismo dos recetores de D₂ e 5-HT₃ na zona de gatilho quimiorrecetora e pelo agonismo dos recetores 5-HT₄ [40]. Em consequência da sua atividade antidopaminérgica, este fármaco apresenta algumas reações adversas como sonolência, discinesia, acatisia e distonia [33, 40].

Nas tabelas abaixo (**tabela 5** e **tabela 6**) apresento os antieméticos utilizados em cada situação, tendo em conta o potencial emético do fármaco ou combinação de fármacos presentes no tratamento quimioterápico intravenoso ou oral, respetivamente, indicando a sua administração em regime de pré-quimioterapia ou pós quimioterapia [34, 41].

Tabela 5 - Antieméticos utilizados nos diferentes regimes de quimioterapia de administração intravenosa de acordo com o seu potencial emético.

Potencial emético	Pré-quimioterapia	Pós-quimioterapia
<u>Alto</u>	Dexametasona + 1 Antagonista 5-HT3 + 1 Antagonista NK-1	Dexametasona + Metoclopramida (se necessário)
	Netupitant+Palonosetron	Sem regime pós-quimioterapia
<u>Moderado</u>	Dexametasona + 1 Antagonista 5-HT3	Dexametasona + Metoclopramida (se necessário)
<u>Baixo</u>	Dexametasona ou Ondansetrom ou Metoclopramida	Dexametasona ou Metoclopramida
<u>Mínimo</u>	Sem rotina profilática antiemética	Sem rotina antiemética ou Metoclopramida (se necessário)

Tabela 6 - Antieméticos utilizados nos diferentes regimes de quimioterapia de administração oral de acordo com o seu potencial emético.

Potencial emético	Pré-quimioterapia	Pós-quimioterapia
<u>Alto a moderado</u>	1 Antagonista 5-HT3	Dexametasona + Metoclopramida (se necessário)
<u>Baixo a mínimo</u>	1 Antagonista 5-HT3 ou Metoclopramida	Dexametasona ou Metoclopramida

Conclusão

Ao longo dos últimos anos têm sido feitos vários desenvolvimentos a nível da terapêutica antiemética para tratamentos quimioterápicos no sentido de melhorar a qualidade de vida dos pacientes sujeitos a estes tratamentos agressivos. Assim, com base nesse conhecimento e implementando os esquemas posológicos corretos é possível melhorar as NVIQ.

Atividade 3: Uso *off-label* do denosumab numa situação clínica de quisto ósseo aneurismático

Contextualização

No seguimento de um pedido à comissão de ética, no sentido de ser permitida a utilização do denosumab num contexto *off-label* de quisto ósseo aneurismático, decidi pesquisar acerca da patologia e do mecanismo de ação do anticorpo monoclonal. Desta forma, tentei perceber qual o benefício terapêutico que este uso *off-label* traria ao paciente.

Apresentação do caso

Surgiu um pedido à comissão de ética do hospital CUF Porto para uma AUE, a utilização do anticorpo monoclonal denosumab num paciente com quisto ósseo aneurismático. Foi uma situação analisada e o pedido aceite, tendo o doente iniciado o tratamento com este medicamento.

Indicação terapêutica e mecanismo de ação do denosumab

O denosumab consiste num anticorpo IgG2 monoclonal humano, extraído de uma linha celular de mamíferos, especificamente células do ovário de hamster chinês, por ADN recombinante. Encontra-se aprovado para o tratamento do tumor de células gigantes do osso irresecável ou quando a ressecção cirúrgica é de risco, em pacientes adultos e adolescentes com maturidade esquelética, e para a prevenção de acontecimentos ósseos em pacientes adultos com doenças malignas avançadas do osso [42].

O seu mecanismo de ação passa pela ligação de elevada especificidade e afinidade ao RANKL. Esta proteína pode existir na forma solúvel ou transmembranar, sendo responsável pela formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, células que tratam da reabsorção óssea. Deste modo, a ligação do anticorpo monoclonal ao RANKL impede a interação RANKL/RANK, o que leva a uma diminuição do número de osteoclastos e consequentemente a uma menor atividade de reabsorção óssea [42]. O denosumab mimetiza a ação da osteoprotegerina (OPG), proteína solúvel produzida pelos osteoblastos que se liga também ao RANKL no sentido de garantir a homeostasia do processo de remodelação óssea. Muitas das doenças ósseas são iniciadas por um desequilíbrio entre RANKL/RANK/OPG [43]. A **figura 2**, representada ao lado, esquematiza o mecanismo de ação acabado de descrever.

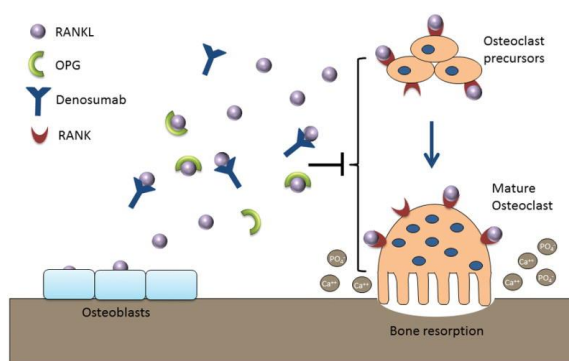


Figura 2 - Processo de remodelação óssea e respetiva atividade do denosumab, retirada de [43].

Fisiopatologia do quisto ósseo aneurismático

Os quistos ósseos aneurismáticos são neoplasias esqueléticas benignas que podem afetar qualquer osso, sendo mais comuns nas metáfises dos ossos longos e na coluna vertebral [44]. O seu surgimento é frequente na infância e no início da adolescência, estando associado a dor e inflamação no local da lesão e maior propensão para fratura, ao longo de semanas e meses [45, 46]. Consistem em espaços líticos, cheios de sangue, com fibroblastos, células gigantes osteoclásticas e tecido ósseo reativo, separados por septos

fibrosos e circundados por osteoblastos [46]. A maioria destes quistos são tumores primários, muitos associados a rearranjos cromossômicos, essencialmente no gene USP6, sendo assim lesões verdadeiramente neoplásicas. Também podem ser tumores secundários a outro tumor primário, como um tumor ósseo das células gigantes, displasia fibrosa, osteblastoma, osteossarcoma e condroblastoma [45]. Através do rearranjo cromossômico no gene USP6, presente em 75% dos casos destes quistos, descobriu-se que esta alteração genética estava associada a um aumento da produção da proteína USP6, codificada pelo gene referido, que, por sua vez, leva à formação de MMPs, como MMP-9 e MMP-10. Assim, verificou-se uma diminuição da atividade osteoblástica e simultaneamente uma maior libertação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) que contribuiu para uma crescente vascularização dos tecidos [44]. Em termos histopatológicos, verificou-se um aumento da expressão de RANK e de RANKL nos tecidos pertencentes a estes quistos ósseos aneurismáticos, nomeadamente em células gigantes osteoclásticas e em fibroblastos [45].

Papel do denosumab no quisto ósseo aneurismático

Dada a expressão de RANKL nas células do quisto ósseo aneurismático, o denosumab parece ter um papel promissor no seu tratamento. Devido ao seu mecanismo de ação, este anticorpo monoclonal pode impedir a atividade de reabsorção óssea exagerada que se verifica nestas lesões benignas [45, 46].

Apesar de ainda não haver um esquema posológico aprovado com o denosumab no tratamento desta patologia, já há registo de alguns casos que fizeram uso do mesmo de forma *off-label*. Em alguns casos apenas foi utilizado o denosumab como tratamento e noutros houve uma junção de métodos, nomeadamente, curetagem e enxerto ósseo, embolização arterial, injeções de doxiciclina, um antibiótico com efeito inibidor de MMPs, ou de polidocanol, um agente fibrogénico e trombogénico [44]. Verificou-se na maioria uma melhoria da dor associada, recalcificação, remineralização, reconstituição cortical e regressão da lesão, possibilitando assim a ressecção cirúrgica. Portanto, a utilização do denosumab no quisto ósseo aneurismático demonstrou trazer benefício clínico e radiológico [44, 45, 46].

Conclusão

Apesar do denosumab não estar aprovado para o tratamento do quisto ósseo aneurismático, tem demonstrado um grande efeito benéfico nesta patologia, tanto na redução da dor como na remissão da lesão óssea. São necessários mais estudos no sentido de compreender qual o regime posológico ideal, tempo de tratamento e quais os resultados que se verificam a longo prazo. Para além disto, dado tratar-se de uma patologia que afeta maioritariamente jovens também se torna relevante perceber qual o impacto que este tratamento com um anticorpo monoclonal terá numa estrutura óssea ainda não totalmente desenvolvida.

PARTE 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1: Palmitoiletanolamida, a molécula, os seus alvos moleculares e aplicações terapêuticas

Contextualização

Na farmácia 5 de Outubro, quando iniciei o meu estágio, tinha começado a ser aconselhado aos utentes um novo suplemento alimentar, a palmitoiletanolamida (PEA). Nunca tinha ouvido falar acerca do mesmo, assim como na farmácia também tinha sido uma descoberta recente. Por isso, senti necessidade e curiosidade em pesquisar acerca da PEA, conhecer as suas aplicações e benefícios para poder ajudar com um melhor aconselhamento. Desta forma, e dada a sua presença recente na farmácia, aproveitei a pesquisa para dar uma formação interna acerca deste novo suplemento assim como para realizar um panfleto informativo para a população, dada a variada gama de aplicações fisiológicas que apresenta, podendo ser aconselhada em diversas situações, nomeadamente, doenças inflamatórias crónicas, como osteoartrite, dermatite atópica, asma alérgica, e doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer, esclerose múltipla.

Suplementos alimentares e nutracêuticos

Com as alterações de estilo de vida que têm acontecido nos últimos tempos, com vidas cada vez mais agitadas, menor realização de atividade física, alteração dos regimes alimentares, maior dependência de medicamentos, maior exposição a poluentes tanto ambientais como industriais, têm surgido mais patologias crónicas cardiovasculares, inflamatórias, intestinais e osteoarticulares [47].

Deste modo, existe atualmente um número crescente de pessoas a optar por suplementação alimentar, no sentido de colmatar défices de vitaminas, nutrientes e minerais. Não são substitutos de um estilo de vida saudável nem de uma alimentação variada e equilibrada, apenas ajudam a suprimir algumas necessidades nutricionais para um melhor bem-estar geral. Os suplementos alimentares são caracterizados pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) como *“géneros alimentícios que se destinam a complementar ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, comercializadas em forma doseada e que se destinam a ser tomados em unidades de medida de quantidade reduzida”* [48]. Não apresentam propriedades preventivas ou de cura de nenhuma patologia, apenas se destinam à otimização de alguma função fisiológica. A restauração, correção ou modificação de uma função fisiológica cabe ao medicamento e não ao suplemento alimentar [49]. Já os nutracêuticos, para além de complementarem a dieta nutricional, tal como os suplementos alimentares, também auxiliam na prevenção e no tratamento de patologias. Foi uma denominação que surgiu em 1989 pelo Dr. Stephen L. DeFelice, através da junção da palavra nutrição com farmacêutico [50]. DeFelice definiu um nutracêutico, em 2011, como *“um alimento ou parte de um alimento, como um suplemento dietético, que tem um benefício médico ou de saúde, incluindo a prevenção e o tratamento de doenças”*. Não existe ainda uma definição oficial para estes produtos designados nutracêuticos nem apresentam uma regulamentação própria por nenhuma entidade de saúde, sendo que se

diferenciam em alguns aspetos dos suplementos alimentares. Deve ser executada uma legislação para estes produtos, de modo a existir uma definição para os mesmos e garantir a sua segurança, qualidade e eficácia [51].

PEA, a molécula

A palmitoiletanolamida trata-se de uma amida de um ácido gordo endógeno identificada pela primeira vez, em 1957, na gema do ovo de galinha, em lecitina de soja e em farinha de amendoim. Mais tarde, em 1965, foi identificada em tecidos de mamíferos [52]. É um composto da família das N-aciletanolaminas (NAEs), onde também se insere a anandamida (AEA) e a oleoiletanolamida (OEA) [52, 53]. Nos mamíferos, é produzida endogenamente na bicamada fosfolipídica, em resposta a uma lesão ou processo inflamatório, tendo sido verificado um aumento de 25x dos níveis de PEA em áreas danificadas do cérebro de ratos, durante isquemia cerebral aguda [47, 54, 55]. Pode ser encontrada em vários órgãos, tecidos e células, como cérebro, coração, fígado, pele, músculos, trato gastrointestinal, tecido ocular e sangue. Para além disto, a PEA também está presente no líquido amniótico e na veia e artéria umbilicais, responsáveis pela nutrição do feto [53, 54]. É igualmente encontrada em alguns alimentos, tais como lecitina de soja, gema de ovo, farinha de amendoim, café torrado, feijão-frade, tomates, ervilhas, maçãs, lentilhas, batatas e leite humano e de vaca, podendo assim ser obtida através da alimentação [52, 54, 56]. A sua estrutura química encontra-se representada na **figura 3**, sendo o seu nome químico N-(2-hidroxietil) hexadecamida [52].

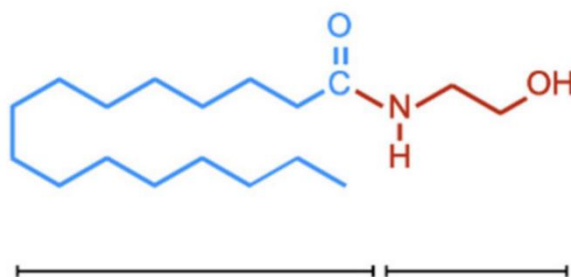


Figura 3 - Estrutura química da PEA, retirada de [52].

A biossíntese da PEA dá-se através da hidrólise de um precursor fosfolipídico de membrana, N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE) ou N-palmitoil-fosfatidiletanolamina (NPPE), pela ação seletiva da N-acil-fosfatidiletanolamina-fosfolipase-D (NAPE-PLD). Já a sua degradação em ácido palmítico e etanolamina ocorre pela atividade de duas enzimas hidrolíticas: a amida hidrolase de ácidos gordos (FAAH) e a amidase ácida de N-aciletanolamina (NAAA), respetivamente [52, 54, 56]. Os metabolitos originados são reaproveitados para a síntese de fosfolípidos de membrana [54]. A **figura 4** apresentada contém a representação esquemática das vias de biossíntese e degradação da molécula acima descritas.

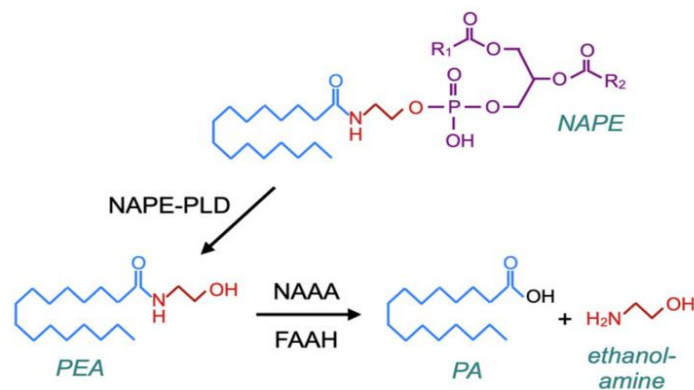


Figura 4 – Representação esquemática das vias de biossíntese e degradação da PEA, adaptada de [52].

Tendo em conta a farmacocinética da molécula, após a absorção, a PEA é rapidamente metabolizada e excretada, sendo que se atingem os valores basais no plasma humano ao fim de cerca de duas horas após a ingestão [47]. O seu metabolismo ocorre pelas duas enzimas mencionadas acima, FAAH e NAAA, presentes a nível do intestino e do fígado, e a sua excreção parece ser predominantemente renal [52]. Já a distribuição tecidual da PEA é extensa, atingindo-se um elevado volume de distribuição, levando a acumulação a nível do coração e do cérebro, dada a sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica [52, 57]. No cérebro, acumula-se preferencialmente no hipotálamo e na hipófise, sendo ainda detetada a sua presença no cerebelo, córtex cerebral, substância branca e tronco cerebral. Num estudo efetuado em ratos Wistar machos, com 100 mg/kg de PEA em suspensão de óleo de milho, obteve-se uma biodisponibilidade reduzida, 1%, mas um volume de distribuição superior ao volume plasmático. Portanto, o estudo permite concluir que após a administração oral de PEA, a molécula maioritariamente sai do sangue e passa para os tecidos [57].

A PEA consiste numa molécula altamente lipofílica, pouco solúvel em água, o que condiciona bastante a sua biodisponibilidade e consequentemente o desenvolvimento de suplementos alimentares. O baixo grau de dissolução da molécula e o lúmen aquoso gastrointestinal dificultam a absorção da PEA. Dadas estas dificuldades farmacocinéticas da molécula, a indústria tem tentado implementar algumas técnicas no desenvolvimento de suplementos, no sentido de contornar estas limitações. Assim, através da trituração mecânica têm-se conseguido suplementos com PEA na forma micronizada (2 - 10 micra) e ultramicronizada (0,8 – 6 micra), obtendo-se moléculas mais reduzidas, o que favorece a dissolução e a absorção, uma vez que aumenta a área superficial, diminui o ângulo de contacto com a água e reduz a tensão superficial entre as partículas [47, 52, 54, 57]. Outra técnica utilizada no sentido de melhorar o perfil de absorção da molécula consiste em PEA na forma emulsionada, portanto sistemas de dispersão em água, constituídos por solventes, surfactantes e lípidos polares, no sentido de evitar a formação de aglomerados de partículas lipofílicas [47, 57]. Alguns estudos realizados até então em animais e humanos demonstraram que as formas micronizadas e ultra-micronizadas de PEA apresentam uma maior absorção e maior ação terapêutica, em comparação com PEA na sua forma 'normal'. A forma micronizada levou a um aumento de seis vezes dos níveis plasmáticos da molécula, duas horas após a administração oral, em cães de raça beagle. Já em humanos, o aumento dos níveis plasmáticos foi duas vezes superior, igualmente após duas horas da administração oral. Quanto à forma emulsionada de PEA, obtida pela tecnologia *LipiSperse*, os níveis plasmáticos da molécula aumentaram 1,75 vezes num estudo efetuado em humanos saudáveis [57].

De acordo com os estudos já efetuados com PEA percebe-se que se trata de uma molécula bem tolerada com baixa incidência de efeitos adversos [53]. Estudos efetuados em 1500 humanos, doentes e saudáveis, com doses diárias de PEA entre 300 e 1200 mg não revelaram a ocorrência de efeitos adversos. Isto pode dever-se ao facto de se tratar de uma molécula que é naturalmente produzida pelo nosso organismo e obtida de igual forma através de alguns alimentos [57]. Ensaios clínicos com uma duração de tratamento até 49 dias com PEA na dose de 1200 mg por dia nas primeiras 3 semanas e depois 600 mg por dia nas 4 semanas seguintes consideraram a ocorrência de efeitos adversos inferior a 1/200, o que é classificado como incomum. No entanto, os ensaios devem ser efetuados por um período mais longo, tanto em indivíduos doentes como em saudáveis, para que as conclusões relativas a este tópico sejam mais seguras [53, 57]. Foram efetuados vários estudos que visaram averiguar a toxicidade da molécula na sua forma micronizada: pelo teste de Ames concluiu-se que não é uma molécula mutagénica; não apresentou citotoxicidade num estudo *in vitro* realizado em células de mamíferos; através de um estudo de toxicidade oral aguda concluiu-se que o LD50 é > 2000 mg/kg de peso corporal; um estudo de toxicidade oral tanto em 14 dias como em 90 dias demonstrou que o NOEL é > 1000 mg/kg de peso corporal, por dia. Também se verificou noutro estudo que a administração de PEA micronizada (PEA-m) não interfere com o peso corporal. Avaliou-se igualmente a embriotoxicidade num estudo com ratos fêmea grávidos com PEA na dose de 50 mg/kg de peso corporal, durante 12 dias, não se tendo verificado qualquer efeito embriotóxico ou teratogénico. Deste modo, pelos estudos efetuados até ao presente pode afirmar-se que a PEA consiste numa molécula segura, sem potencial mutagénico, citotóxico, embriotóxico e teratogénico, para além de apresentar uma baixa toxicidade oral [58].

Esta molécula foi comercializada pela primeira vez na década de 1960 para a profilaxia de uma gripe e de um resfriado comum. A sua utilização suscitou curiosidade, tendo começado a ser investigada na década de 1970, sendo que a sua eficácia ficou comprovada com a melhoria dos sintomas da gripe. Estudos da época demonstraram que a ação da PEA na profilaxia da gripe era conseguida por um reforço da imunidade inata do organismo [47].

Atualmente, são atribuídas a esta molécula algumas atividades fisiológicas, nomeadamente atividade analgésica e anti-inflamatória com regulação favorável em quadros alérgicos, em infeções, na saúde intestinal, articular e mental, como em doenças neurodegenerativas. Uma vez que a PEA é uma molécula produzida endogenamente em resposta a uma lesão ou inflamação, no caso de inflamações crónicas, os seus níveis tendem a diminuir, daí a importância da administração exógena de PEA nestas situações. Apesar da inflamação ser uma resposta protetora face a uma lesão, num contexto crónico conduz a efeitos prejudiciais [47, 59].

Alvos moleculares da PEA

A PEA apresenta como um dos seus alvos moleculares diretos o PPAR- α , recetor pertencente à família dos recetores ativados por proliferadores de peroxissoma [58]. Este recetor está presente em vários tecidos e órgãos, como coração, intestino, fígado, rim, tecido adiposo, mas também em células do sistema imunológico, nomeadamente macrófagos. É ainda encontrado no SNC, concretamente nos neurónios,

astrócitos e células da microglia. Deste modo, os ligandos endógenos deste recetor, como são a PEA e a OEA, apresentam atividades fisiológicas relevantes na modulação do SNC, influenciando a neurogénese, a neuroinflamação e a neurotransmissão [60]. Sendo o PPAR- α um recetor regulador da transcrição génica, a sua ativação leva à transcrição de variados genes implicados em diferentes processos fisiológicos [57]. As proteínas codificadas podem prender-se com o metabolismo e transporte de ácidos gordos, mediadores pró-inflamatórios, proteínas envolvidas no stress oxidativo, entre outros processos [52]. Apresenta uma regulação negativa em relação ao NF- κ B, levando à inibição da expressão de genes pró-inflamatórios, como IL-1, IL-6 e TNF- α , e das proteínas STAT, impedindo a transdução dos sinais das interleucinas libertadas pelas células do sistema imunológico [59, 60]. Inibe a expressão da cicloxigenase-2 (COX-2) e de proteínas de adesão celular vascular, como VCAM-1. Apresenta um papel modulador na transmissão glutamatérgica e um papel neuromodulador pela expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), proteína responsável pelo crescimento e sobrevivência neuronal. Para além destes mecanismos, a ativação do PPAR- α também conduz ao aumento da síntese de neuroesteróides, como é a alopregnanolona e a pregnanolona, responsáveis por alterar a excitabilidade neuronal [60]. A ativação do PPAR- α leva ainda à ativação dos canais TRPV1 e ao aumento da expressão dos recetores CB2 [54].

A PEA também se liga de forma direta ao recetor GPR55, mesmo em baixas concentrações da molécula, ao nível do SNC, do trato gastrointestinal, da medula óssea e de células do sistema imunológico, como plaquetas, linfócitos e neutrófilos [56, 61]. Trata-se de um recetor pertencente à família dos recetores órfãos acoplados à proteína G com baixa homologia com os recetores canabinóides CB1 e CB2, 13,5% com o recetor CB1 e 14,4% com o recetor CB2 [62]. Apresenta como ligandos endógenos o composto psicoativo da *Cannabis sativa*, tetrahydrocannabinol, compostos endocanabinóides, como AEA e 2- araquidonoilglicerol (2-AG), assim como NAEs não canabinóides, como é o caso da PEA [56, 61]. Estudos têm sido feitos no sentido de perceber melhor a interação deste recetor com os recetores CB1 e CB2, eventualmente se não se poderá tratar de um terceiro recetor canabinóide. Sabe-se que a ativação deste recetor leva ao aumento de cálcio intracelular, pela via da fosfolipase C, e a uma maior indução de reguladores transcricionais, como é o NF- κ B. No entanto, o papel deste recetor ainda não se encontra totalmente elucidado. Com a administração de PEA verificou-se uma maior expressão de recetores GPR55 comparativamente com recetores CB2, estando estes envolvidos numa maior ativação e recrutamento de neutrófilos, assim como numa maior regulação das células do sistema imunológico. Assim, com o estudo efetuado concluiu-se que ocorre uma interação entre os recetores GPR55 e CB2, levando a melhorias na quimiotaxia de neutrófilos, à inibição da desgranulação dos mastócitos e à inibição de espécies reativas de oxigénio (ROS) [62]. A coexpressão de recetores CB2 e GPR55 na mesma célula leva à diminuição da sinalização dos recetores CB2, já a coexpressão de recetores CB1 e GPR55 leva à diminuição da sinalização GPR55 [61]. Para além destes efeitos, a presença do recetor GPR55 a nível dos mastócitos leva à inibição da angiogénese e da libertação do fator de crescimento nervoso (NGF); a presença em monócitos e células NK conduz ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, citotoxicidade celular e diminuição da endocitose mediada por monócitos [62].

Para além da atuação direta da PEA nos recetores PPAR- α e GPR55, esta acaba por ter um papel indireto nos recetores canabinóides, como são CB1 e CB2, uma vez que se trata de uma molécula pertencente à família das NAEs não endocanabinóides. O que acontece é que a AEA, um composto endocanabinóide, apresenta como enzima hidrolítica responsável pela sua degradação a mesma da PEA, a FAAH. Assim, por um mecanismo competitivo do substrato para a enzima, dá-se uma menor degradação de AEA, ficando assim mais ligando disponível para a ativação dos recetores CB1 e CB2 [47, 52, 54]. Para além desta atividade inibitória da enzima, a PEA também apresenta a capacidade de estimular a enzima responsável pela biossíntese do endocanabinóide 2-AG, a diacilglicerol lípase (DAGL), aumentando assim os seus níveis séricos. Estes mecanismos são conhecidos por efeito entourage, sendo que a PEA privilegia da sinalização canabinóide sem a presença dos efeitos adversos associados à classe de endocanabinóides sintéticos [47, 54]. De realçar, no entanto, que esta elevação dos níveis plasmáticos de AEA se verificou de forma mais acentuada em modelos de camundongos, comparativamente com humanos e cães [52]. Os recetores CB1, acoplados à proteína G, são predominantemente expressos em terminais pré-sinápticos, enquanto que os recetores CB2, igualmente acoplados à proteína G, podem ser encontrados em várias células do sistema imunológico, como mastócitos e macrófagos, e também em vários tecidos, como trato gastrointestinal, pele e baço. No cérebro são encontrados em número reduzido, essencialmente em células da microglia ativadas e em astrócitos. A sua atividade passa pela inibição da enzima adenilato ciclase, verificando-se uma diminuição dos níveis de cAMP, com abertura dos canais de potássio. Para além disso, também são responsáveis por estimular a atividade da MAPK, via de sinalização envolvida em processos de expressão génica, diferenciação celular e apoptose [56]. Os recetores CB1, dada a sua localização pré-sináptica, levam a uma inibição pós-sináptica, na medida em que impedem a libertação dos neurotransmissores na fenda sináptica. Os recetores CB2 estão principalmente envolvidos em funções imunomoduladoras como proliferação, migração, ativação e apoptose de leucócitos, assim como produção de citocinas. A ativação destes recetores CB2 diminui a produção das citocinas pró-inflamatórias [61]. Ambos os recetores, CB1 e CB2, apresentam uma ação reguladora das respostas inflamatórias e nociceptivas, reduzindo a estimulação das vias nociceptivas da dor [56].

A elevação dos níveis séricos de AEA e 2-AG também vai levar a uma atuação noutros recetores, como são os canais TRPV1. A ativação dos canais TRPV1 ocorre através do efeito entourage, como explicado acima, e também pela ativação do recetor PPAR- α , levando à ativação destes recetores. Estes canais TRPV1, também conhecidos por recetores de capsaicina, tratam-se de canais iónicos não seletivos, permeáveis a catiões mono e divalentes, presentes nos neurónios, mastócitos, células endoteliais, queratinócitos. São ativados através de uma estimulação física, como baixo pH, elevada temperatura, assim como por substâncias endógenas e exógenas, endocanabinóides como AEA e 2-AG, capsaicina, mediadores inflamatórios como prostaglandinas, e produtos resultantes de lesão celular como ATP e adenosina [52, 56, 59]. A ativação dos canais TRPV1 conduz a um aumento dos níveis intracelulares de cálcio que vai levar a uma despolarização da membrana, com abertura dos canais de sódio dependentes de voltagem, criando um potencial de ação. A desfosforilação deste recetor é essencial para a sua ativação, responsável pela transmissão de inflamação e dor. A dessensibilização deste recetor, conseguida pela capsaicina, AEA e 2-AG, conduz a efeitos anti-

nociceptivos e anti-inflamatórios. A PEA, pelo efeito entourage, consegue potenciar este efeito de dessensibilização dos recetores TRPV1 [56, 59].

Por último, a PEA também interfere com a atividade dos mastócitos. Estas células do sistema imunológico são responsáveis por fazer a ligação entre o meio interno e o meio externo. Na presença de algum fator desregulador, como uma lesão ou estado inflamatório, os mastócitos libertam mediadores pré-formados e recém sintetizados, tais como histamina e leucotrienos. A função da PEA nestas células imunológicas é impedir a sua desgranulação, mecanismo conhecido por antagonismo da lesão local autacóide e, desta forma, evitar a libertação de mediadores inflamatórios, tais como histamina, prostaglandina D2, TNF- α [47, 52, 57]. A inibição da desgranulação destas células também é responsável por inibir a quimiotaxia e a síntese de moléculas, como citocinas pró-inflamatórias. Assim, com a inibição da desgranulação verifica-se uma redução das lesões inflamatórias e uma maior integridade dos tecidos [59].

A **figura 5** resume os vários recetores moleculares da PEA descritos, assim como as vias enzimáticas envolvidas tanto no processo de biossíntese como de degradação. Está explícito também o efeito entourage, verificado pela elevação dos níveis séricos de 2-AG e AEA. De notar apenas que os mastócitos não estão representados na figura, sendo que constituem igualmente um alvo de atuação da PEA.

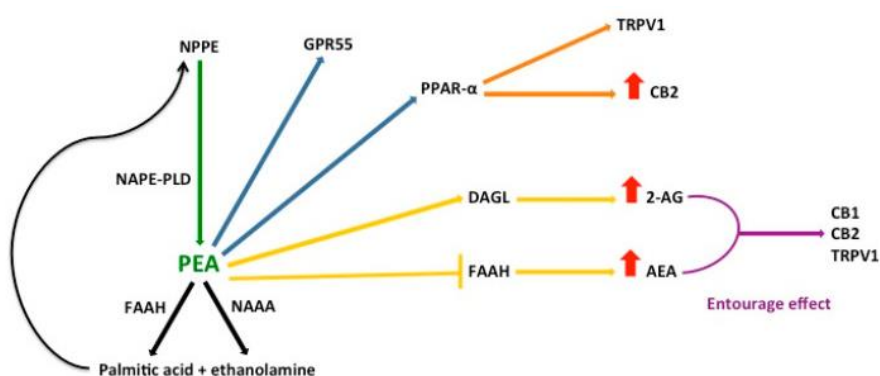


Figura 5 - Recetores e enzimas envolvidas na atuação de PEA, adaptada de [54].

PEA na inflamação

No início de uma infeção é desencadeada uma resposta imune inata que vai levar à inflamação, pela libertação de mediadores pró-inflamatórios e histamina. Também ocorre a libertação de citocinas pelos leucócitos infiltrados nos tecidos que vão levar à vasodilatação, aumento da permeabilidade endotelial e expressão de moléculas de adesão [59].

A atuação direta da PEA nos recetores PPAR- α leva a molécula PEA a apresentar eficácia anti-inflamatória, nomeadamente na redução de edema e na redução da translocação nuclear do NF- κ B. Também a inibição da desgranulação dos mastócitos, seja de forma direta seja pela ativação do PPAR- α tem um papel importante na inflamação. Um estudo efetuado com modelos animais demonstrou que a administração oral de PEA levava a uma redução dos mastócitos desgranulados e a um menor extravasamento de plasma para os tecidos [56].

Estudos realizados em ratos com inflamação da retina em que lhes foi administrado PEA revelaram uma redução da inflamação através da redução de infiltrados inflamatórios, como TNF- α e ICAM-1, diminuição da atividade da enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS), menor translocação de NF-kB [56]. Noutros estudos realizados com modelos de camundongos com edemas induzidos na pata e na orelha verificou-se uma melhoria da inflamação nos camundongos do tipo selvagem, mas não nos camundongos nulos para o PPAR- α . Portanto, esta observação reflete a atividade da molécula a nível do recetor mencionado, o que leva à redução da inflamação [57].

Em várias síndromes de compressão nervosa, como é a síndrome do túnel carpo e a compressão ciática, verifica-se uma inflamação a nível dos nervos, o que vai desencadear uma cascata de reações inflamatórias, com ativação de mastócitos, libertação de citocinas pró-inflamatórias e consequentemente dor. A administração de PEA nestas situações clínicas levou a melhorias do edema e da dor, 600 mg diários são suficientes em algumas neuropatias de compressão, já no caso da síndrome do túnel carpo foi necessária uma dose de 1200 mg por dia para controlo dos sintomas [63].

PEA na dor

Os sinais de dor são desencadeados por determinados mediadores, como lisofosfolípidos e PGE2 por aumento da excitabilidade dos neurónios nociceptivos [59]. A redução da hiperalgesia é conseguida pela ativação do PPAR- α e GPR55 e pela atuação de AEA nos recetores CB1, CB2 e TRPV1, através do efeito entourage. A AEA vai levar à ativação dos recetores CB1 e à dessensibilização dos canais TRPV1 [47, 56]. Verifica-se pela administração de PEA uma redução da ativação de mastócitos, células da microglia e astrócitos e uma menor libertação de mediadores pró-inflamatórios, como TNF- α , COX-2, iNOS e NGF. Em resultado destes mecanismos, a hiperalgesia diminui por diminuição do edema endoneural e preservação do nervo periférico, uma vez que este é estimulado pela desgranulação de mastócitos, que fica reduzida na presença de PEA [47].

Um estudo efetuado com uma suplementação de 600 mg por dia de PEA revelou uma redução do número de crises de enxaqueca, com menor percentagem de ataques graves e com menor intensidade. De facto, numa enxaqueca verifica-se um quadro infamatório com desgranulação de mastócitos e vários fatores inflamatórios que vão conduzir a uma sensibilização dos recetores nervosos para o estímulo da dor. Também ficou demonstrada a eficácia da PEA na redução da dor menstrual, pela regulação negativa dos mastócitos e da COX-2, com consequente redução de PGF2 e PGE2 [47].

Estudos com PEA em pacientes com dor neuropática e pacientes com dor crónica de diferentes etiologias revelaram redução da dor, no primeiro caso com 600 mg diários e no segundo caso com 600 mg duas vezes por dia. Concluiu-se também que o alívio da dor com a toma de PEA é um processo progressivo [56].

PEA nas infeções

Na maioria das infeções verifica-se um aumento de mediadores inflamatórios, pela ativação de fatores de transcrição e desgranulação de mastócitos, podendo instalar-se um estado hiperinflamatório,

descrito como “tempestade de citocinas” e caracterizado por elevada morbidade e mortalidade. Assim, a PEA parece ter um papel importante nestas situações patológicas, na resolução dos quadros sintomáticos de muitas infecções víricas, como é o exemplo da gripe, infecção por *Influenza*, na medida em que leva à redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, principalmente IL-1 β e TNF- α , moléculas de adesão e a uma inibição da desgranulação de mastócitos [47].

Também na COVID-19, infecção por SARS-CoV-2, a PEA parece ter um papel relevante. Trata-se de uma infecção respiratória onde se verifica uma grande libertação de mediadores inflamatórios. A PEA através da sua ação inibitória da desgranulação dos mastócitos parece ter um papel importante na redução da inflamação e fibrose pulmonar, induzidas por mastócitos, decorrentes da infecção por SARS-CoV-2. Também a atuação desta molécula no PPAR- α já abordado leva a melhorias no quadro clínico desta infecção, com a redução de mediadores pró-inflamatórios e com a regulação negativa do NF- κ B. Verifica-se uma redução do stress oxidativo, levando a menos lesões a nível vascular e endotelial, evitando assim uma resposta inflamatória sistémica, e ainda efeitos protetores a nível intestinal, mantendo a barreira íntegra e impedindo infecções a nível sistémico [64]. A **figura 6** representa os mecanismos protetores da PEA nesta patologia, através da ativação do PPAR- α . A regulação negativa do NF- κ B conduz à redução de mediadores inflamatórias, como IL-6, diminuindo a intensidade da tempestade de citocinas verificada na Covid-19, o que confere uma proteção a nível sistémico. A redução do stress oxidativo confere proteção a nível vascular e a nível da barreira intestinal, impedindo lesões e infecções noutros órgãos.

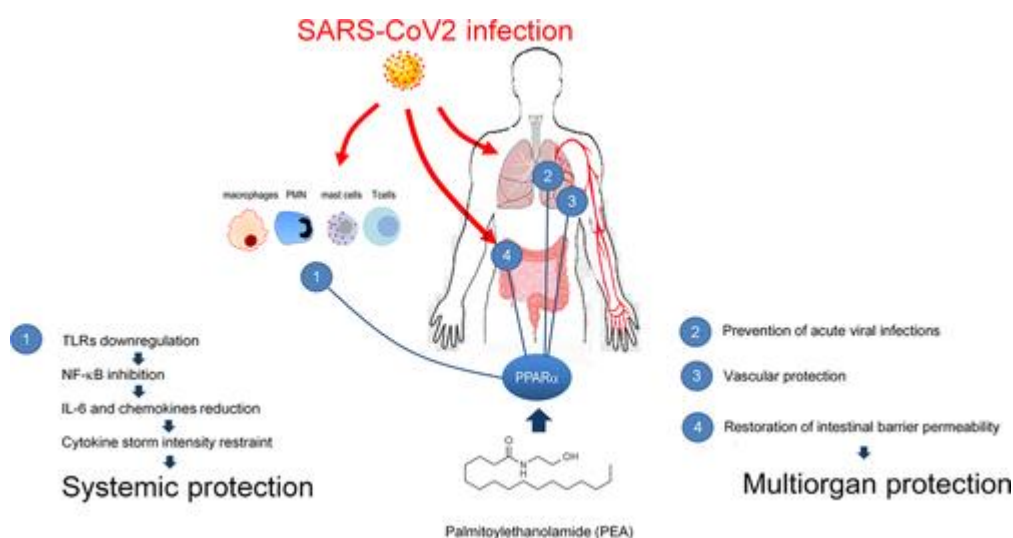


Figura 6 - Mecanismos protetores da PEA na Covid-19, retirada de [64].

Para além da atividade nos macrófagos e mastócitos já abordada anteriormente, a PEA também apresenta atividade nas células da microglia, a nível cerebral, com efeito benéfico na meningite bacteriana. As células da microglia são responsáveis pela defesa do SNC, auxiliando também os neurónios nas suas funções. A molécula PEA vai favorecer a captação de *Escherichia Coli* pelas células da microglia, por fagocitose, através da ligação ao PPAR- α e por um processo de quimiotaxia através da ativação indireta dos recetores CB2. O efeito entourage também responsável pelo aumento dos níveis séricos de AEA e 2-AG vai

levar à estimulação dos recetores CB2 e TRPV1. Deste modo, vai haver uma ativação de vários tipos de células do sistema imunológico, macrófagos, neutrófilos e ainda inibição de fatores de transcrição, NF- κ B e TNF- α . Num estudo efetuado em ratos murinos envelhecidos, a toma profilática de PEA na dose de 0,1 mg/kg demonstrou reduzir a neuroinflamação e aumentar a taxa de sobrevivência, na presença de uma meningite bacteriana sem qualquer antibiótico a ser administrado [47].

PEA nas alergias

Várias patologias alérgicas, como são a dermatite atópica, a rinite alérgica e a asma alérgica, são caracterizadas por um estado inflamatório crónico, com infiltrados de células imunológicas e uma elevada desgranulação de mastócitos, com libertação de histamina, leucotrienos e outros mediadores inflamatórios. [47].

De acordo com um estudo realizado em humanos com eczema atópico, a utilização de um creme contendo PEA na sua composição levou a uma melhoria da sintomatologia, nomeadamente, redução do prurido, eritema e secura [47]. Através de estudos *in vitro* e *in vivo* de dermatite alérgica, com queratinócitos humanos e camundongos, respetivamente, comprovou-se que a PEA tem atividade através da ação nos canais TRPV1, pelo aumento dos valores de AEA, que levam à dessensibilização destes canais, assim como pela inibição da desgranulação de mastócitos. Estudos efetuados em cães com dermatite atópica, tratados com PEA-um, revelaram uma redução do prurido e das lesões cutâneas [56].

PEA na saúde mental

As células neuronais e as células não neuronais, como são os mastócitos, astrócitos e microglia, são responsáveis por garantir a homeostasia do SNC e SNP. Num quadro patológico, estas células ficam hiperativadas, o que leva à desregulação das vias neurodegenerativas e das vias de sinalização da dor, com indução da sensibilização periférica e central. O aumento de mediadores inflamatórios a nível sistémico interfere com o comportamento das células neuronais, levando à instalação de quadros neuroinflamatórios [54].

Assim, neuroinflamação é a base da maioria das patologias neurodegenerativas como é o caso da doença de Alzheimer, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica. A inflamação crónica a nível cerebral, motivada por variados mecanismos, leva a uma destruição irreversível das estruturas neuronais, morte neuronal, com uma perda lenta e progressiva de funções do sistema nervoso [47, 56]. As patologias neurodegenerativas são extremamente associadas à acumulação de proteínas tau e proteínas β -amilóides [60]. Em alguns distúrbios comportamentais, depressão e transtorno do espectro do autismo verifica-se ainda uma desregulação dos níveis séricos de NAEs. Assim, o efeito anti-inflamatório da PEA pode ser útil na atenuação da neuroinflamação e, desta forma, na atenuação da progressão das lesões cerebrais por um mecanismo imunomodulador. Sabe-se que a PEA tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, motivando a migração de células da microglia sem promover a sua ativação. Este acontecimento vai conduzir a um aumento do potencial de defesa do cérebro, com maior resistência para infeções. Outra ação neuroprotetora desta molécula é o facto de inibir a apoptose e a autofagia a nível das

células cerebrais pelas vias bax/bcl2 e Akt/mTOR/p70S6K, promover neurogênese, proteger as células da toxicidade do glutamato pelos recetores NMDA, reduzir o edema cerebral, diminuir a atividade de iNOS [47, 54]. Pensa-se que estas ações neuroprotetoras da PEA sejam conseguidas pela sua atuação a nível do recetor PPAR- α [56].

Estudos efetuados *ex vivo* em ratos com doença de Alzheimer tratados com 10-100 mg/kg de PEA demonstraram uma redução da neuroinflamação, da toxicidade induzida pelo glutamato, do stress oxidativo e da degradação e mecanismos apoptóticos neuronais. Revelou melhorar ainda défices motores e cognitivos e de comportamento [47]. Um estudo *in vivo* com ratos machos adultos demonstrou uma diminuição da expressão de proteínas expressas pelos astrócitos ativados assim com uma redução da expressão de proteínas amiloidogénicas e fosforiladas [56].

Um estudo foi efetuado em pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente (EM-RR), característica dos estadios iniciais da doença na maioria das pessoas. Foram administrados 600 mg por dia de PEA-um por via oral, durante 12 meses, adicionada à administração de IFN-1 β subcutâneo, num estudo controlado por placebo. Os níveis séricos de três mediadores inflamatórios foram quantificados, TNF- α , IL-17 e IFN- γ , tendo sido verificada uma redução acentuada em todos eles no grupo de tratamento com PEA, comparativamente com o grupo controlo. Para além desta conclusão, neste estudo também se demonstrou a elevação dos níveis séricos de AEA e OEA, dois compostos da família das NAEs que partilham a mesma enzima hidrolítica de degradação da PEA assim como se constataram melhorias da qualidade de vida nos pacientes [54, 65].

De forma a avaliar a eficácia de PEA na esclerose lateral amiotrófica (ELA), foi realizado um estudo em 64 pacientes com ELA, com administração de 600 mg de PEA-um, duas vezes por dia, durante seis meses, como suplemento à medicação atual destes pacientes, o riluzol. Verificou-se uma melhoria da função pulmonar, avaliada pela capacidade vital forçada, assim como uma redução da gravidade dos sintomas que estes pacientes experienciam [54].

Um outro estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo em pacientes com transtorno depressivo maior, tratados com PEA, 600 mg duas vezes por dia, durante seis meses, para além de um antidepressivo convencional, o escitalopram, revelou melhorias dos sintomas depressivos. Para avaliar o efeito da PEA no autismo, também se realizou um estudo com três crianças que receberam 600 a 700 mg por dia da molécula, durante vários meses, tendo sido verificada uma melhoria da cognição, sociabilidade e comportamento [47].

PEA na saúde articular

A dor articular é caracterizada por ser uma dor extremamente incapacitante que afeta predominantemente faixas etárias adultas, podendo ainda assim ser verificada em jovens. Pode ser uma dor aguda, recorrente ou crónica, sendo associada a formigueiro e sensação de queimar. A sua fisiopatologia prende-se com uma destruição progressiva da cartilagem em resultado de uma desregulação dos mediadores pró-inflamatórios e pró-resolutivos no local. Dá-se uma maior libertação de neurotransmissores no local da

lesão, sendo este o principal mecanismo responsável pela maior nocicepção sentida. Verifica-se um desequilíbrio entre a formação e a degradação de matriz extracelular, inflamação óssea e inflamação sinovial [47, 66].

Os estudos realizados para compreender o efeito da PEA nas articulações concluíram existir efeitos benéficos na dor e na reparação dos tecidos. Num estudo onde se comparou a utilização de PEA e de ibuprofeno no controlo da dor da osteoartrite da articulação temporomandibular revelou uma maior eficácia com PEA. Num outro estudo, com uma duração de oito semanas, com pacientes com osteoartrite do joelho, a PEA demonstrou reduzir a dor e a rigidez e melhorar a função das articulações. Na última semana do estudo, a redução da dor foi de 40%, em pacientes que receberam 300 mg de PEA e 49,5% para os que receberam 600 mg da molécula, com uma diminuição ainda do consumo de medicação de resgate, como são anti-inflamatórios não esteróides e paracetamol [47].

De acordo com um estudo realizado em modelo animal, ratos Sprague-Dawley, com uma osteoartrite induzida, tratados com PEA 100 mg/kg, verificou-se uma redução da inflamação da articulação do joelho, uma menor destruição da cartilagem e da articulação, comparativamente com o grupo controlo. Estes efeitos são resultado da diminuição de MMPs, enzimas responsáveis pela destruição da matriz extracelular, e mediadores inflamatórios, como NO, PGE2, TNF- α e IL-1 β [66].

PEA na saúde intestinal

Sendo que a maioria das células do sistema imunológico se situam a nível do tecido linfóide associado ao intestino, uma desregulação imunológica conduz a uma maior libertação destas células e consequentemente à instalação de variadas patologias. A administração de PEA numa situação de desregulação intestinal parece reduzir a disbiose, com um aumento da produção de bactérias comensais, como *Akkermansia muciniphila*, *Eubacterium* e *Enterobacteriaceae*, e também pela redução da inflamação pela ativação do recetor PPAR- α . De realçar ainda que uma barreira intestinal lesionada pode tornar-se numa barreira permeável levando à passagem de mediadores inflamatórios e toxinas infecciosas. Deste modo, o eixo intestino-cérebro fica comprometido, favorecendo não só patologias a nível intestinal como a nível cerebral [47].

Estudos efetuados em modelos animais com inflamação intestinal crónica mostraram que os níveis endógenos de PEA se encontravam diminuídos assim como apresentavam um trânsito intestinal mais acelerado. A administração exógena de PEA veio melhorar o trânsito e a motilidade intestinal. Um outro estudo realizado em animais com colite ulcerosa revelou melhorias a nível macroscópico e menor libertação de mediadores pró-inflamatórios. Assim, estes estudos sugerem que a ação da PEA nestas patologias seja conseguida pela ação direta da molécula nos recetores PPAR- α e GPR55, assim como pela ação indireta nos recetores CB1 e CB2 [56].

Conclusão

O crescente aumento de doenças inflamatórias crónicas leva a uma diminuição na qualidade de vida das pessoas. O uso prolongado de anti-inflamatórios e analgésicos pode tornar-se tóxico e muito menos

estes devem ser utilizados de forma preventiva ou de forma recorrente. Assim, o consumo de um suplemento alimentar com base numa molécula endógena e encontrada na alimentação pode ser uma alternativa mais eficaz e segura.

Dado o perfil de segurança da molécula PEA, esta pode ser utilizada como suplemento alimentar de forma regular, com uma dose diária até 1200 mg. De facto, o seu metabolismo origina compostos relativamente inativos que não acarretam quaisquer efeitos adversos. Assim, o consumo de PEA de forma assídua vai reforçar a imunidade do organismo humano, favorecer o seu bem-estar geral e proporcionar um envelhecimento saudável, ajudando na saúde intestinal, articular e mental. De reforçar que devem ser considerados mais estudos quanto ao perfil farmacocinético da molécula, principalmente acerca da sua biodisponibilidade, volume de distribuição e ocorrência de efeitos adversos a longo prazo, em humanos doentes e saudáveis.

Tema 2: Incorporação de ácido ferúlico em produtos cosméticos, os seus efeitos e combinação com outros compostos ativos

Contextualização

Atualmente, existem cada vez mais pessoas, predominantemente mulheres, preocupadas com o cuidado e envelhecimento da sua pele. Deste modo, desde cedo que procuram cosméticos adequados às suas necessidades de forma a manter a sua pele o mais íntegra e saudável possível, com elasticidade e firmeza, para retardar o surgimento de rugas. Muitos produtos naturais têm servido de base para a constituição de ingredientes ativos com inúmeras atividades fisiológicas na manutenção da saúde da pele. Neste seguimento, após ter constatado a presença de ácido ferúlico (AF), um composto natural, na incorporação de um produto cosmético, decidi pesquisar acerca dos benefícios da incorporação deste composto ativo, quais as suas funções na pele e que outros compostos ativos podem ser adicionados nas formulações.

A pele e o stress oxidativo

A pele, sendo o meio de contacto entre o organismo interno e o meio ambiente externo está permanentemente exposta a agressões exteriores, como são as radiações ultravioleta A e B (UVA e UVB), radiação infravermelha, luz visível, poluentes ambientais, xenobióticos, pesticidas, fumo de cigarro [67, 68]. Estes fatores vão desencadear a produção de radicais livres na nossa pele, levando a um desequilíbrio entre os mecanismos antioxidantes endógenos e os fatores oxidantes, com a instalação de um quadro de stress oxidativo. Os radicais livres formados podem ser espécies reativas de oxigénio (ROS), como radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), radical hidroxilo ($\cdot OH$), oxigénio singlete ($^1O_2$) e peróxido de hidrogénio (H_2O_2), espécies reativas de nitrogénio (RNS), como óxido nítrico (NO) e peroxinitrito (ONOO $^-$), espécies reativas de carbono e espécies

reativas de enxofre. A formação destas espécies reativas resulta de fatores exógenos, como são as radiações, mas também de processos metabólicos endógenos [67, 69].

Endogenamente, a nível da mitocôndria, através da respiração celular, processo aeróbio que tem o oxigénio como aceitador final na cadeia transportadora de eletrões, ocorre a produção de radicais livres [69]. Na matriz mitocondrial, formam-se radicais $O_2^{\cdot-}$, que depois quando chegam à membrana exterior são metabolizados pela SOD, originando H_2O_2 . Alguns radicais $O_2^{\cdot-}$ também podem reagir com NO e formar ONOO⁻. Estes radicais formados vão conduzir à formação de poros de permeabilidade transitória mitocondrial, levando ainda a uma maior produção de espécies reativas, mecanismo conhecido por libertação de ROS induzida por ROS [67]. Os ROS e os RNS podem ainda reagir com grupos tiol (-SH), presentes em aminoácidos como a cisteína, e levar à formação de espécies reativas de enxofre [69].

Através da ação dos fatores exógenos, dá-se igualmente a produção de espécies reativas. As radiações UVA, situadas entre os 320 e 400 nm, são as principais radiações envolvidas na produção de radicais livres, sendo que as UVB também apresentam um papel ativo (280-320 nm). As radiações UVA levam à fotoexcitação de cromóforos endógenos, levando a danos no DNA. Já as radiações UVB são mais absorvidas pelo DNA, podendo levar a reações de dimerização entre bases [69]. Verifica-se a excitação de moléculas endógenas fotossensíveis pela absorção de fotões da radiação, levando a uma reação com o oxigénio. Esta reação conduz à formação de ROS, nomeadamente o radical superóxido. A luz visível com comprimentos de onda compreendidos entre os 400 e os 760 nm também pode levar à formação de ROS assim como a radiação infravermelha, acima de 760 nm. Esta última conduz à produção de ROS mais a nível das mitocôndrias. A poluição, como sendo outro fator de agressão externa a que a pele está continuamente exposta também constitui um fator pró-oxidante. Muitos dos poluentes ambientais, gasóleo, gasolina, contêm hidrocarbonetos policíclicos aromáticos. Estes compostos são muito fotorreativos, podendo originar radicais livres na presença de radiação UV. Também os óxidos de nitrogénio provenientes dos meios de transporte e da queima de combustíveis, como são o NO e o dióxido de nitrogénio (NO_2), podem levar à oxidação da superfície da pele quando associados aos radicais superóxido produzidos pelas radiações. O ozono (O_3) também se forma através da reação de compostos orgânicos voláteis com os raios UV, levando à peroxidação lipídica dos lípidos da nossa pele com formação de compostos reativos, como aldeídos. Estas lesões causadas tanto pelas radiações UV como pelos poluentes ambientais vão levar à desregulação da microbiota da pele [67]. Os ROS induzidos pelas radiações ativam citocinas, fatores de crescimento celular e a NAPH oxidase. Deste modo, dá-se a ativação de fatores de transcrição nuclear, como é o NF-kB e a proteína ativadora 1 (AP-1), envolvidos na produção de citocinas pró-inflamatórias e metaloproteínases de matriz (MMPs) [69].

Para além dos fatores endógenos já referidos e dos fatores exógenos, o stress psicológico também interfere com a saúde da nossa pele, conduzindo à formação de ROS e reduzindo as defesas antioxidantes do nosso organismo. Esta ação pode ser mediada pelo sistema nervoso autónomo, sistema renina-angiotensina e sistema hipotálamo-hipófise-glândula adrenal. A angiotensina II pode levar à formação de ROS através da ativação da NADPH oxidase em neutrófilos, assim como inibir a atividade da enzima heme-oxigenase 1 (HO-1) [67].

Apesar do nosso organismo possuir um sistema de defesa antioxidante, quando é sobrecarregado com a produção de espécies reativas, não consegue dar resposta, instalando-se um quadro de stress oxidativo. O sistema antioxidante endógeno é composto por enzimas antioxidantes, como a SOD, GPx e CAT, e por antioxidantes não enzimáticos, como a glutatona, vitamina E, vitamina C e ácido úrico, responsáveis por neutralizar os radicais livres [67, 68]. A via de sinalização do fator nuclear eritróide 2 (Nrf2) é estimulada em resposta ao stress oxidativo, no sentido de melhorar a capacidade antioxidante do organismo. Dá-se a translocação do Nrf2 do citoplasma para o núcleo da célula e depois, através da dissociação da proteína KEAP1, ocorre a ativação do Nrf2. Este vai-se ligar a um elemento antioxidante e levar à transcrição de variadas proteínas, nomeadamente glutatona S-transferase (GST), HO-1, envolvidas nas defesas antioxidantes do organismo [69].

Assim, verifica-se que o envelhecimento cutâneo é marcado por duas vertentes: o envelhecimento intrínseco, por fatores genéticos e cronológicos, e o envelhecimento extrínseco, por fotoenvelhecimento, poluentes ambientais e estilo de vida, cerca de 80-90% este último [68, 69]. Deste modo, as espécies reativas formadas por ambos os processos vão conduzir a uma situação de stress oxidativo, o que vai acarretar danos a nível das nossas células, membranas, proteínas, lípidos, ácidos nucleicos [67]. Nas membranas, uma vez que lípidos e proteínas são constituintes fundamentais das mesmas, vão verificar-se alterações, sejam elas membranas exteriores das células ou intracelulares, ou seja, membranas de organelos, como ribossomas, mitocôndrias, núcleo. Pela ação dos radicais livres, ocorre peroxidação lipídica, resultando em cetonas e aldeídos, levando à destruição e redução da permeabilidade das membranas. Os aldeídos apresentam ainda efeitos mutagénicos e carcinogénicos. A interação dos radicais livres com os ácidos nucleicos, principalmente o radical $\cdot\text{OH}$, acarreta efeitos extremamente perigosos, na medida em que os danos nas bases purinas e pirimidinas levam a danos no DNA e consequentes mutações que podem conduzir ao desenvolvimento de carcinogénese [68]. O radical $\cdot\text{OH}$ pode reagir com a base guanina, levando à formação de 8-oxo-7,8-di-hidro-2'-desoxiguanosina (8-oxo-dG), passando esta a emparelhar com a adenina em vez de com a citosina. Desta forma, esta oxidação da base vai levar à tradução de uma proteína mutada [69]. Ao nível da pele, os danos pelas ROS também se estendem pela derme e epiderme, destruindo as ceramidas do estrato córneo, oxidando os ácidos gordos polinsaturados dos fosfolípidos de membrana, interferindo com as funções celulares dos queratinócitos e melanócitos. A ação das ROS nos queratinócitos levam à ativação de diferentes vias celulares, NF- κB e MAPK e nos melanócitos interfere com enzimas responsáveis pela melanogénese. Causam ainda despolimerização do ácido hialurónico e destruição de fibras de elastina. Uma vez que os lípidos oxidados vão levar ao aumento da atividade de MMPs, nomeadamente MMP-1, também ocorre degradação de colagénio [68].

Deste modo, verifica-se uma redução da matriz extracelular, disfunção mitocondrial e perda de integridade celular, conduzindo a efeitos visíveis na pele, com perda de elasticidade e firmeza, formação de rugas e manchas hiperpigmentadas, maior xerose e menor capacidade de cicatrização de feridas [67, 68]. A **figura 7** apresenta de forma esquemática todos estes fatores oxidantes e antioxidantes acabados de mencionar, sejam eles endógenos ou exógenos.

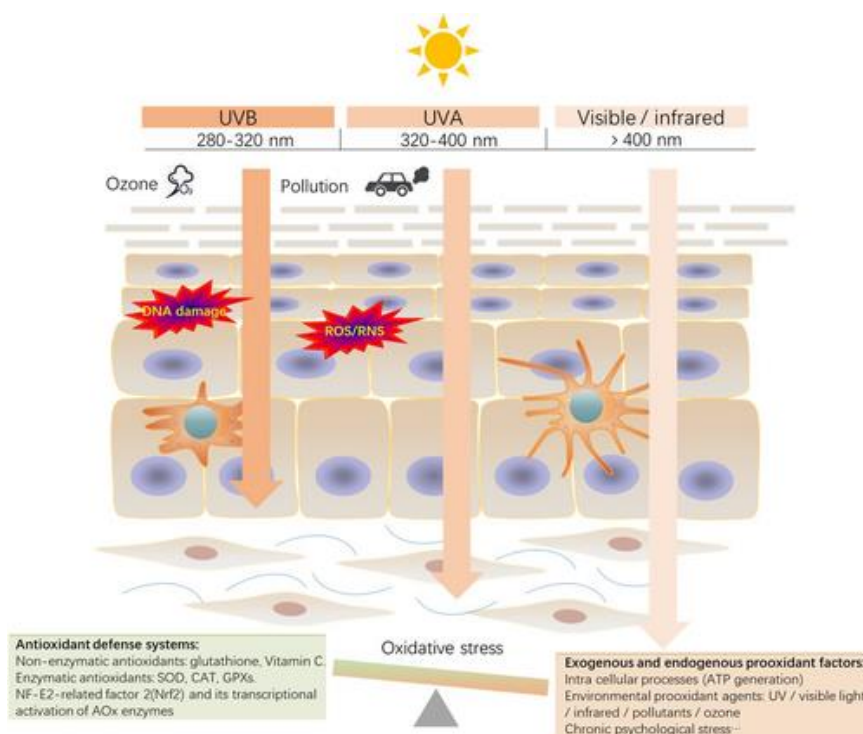


Figura 7 - Fatores que influenciam o stress oxidativo na pele, retirada de [67].

As manchas hiperpigmentadas que surgem com o envelhecimento decorrem muitas vezes da exposição a radiações UV, pela formação de espécies reativas que estas causam. A melanina consiste num conjunto de pigmentos naturais produzidos na epiderme pelos melanócitos. A sua síntese ocorre concretamente em organelos ligados à membrana dos melanócitos, denominados melanossomas. São necessárias várias moléculas e vias sinalizadoras para efetivar o processo de melanogénese, nomeadamente a hormona estimuladora de α -melanócitos, a endotelina-1 e o fator de células tronco. Depois no processo de síntese propriamente dito também são indispensáveis algumas enzimas, como a tirosinase (TYR), proteína 1 relacionada à tirosinase e proteína 2 relacionada à tirosinase. A tirosinase é uma enzima exclusiva deste processo de melanogénese, sendo, por isso, utilizados inibidores desta enzima como agentes despigmentantes em produtos cosméticos. A ação da TYR leva à oxidação da L-tirosina e/ou da L-dihidroxifenilalanina em dopaquinona, substrato necessário para a síntese de eumelanina e feomelanina, os dois tipos de pigmentos da melanina. As radiações UV com a formação de radicais livres e danos no DNA para além de servirem de sinalizadores para os melanócitos produzirem melanina pelo processo de melanogénese também levam à oxidação da melanina já sintetizada. Este processo de oxidação dá-se por duas fases: escurecimento imediato do pigmento que ocorre alguns minutos após a exposição da pele às radiações UV ou escurecimento persistente do pigmento que pode persistir durante 24 horas ou mais. A via antioxidante do Nrf2 também é caracterizada por diminuir o processo de melanogénese pela ativação da via de sinalização PI3K/Akt [67].

O ácido ferúlico e o seu mecanismo de ação

O ácido ferúlico trata-se de um derivado do ácido hidroxicinâmico, portanto da família dos compostos polifenólicos, mais concretamente dos ácidos fenólicos. Os ácidos fenólicos constituem metabolitos de diversas atividades biológicas, podendo ser encontrados nas plantas ligados a ésteres ou glicosídeos [68]. De acordo com a sua estrutura química, os ácidos fenólicos podem ser divididos em derivados do ácido hidroxicinâmico, como é o caso do ácido ferúlico, ácido cafeico, ácido p-cumárico, ou derivados do ácido hidroxibenzóico, como é o ácido p-hidroxibenzóico, ácido vanílico [68, 69]. O nome químico do ácido ferúlico é ácido 4-hidroxi-3-metoxicinâmico, estando a sua estrutura química representada na **figura 8** [70].

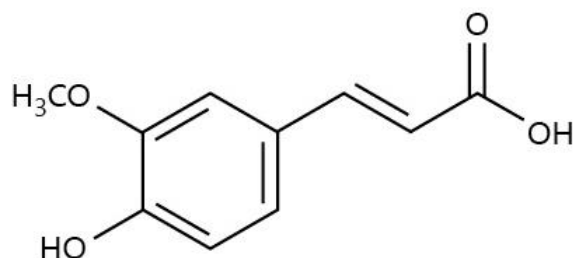


Figura 8 - Estrutura química do ácido ferúlico, retirada de [70].

Esta molécula natural pode ser encontrado em vários vegetais e frutas, como espinafre, salsa, ruibabarbo, uva, em grãos integrais e sementes de cereais, como trigo, aveia, centeio e cevada, podendo assim estar presente também em bebidas, como café e cerveja [67, 70]. Apresenta uma baixa toxicidade e inúmeras atividades fisiológicas, como anti-inflamatória, antiarrítmica, antitrombótica, anticancerígena, com efeitos no cancro de pele, da mama, do pulmão, e antioxidante [70]. Apesar das suas propriedades antioxidantes, inicialmente o AF não era utilizado como um composto ativo devido à sua ação, mas como estabilizador de formulações contendo vitamina C e vitamina E. Atualmente, já é incorporado nos produtos cosméticos como um ingrediente ativo, pelas suas capacidades antioxidantes e protetoras de queratinócitos, fibroblastos, elastina e colagénio, mas também por apresentar atividade despigmentante. O AF parece interferir com a atividade da TYR, levando a uma redução do processo de melanogénese, reduzindo assim a formação de melanina [67]. Quanto às propriedades antioxidantes, estas podem resultar de vários mecanismos de ação diferentes:

1. Inibição de enzimas que levam à formação de radicais livres, tanto ROS como RNS. Inibição da xantina oxidase (XO) e COX-2, enzimas envolvidas no processo de respiração celular que levam à formação de ROS [68, 70];
2. Indução da expressão de enzimas antioxidantes, como a SOD e a CAT [68];
3. Ligação direta aos radicais livres, formando radicais fenoxil estáveis [70];
4. Dador de átomos de hidrogénio aos radicais livres de forma a neutralizá-los [70];
5. Ligação aos metais de transição, como Fe(II) ou Cu(II), impedindo que estes se liguem a enzimas oxidantes. O Fe(II) catalisa a formação do radical hidroxilo, a partir do radical superóxido e do peróxido de hidrogénio [67, 68];

6. Potenciação do efeito antioxidante de outras moléculas, por exemplo, vitamina C e vitamina E [68].

Através desta capacidade do AF conseguir diminuir e neutralizar muitas ROS e RNS, pelos variados mecanismos enumerados, e aumentar as defesas antioxidantes do organismo, leva a uma redução do quadro de stress oxidativo, o que traz vantagens a diversos níveis. Assim, a administração deste composto ativo na pele leva a uma maior proteção das radiações UV, redução das manchas pigmentadas e melhorias na cicatrização de feridas [70].

Ácido ferúlico na proteção das radiações UV

Estando os queratinócitos e os fibroblastos extremamente expostos às radiações UVA e UVB, acabam por sofrer stress oxidativo, o que leva a inúmeras lesões celulares, peroxidação lipídica e mesmo morte celular [70]. A pele é composta por três camadas: a epiderme, camada mais superficial, a derme e a hipoderme, camada mais profunda. Os queratinócitos encontram-se na epiderme enquanto que os fibroblastos fazem parte do tecido conjuntivo da derme [71]. Estudos efetuados com fibroblastos expostas a AF após serem expostos a radiações UVA demonstraram uma redução de duas vezes na produção de ROS, comparativamente com fibroblastos que não foram tratados com AF. Fibroblastos tratados com AF e expostos a radiações UVB também revelaram efeitos protetores do AF semelhantes. Já no caso das células que não foram expostas a nenhum antioxidante, verificou-se a ocorrência de peroxidação lipídica, citotoxicidade, alteração do DNA, redução das enzimas antioxidantes e aumento de ROS. Estudos realizados em camundongos revelaram uma redução da expressão de MMPs com a exposição a AF, sendo que se deu uma redução de MMP-2 em 37% e de MMP-9 em 83% [70].

Os fibroblastos absorvem mais radiação UVA que os queratinócitos, ficando assim mais suscetíveis à formação de ROS e às suas consequências. Para além disto, as radiações UVA também levam os fibroblastos a expressar mais MMP-1, levando à degradação da matriz extracelular, concretamente das fibras de colagénio. Foi efetuado um estudo *ex vivo* com fibroblastos humanos normais tratados com AF numa concentração de 10 e 20 μM , havendo um grupo controlo sem exposição ao composto, de forma a avaliar os efeitos deste tratamento com AF após a exposição a radiações UVA, as principais causadoras de ROS. Verificou-se que a viabilidade celular dos fibroblastos tratados com AF foi superior a 90% e a formação de ROS após a radiação UVA nas células tratadas com AF foi menor. Ocorreu uma maior expressão de mRNA das enzimas SOD e CAT, portanto um aumento das defesas endógenas antioxidantes, de forma dependente da dose de AF, como é visível na **figura 9**. Verificou-se também uma redução de MMPs, nomeadamente MMP-1 e MMP-3, nas células tratadas com AF e expostas à radiação. Ou seja, a exposição a AF levou ao aumento dos antioxidantes com diminuição das enzimas responsáveis pela degradação da matriz extracelular, o que confere uma maior integridade à pele [71].

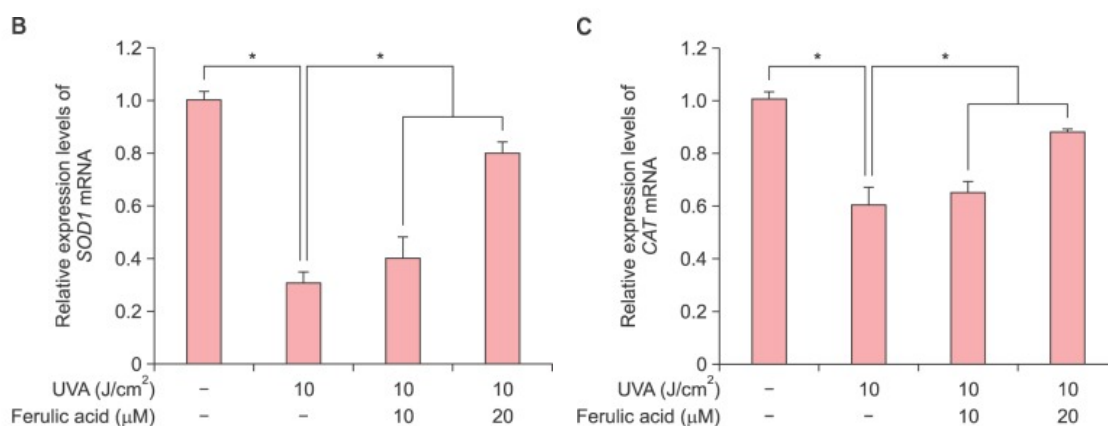


Figura 9 - Efeitos do ácido ferúlico na expressão de SOD e CAT, após exposição a UVA, adaptada de [71].

Ácido ferúlico na pigmentação

O AF apresenta a capacidade de inibir a enzima TYR, enzima exclusiva do processo de melanogênese e indispensável para o mesmo, demonstrando assim efeitos despigmentantes. Pode ser combinado com outros compostos com efeito despigmentantes, mas por outros mecanismos de ação, como é o caso da niacinamida que inibe o deslocamento dos melanossomas dos melanócitos para os queratinócitos [70].

Existem diversas patologias de pele que envolvem quadros de hiperpigmentação, como é o lentigo e o melasma. O lentigo caracteriza-se por manchas acastanhadas na zona periorbital e malar do rosto enquanto que o melasma apresenta manchas castanho-acinzentadas na zona periorbital e nas bochechas do rosto. Deste modo, já existem atualmente alguns tratamentos para estas situações e também para limitar o aparecimento dos sinais de envelhecimento, nomeadamente terapêuticas que envolvem radiações laser. Após estes tratamentos que envolvem radiações, torna-se importante a aplicação de produtos tópicos antioxidantes, de modo a reduzir o eritema pós-tratamento e também para prevenir do fotoenvelhecimento ambiental. Foi realizado um estudo baseado na utilização de um produto com vitamina C, vitamina E e AF na sua composição após um tratamento com laser nd:YAG (radiação com um comprimento de onda de 1064 nm). Este sérum demonstrou ser bem tolerado, não apresentou efeitos adversos e melhorou a severidade do melasma e a pigmentação da pele. A figura abaixo, **figura 10**, apresenta o exemplo de uma pessoa do sexo feminino, com 31 anos de idade, que foi submetida ao tratamento com laser e depois à aplicação do sérum com os compostos antioxidantes, apenas numa face do rosto, de modo a comparar e visualizar as diferenças. Portanto, as imagens A e B constituem o rosto da pessoa antes de qualquer tratamento, com imagem normal e imagem UV; e as imagens C e D tratam-se do rosto após o tratamento laser com e sem aplicação do sérum antioxidante, respetivamente [72]. É possível constatar com as imagens que a aplicação do sérum com AF

levou a uma redução mais visível das manchas pigmentadas, essencialmente pelas imagens obtidas com a luz UV.

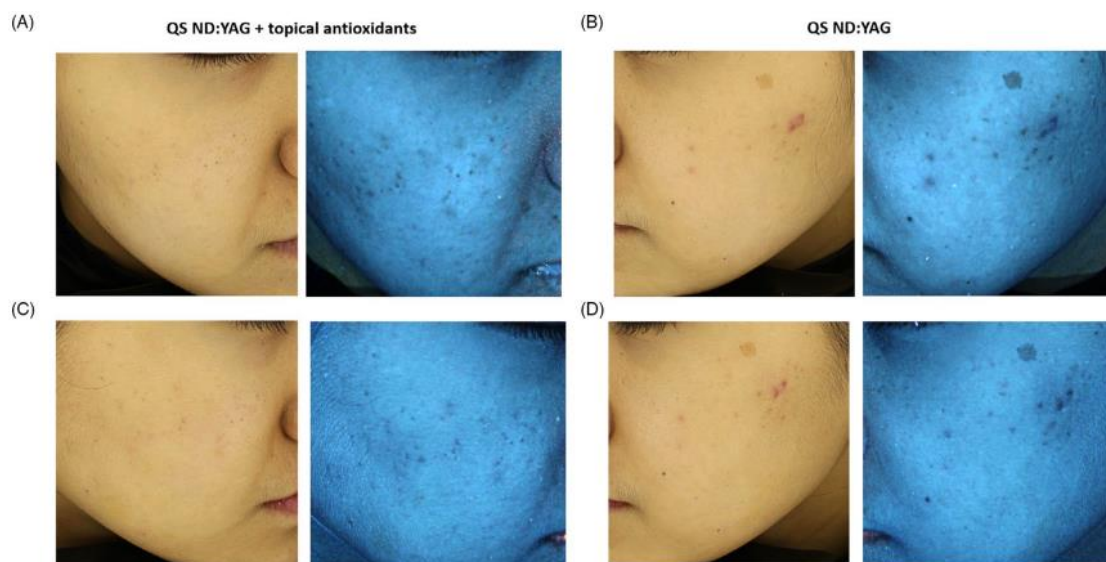


Figura 10 - A e B - rosto antes da aplicação de laser e sérum antioxidante; C - rosto após aplicação de laser e sérum antioxidante; D - rosto após aplicação de laser apenas, retirada de [72].

Ácido ferúlico na cicatrização de feridas

As feridas, como sendo lesões na pele que podem levar à sua rutura, tornam mais suscetível a instalação de uma infeção seja ela aguda ou crónica. A presença de ROS e o stress oxidativo condiciona o processo de reparação e cicatrização da pele, tendo já sido comprovado que a aplicação tópica de produtos com propriedades antioxidantes, que reduzem os radicais livres, favorecem o processo de cicatrização das feridas [73].

Foi efetuado um estudo com AF e puerarina, ambos os compostos incorporados em nanopartículas de polidopamina, num hidrogel de diacrilato de polietilenoglicol. Avaliou-se a capacidade antioxidante do hidrogel, analisando a capacidade que o mesmo apresentava para eliminar radicais DPPH e radicais hidroxilo. Percebeu-se qual o efeito que apresentava na cicatrização de feridas com modelos animais de ratos Sprague-Dawley, em que lhes foi feita uma ferida na zona superior das costas, sendo que os resultados foram analisados com base num controlo, um rato com uma ferida em que não lhe foi colocado o hidrogel em estudo. Foram feitos estudos *in vitro* de modo a perceber a viabilidade do hidrogel formado, tendo-se concluído que apresentava elevada permeabilidade, encontrando-se infiltrado nos poros; grande capacidade de absorção de água, cerca de 2200 vezes o seu peso em água, em 50 horas, característica ótima no caso de feridas com exsudados, pois consegue secar a ferida e minimizar o desenvolvimento de infeções, acelerando assim o processo de cicatrização; boa capacidade de difusão dos compostos ativos do hidrogel, de forma mais rápida num momento inicial e a partir daí de forma constante, o que pode ser explicado por uma maior diferença de gradiente de concentração no início, que depois vai ficando cada vez menor. Quanto à capacidade antioxidante do hidrogel, portanto, a sua capacidade em eliminar os radicais livres, concretamente radical $\cdot\text{OH}$ e DPPH $\cdot$, apresentou uma taxa de eliminação do radical $\cdot\text{OH}$ de aproximadamente

79% e do radical DPPH[•] de 53%, de forma arredondada. Portanto, desta forma, consegue reduzir o stress oxidativo, pela redução de radicais livres e aumento das enzimas antioxidantes, e ainda reduzir a formação de malondialdeído, decorrente da peroxidação lipídica pelos radicais livres. Pelos estudos *in vivo* realizados com os ratos, concluiu-se que, de facto, a aplicação do hidrogel com AF acelera a cicatrização das feridas, levando ainda a uma melhor histopatologia do tecido, fibroblastos bem organizados e vasos sanguíneos. Ficou demonstrado que o hidrogel levava à síntese de fibras de colagénio e a uma maior formação de vasos sanguíneos, pela maior expressão da proteína VEGF. A **figura 11** resume os efeitos da aplicação tópica do hidrogel contendo AF na sua composição [73].

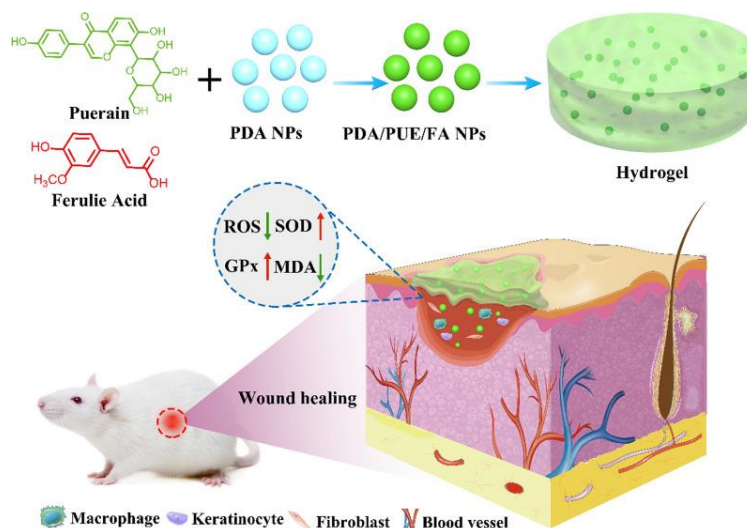


Figura 11 - Efeitos da aplicação de hidrogel com AF, retirada de [73].

Um outro estudo realizado em ratos diabéticos, utilizando uma pomada de AF, demonstrou que a cicatrização da ferida no grupo com AF era de 27% em relação a 14% do grupo controlo que não tinha utilizado a pomada, após 4 dias de tratamento. Ficou evidente que ocorria uma epitelização mais rápida, uma maior síntese de dois aminoácidos precursores de colagénio envolvidos nos processos de cicatrização, a hidroxilisina e a hidroxiprolina, um aumento das defesas antioxidantes, com elevação dos níveis de CAT, SOD e glutatona, com redução da peroxidação lipídica [70].

Desafios às formulações tópicas com ácido ferúlico

O ácido AF apresenta elevada instabilidade, baixa solubilidade em água, sendo solúvel apenas em pH alcalino, baixa solubilidade em óleos e solventes utilizados em formulações cosméticas e baixa biodisponibilidade, o que condiciona a sua penetração na pele e consequentemente os seus efeitos fisiológicos [74, 75]. O facto de ser pouco solúvel tanto em água como em óleo, dificulta a sua incorporação tanto em fases aquosas como em fases oleosas no caso de emulsões de aplicação tópica [72]. A principal barreira cutânea consiste no estrato córneo, camada constituída essencialmente por lípidos como ácidos gordos e colesterol, com a função de impedir a perda de água pela pele e a penetração de patogénicos e alergénicos. Neste sentido, um composto que não apresente uma boa lipofilicidade vai ter limitações para poder ser absorvido pela pele [74]. O AF sofre facilmente descarboxilação, degradando-se em 4-hidroxi-3-

metoxiestireno e outros derivados, como 4-hidroxi-3-metoxiacetofenona, vanilina, ácido vanílico. Esta degradação ocorre principalmente em condições de elevada temperatura e humidade (humidade relativa, HR, superior a 76%), pH elevado e sobre a influência de radiação UV, resultando numa alteração da cor do composto e da sua eficácia. Também os restantes excipientes presentes nas formulações de AF podem alterar a sua estabilidade, melhorando-a ou diminuindo-a [75].

A indústria pensou criar derivados do AF, devido à sua estrutura química com um anel benzeno, grupos hidroxilo, carboxilo, fenil e uma ligação etileno, para obter compostos com maior biodisponibilidade. Assim, foram sintetizados três compostos a partir do AF e dos ésteres propílicos de três aminoácidos, presentes e essenciais na estrutura da pele, a glicina, L-leucina e a L-prolina, numa reação de três etapas: esterificação dos aminoácidos, neutralização e combinação dos ésteres formados com o AF. Obtiveram-se três compostos diferentes: ferulato do éster propílico de glicina, ferulato do éster propílico de L-leucina e ferulato do éster propílico de L-prolina. De seguida foram efetuados estudos no sentido de perceber se os compostos obtidos apresentavam melhores características de biodisponibilidade e estabilidade que o AF. O estudo de estabilidade térmica revelou que os ferulatos dos ésteres propílicos apresentam a sua decomposição térmica na faixa de temperaturas entre 120-200°C enquanto que o AF apresenta a 175-300°C. Apesar da estabilidade térmica do AF ser superior, como a dos outros compostos é superior a 100°C, é suficiente para garantir a estabilidade térmica de um produto cosmético. Quanto à solubilidade em água, todos os ferulatos de ésteres propílicos apresentaram melhores resultados, comparativamente com o AF, sendo que o ferulato do éster propílico de L-prolina foi o que se revelou mais solúvel. Na avaliação da capacidade em eliminar radicais livres, os ferulatos demonstraram melhor capacidade que o AF, mesmo em concentrações mais baixas. Por fim, tanto o AF como os seus derivados foram incorporados num hidrogel de modo a avaliar o grau de penetração na pele, tendo o ferulato do éster propílico de L-prolina obtido a melhor permeação, seguido do ferulato do éster propílico de L-leucina, ferulato do éster propílico de glicina e, por último, o AF [74].

Para além da formação de derivados do AF, outra abordagem que tem sido efetuada para aumentar a biodisponibilidade do AF é a utilização de encapsulamento em nanossistemas lipídicos. Este sistema consegue uma libertação controlada do composto ativo. Um estudo comparou dois nanossistemas lipídicos diferentes: transferossomas e dispersões aquosas monoleínas. Os transferossomas são constituídos por uma porção hidrofóbica e uma hidrofílica, permitindo o transporte de um composto ativo no seu interior. As dispersões aquosas monoleínas consistem em sistemas aquosos com micelas, dependentes de agentes estabilizantes, como é o caso do polaxâmero 188. Os transferossomas permitem o encapsulamento de uma maior quantidade de AF e garantem estabilidade por um período de tempo mais longo, em relação às dispersões aquosas monoleínas. No entanto, as dispersões aquosas monoleínas apresentam uma maior capacidade de difusão do AF para a pele e de forma mais controlada. Através do teste de patch *in vivo*, avaliou-se a probabilidade de irritação com estes sistemas de encapsulamento, tendo-se verificado que são seguros e não irritantes, num ensaio efetuado durante 48 horas [76].

Outro ensaio tendo por base o sistema de nanoencapsulamento de AF consistiu na incorporação do AF nanoencapsulado num hidrogel, de forma a avaliar se a sua estabilidade ficava melhorada. A nanoencapsulação teve por base um excipiente lipídico com solubilidade apropriada para o AF. Os ensaios de permeação cutânea do hidrogel demonstraram penetração do AF das camadas superficiais da pele às mais internas, como epiderme interna e derme, penetração necessária para os efeitos despigmentantes e de antienvelhecimento, sem atingir a circulação sanguínea, de modo a não provocar nenhum efeito indesejado. A estabilidade físico-química do AF ficou melhorada com este sistema de nanoencapsulamento, sendo que não se verificaram alterações da coloração do hidrogel quando colocado a diferentes temperaturas e humidades, o que acontecia com o AF não nanoencapsulado. De realçar que os excipientes da formulação, neste caso do hidrogel, influenciam a estabilidade química, mesmo o AF estando nanoencapsulado [75].

Nm caso específico de AF encapsulado com amido de arroz fosforilado, o AF encapsulado demonstrou maior estabilidade quando exposto a condições de 45°C e 80% de HR, cerca de 2 vezes mais de do que o AF não encapsulado. O processo de encapsulamento pode proteger o composto ativo, limitando o acesso de oxigénio, humidade temperatura e luz, daí a sua maior estabilidade. Num teste *in vivo* para avaliar o efeito despigmentante do creme contendo AF encapsulado, verificou-se uma redução da produção de melanina após duas semanas em 5,74%, contra 3,86% do creme com AF livre. Após quatro semanas, a redução dos níveis de melanina ainda foi mais significativa, sendo 11,43% para AF encapsulado e 5,69% para AF livre. Foi igualmente avaliado o efeito do creme, no sentido de avaliar as diferenças entre AF encapsulado e livre na pele. Verificou-se um aumento mais acentuado da elasticidade da pele com o creme de AF encapsulado [77]. Quanto à formação de rugas, foi utilizada uma câmara com luz UVA para analisar as diferenças na pele ao longo de 4 semanas, sendo que se observaram mais melhorias na rugosidade e formação de rugas com o creme contendo AF encapsulado, como visível na **figura 12**.

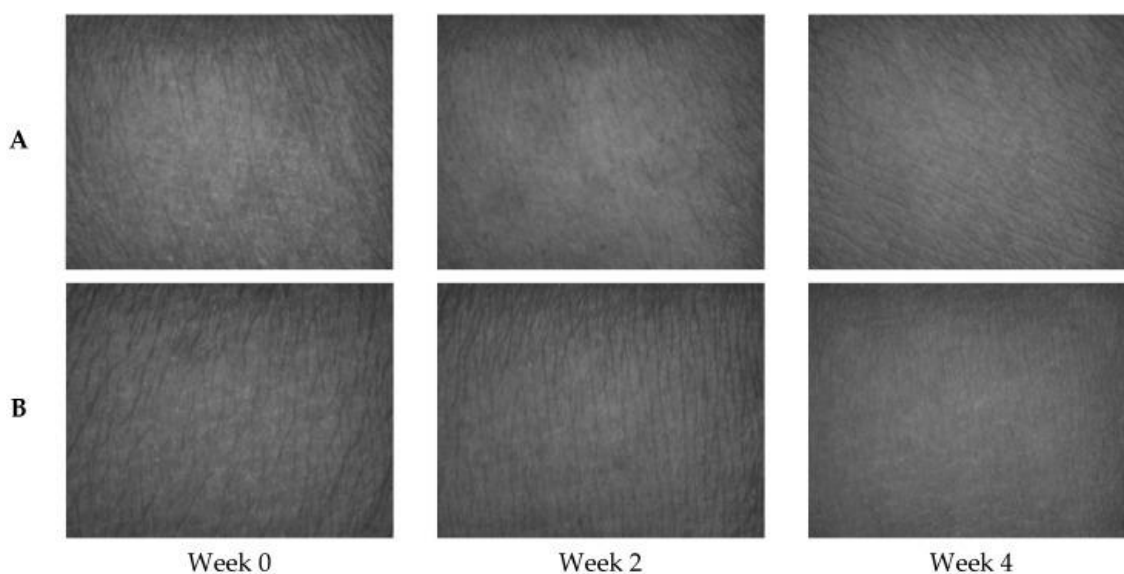


Figura 12 - Efeitos do AF não encapsulado na rugosidade da pele (A) e do AF encapsulado (B), ao longo de 4 semanas, retirada de [77].

Por fim, menciono ainda o sistema de emulsões de emulsões, também efetuado com o AF. Existem emulsões múltiplas de água em óleo em água (A/O/A), em que a fase contínua é água, e emulsões múltiplas de óleo em água em óleo (O/A/O), em que a fase contínua é óleo. Para avaliar a estabilidade do AF, foram elaboradas duas emulsões simples, A/O e O/A, e uma emulsão múltipla A/O/A. Num estudo *in vitro*, a emulsão simples O/A e a emulsão múltipla A/O/A apresentaram maiores penetrações cutâneas, comparativamente com a emulsão A/O. Portanto, a dispersão do AF na fase aquosa parece condicionar a sua biodisponibilidade. Já num estudo *in vivo* realizado para avaliar a capacidade de reduzir o eritema provocado pela radiação UVB, a emulsão múltipla revelou-se a mais eficaz, conseguindo reverter o eritema após 2 horas da aplicação da emulsão. No caso de haver a exposição ao AF antes da radiação UV, durante 1 hora, a emulsão múltipla e a emulsão O/A apresentaram capacidade de prevenir o aparecimento das lesões eritematosas [78].

Combinação de ácido ferúlico com outros ingredientes ativos

Devido às características fotoprotetoras e despigmentantes do AF, este constituinte pode ser adicionado a formulações com vitamina C e vitamina E, como já mencionado anteriormente. São três constituintes com propriedades antioxidantes, ficando assim favorecido o efeito fotoprotetor. Também pode ser combinado com outros agentes despigmentantes, como é o caso da niacinamida [70]. Para além destas combinações, outros compostos ativos de origem natural, fitoterápicos, que apresentem propriedades antimicrobianas, antioxidantes, despigmentantes, cicatrizantes podem ser incorporados em formulações tópicas juntamente com o AF. São exemplos disso a *Centella asiatica*, com atividade antioxidante, *Spilanthes acmella*, com efeito anti-rugas, *Zingiber officinale*, com efeito antioxidante e anti-rugas [79]. Ainda a puerarina com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes pode ser adicionada a uma formulação contendo AF [73].

Conclusão

Dado o meio ambiente em que vivemos, com mais poluição, e o estilo de vida cada vez mais stressante, tem-se verificado um envelhecimento precoce da pele. Assim, o desenvolvimento de formulações tópicas antienvelhecimento é um desafio contínuo, com novos compostos ativos a serem descobertos e a demonstrarem efeitos fisiológicos interessantes. O AF como sendo um constituinte vegetal e encontrado em vários alimentos apresenta-se como um poderoso composto antienvelhecimento com propriedades antioxidantes, despigmentantes e cicatrizantes, devido às suas inúmeras atividades fisiológicas. As suas limitações são a solubilidade e a estabilidade, fatores que a indústria cosmética tem tentado contornar com a produção de AF nanoencapsulado e com emulsões múltiplas, de modo a otimizar a permeação cutânea e consequentemente a ação deste composto ativo. Deste modo, o AF constitui um relevante composto antienvelhecimento, para a minimização de rugas e manchas e também na cicatrização de feridas. Não apresenta a ocorrência de efeitos adversos a registar até ao momento, sendo muitas vezes adicionado a outras formulações com agentes antioxidantes e despigmentantes no sentido de originar um produto mais completo, com ingredientes ativos com diferentes mecanismos de ação.

Conclusão global

Os 6 meses de estágio curricular, decorridos entre os meses de fevereiro e julho de 2023 foram diferenciadores para a conclusão desta etapa académica, na medida em que me permitiram aplicar os conhecimentos obtidos e procurar sempre mais conhecimento científico para resolver problemas e dúvidas que surgiam no dia a dia da prática farmacêutica. Adquiri mais conhecimentos técnicos e científicos e mais valências, capacidades possíveis de obter com o exercício farmacêutico, num caminho de formação contínuo.

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de perceber o papel ativo que o farmacêutico tem perante a população e ainda sobre a importância da sua incorporação em equipas multidisciplinares, no debate de temas de saúde com o objetivo de melhorar as condições e os serviços prestados, sempre em prol dos utentes. Debater situações clínicas, para se chegar, em conjunto, à melhor solução clínica para cada um.

Considero que um farmacêutico deve estar em permanente evolução, sempre em busca do máximo saber e rigor. Apresenta um papel de extrema relevância perante o público, na passagem de informação fidedigna e assegurando um uso seguro e correto do medicamento. Para além da parte técnica e científica, é essencial também o papel empático do farmacêutico, saber colocar-se no lugar do utente e muitas vezes fazer uma única e simples ação: saber ouvir. Ambos os papéis são essenciais para uma prática profissional de qualidade, para garantir a literacia em saúde da população.

Bibliografia

1. McLaughlin JE. Endocrinologia reprodutiva feminina. MANUAL MSD, Versão para Profissionais de Saúde, 2022. [Online] Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/ginecologia-e-obstetr%C3%ADcia/endocrinologia-reprodutiva-feminina/endocrinologia-reprodutiva-feminina> [consultado a 2 ago 2023]
2. Schmalenberger KM, Tauseef HA, Barone JC, Owens SA, Lieberman L, Jarczok MN, Girdler SS, Kiesner J, Ditzen B, Eisenlohr-Moul TA. How to study the menstrual cycle: Practical tools and recommendations. *Psychoneuroendocrinology*. 2021 Jan;123:104895. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104895
3. Reed BG, Carr BR. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. 2018 Aug 5. In: Endotext [Internet]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279054/> [consultado a 2 ago 2023]
4. Cooper DB, Patel P, Mahdy H. Oral Contraceptive Pills. 2022. In: StatPearls [Internet]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm-nigov.translate.goog/books/NBK430882/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt-PT&_x_tr_pto=sc [consultado a 2 ago 2023]
5. Robakis T, Williams KE, Nutkiewicz L, Rasgon NL. Hormonal Contraceptives and Mood: Review of the Literature and Implications for Future Research. *Curr Psychiatry Rep*. 2019 Jun 6;21(7):57. doi: 10.1007/s11920-019-1034-z
6. Toffoletto S, Lanzenberger R, Gingnell M, Sundström-Poromaa I, Comasco E. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Dec;50:28-52. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.07.025
7. Pletzer BA, Kerschbaum HH. 50 years of hormonal contraception-time to find out, what it does to our brain. *Front Neurosci*. 2014 Aug 21;8:256. doi: 10.3389/fnins.2014.00256.
8. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016 Nov 1;73(11):1154-1162. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2387
9. Sandelowsky H, Weinreich UM, Aarli BB, Sundh J, Høines K, Stratelis G, Løkke A, Janson C, Jensen C, Larsson K. COPD - do the right thing. *BMC Fam Pract*. 2021 Dec 11;22(1):244. doi: 10.1186/s12875-021-01583-w
10. Duffy SP, Criner GJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evaluation and Management. *Med Clin North Am*. 2019 May;103(3):453-461. doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.005
11. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, Han MK, Rodríguez-Roisin R, Ferguson GT. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med*. 2020 May;166:105938. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105938

12. RCM. Spiolto Respimat 2,5 microgramas/2,5 microgramas, solução para inalação. Infomed. [Internet] [consultado a 23 set 2023]
13. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. Bevespi Aerosphere 7,2 microgramas/5 microgramas suspensão pressurizada para inalação. Infomed. [Internet] [consultado a 23 set 2023]
14. Blair HA. Tiotropium/Olodaterol: A Review in COPD. *Drugs*. 2019 Jun;79(9):997-1008. doi: 10.1007/s40265-019-01133-w
15. Heo YA. Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol: A Review in COPD. *Drugs*. 2021 Aug;81(12):1411-1422. doi: 10.1007/s40265-021-01562-6
16. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. Budesonida Farmoz 200 microgramas/dose pó para inalação. Infomed. [Internet] [consultado a 23 set 2023]
17. Batiha GE, Beshbishy AM, Ikram M, Mulla ZS, El-Hack MEA, Taha AE, Algammal AM, Elewa YHA. The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. *Foods*. 2020 Mar 23;9(3):374. doi: 10.3390/foods9030374
18. Jafarinia M, Sadat Hosseini M, Kasiri N, Fazel N, Fathi F, Ganjalikhani Hakemi M, Eskandari N. Quercetin with the potential effect on allergic diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020 May 14;16:36. doi: 10.1186/s13223-020-00434-0
19. Andres S, Pevny S, Ziegenhagen R, Bakhiya N, Schäfer B, Hirsch-Ernst KI, Lampen A. Safety Aspects of the Use of Quercetin as a Dietary Supplement. *Mol Nutr Food Res*. 2018 Jan;62(1). doi: 10.1002/mnfr.201700447
20. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 16;22(8):4130. doi: 10.3390/ijms22084130
21. Beken B, Serttas R, Yazicioglu M, Turkecul K, Erdogan S. Quercetin Improves Inflammation, Oxidative Stress, and Impaired Wound Healing in Atopic Dermatitis Model of Human Keratinocytes. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2020 Jun;33(2):69-79. doi: 10.1089/ped.2019.1137
22. Ke X, Chen Z, Wang X, Kang H, Hong S. Quercetin improves the imbalance of Th1/Th2 cells and Treg/Th17 cells to attenuate allergic rhinitis. *Autoimmunity*. 2023 Dec;56(1):2189133. doi: 10.1080/08916934.2023.2189133
23. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Feb;8(2):429-440. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.008
24. Rajizadeh MA, Bejeshk MA, Doustimotlagh AH, Najafipour H, Eftekhari M, Mahmoodi M, Azizi M, Rostamabadi F, Pourghadamyari H. The Alleviating Impacts of Quercetin on Inflammation and Oxidant-antioxidant Imbalance in Rats with Allergic Asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2023 Apr 30;22(2):138-149. doi: 10.18502/ijaai.v22i2.12675
25. Treillet E, Laurent S, Hadjiat Y. Practical management of opioid rotation and equianalgesia. *J Pain Res*. 2018 Oct 29;11:2587-2601. doi: 10.2147/JPR.S170269
26. Opioids. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2020. [Internet] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547864/> [consultado em 25 mai 2023]

27. Martyn JAJ, Mao J, Bittner EA. Opioid Tolerance in Critical Illness. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):365-378. doi: 10.1056/NEJMra1800222
28. Opioid Conversion Calculator. EviQ. [Online] Disponível em: <https://www.eviq.org.au/clinical-resources/eviq-calculators/3201-opioid-conversion-calculator> [consultado a 26 mai 2023]
29. McPherson ML. Why equianalgesic tables are only part of the answer to equianalgesia. *Ann Palliat Med*. 2020 Mar;9(2):537-541. doi: 10.21037/apm.2020.03.05
30. Dose equivalents and changing opioids. Faculty of Pain Medicine of the Royal College of Anaesthetists. [Online] Disponível em: <https://fpm.ac.uk/opioids-aware-structured-approach-opioid-prescribing/dose-equivalents-and-changing-opioids> [consultado a 26 mai 2023]
31. Opioid conversion ratios, Guidance document. Palliative care. Safer Care Victoria, 18 fev 2021. [Internet] Disponível em: <https://www.safercare.vic.gov.au/clinical-guidance/palliative> [consultado a 26 mai 2023]
32. Conversion Factors used in eviQ Opioid Conversion Calculator. EviQ, 8 out 2020. [Internet] Disponível em: https://www.eviq.org.au/getmedia/1ad136f8-45fd-4daa-a619-68b7f1789562/Opioid-Conversion-Factors-Current-as-October-2020_1.pdf.aspx [consultado a 26 mai 2023]
33. Gupta K, Walton R, Kataria SP. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Pathogenesis, Recommendations, and New Trends. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;26:100278. doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100278
34. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Antiemesis. NCCN Guidelines. National Comprehensive Cancer Network, 24 mai 2023. [Internet] Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1415> [consultado a 19 jun 2023]
35. NCCN Guidelines for patients, Nausea and Vomiting. Guidelines for Supportive Care. National Comprehensive Cancer Network. 2022. [Internet] Disponível em: https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients#category_3 [consultado a 19 jun 2023]
36. Prevention of anti-cancer therapy induced nausea and vomiting (AINV). EviQ. [Internet] Disponível em: <https://www.eviq.org.au/clinical-resources/side-effect-and-toxicity-management/gastrointestinal/7-prevention-of-anti-cancer-therapy-induced-nausea> [consultado a 19 jun 2023]
37. Van Ryckeghem F. Corticosteroids, the oldest agent in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: What about the guidelines? *J Transl Int Med*. 2016 Apr 1;4(1):46-51. doi: 10.1515/jtim-2016-0010
38. Basak S, Kumar A, Ramsey S, Gibbs E, Kapoor A, Filizola M, Chakrapani S. High-resolution structures of multiple 5-HT_{3A}R-setron complexes reveal a novel mechanism of competitive inhibition. *Elife*. 2020 Oct 16;9:e57870. doi: 10.7554/eLife.57870

39. Ibrahim MA, Preuss CV. Antiemetic Neurokinin-1 Receptor Blockers. 2023 Mar 24. In: StatPearls [Internet]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470394/> [consultado a 21 jun 2023]
40. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. Metoclopramida Labesfal 10 mg Comprimidos. Infomed. [Internet] [consultado a 21 jun 2023]
41. BC Cancer Guidelines for Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Adults. Supportive Care, SCNAUSEA. BC Cancer. [Internet] Disponível em: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/chemotherapy-protocols/supportive-care> [consultado a 21 jun 2023]
42. Resumo das Características do Medicamento. XGEVA 120 mg solução injetável. Infomed. [Internet] [consultado a 5 set 2023]
43. Boyce AM. Denosumab: an Emerging Therapy in Pediatric Bone Disorders. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Aug;15(4):283-292. doi: 10.1007/s11914-017-0380-1
44. Dürr HR, Grahneis F, Baur-Melnyk A, Knösel T, Birkenmaier C, Jansson V, Klein A. Aneurysmal bone cyst: results of an off label treatment with Denosumab. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Oct 20;20(1):456. doi: 10.1186/s12891-019-2855-y
45. Polyzos SA, Makras P, Tournis S, Anastasilakis AD. Off-label uses of denosumab in metabolic bone diseases. *Bone*. 2019 Dec;129:115048. doi: 10.1016/j.bone.2019.115048
46. Pan KS, Boyce AM. Denosumab Treatment for Giant Cell Tumors, Aneurysmal Bone Cysts, and Fibrous Dysplasia-Risks and Benefits. *Curr Osteoporos Rep*. 2021 Apr;19(2):141-150. doi: 10.1007/s11914-021-00657-z
47. Clayton P, Hill M, Bogoda N, Subah S, Venkatesh R. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. *Int J Mol Sci*. 2021 May 18;22(10):5305. doi: 10.3390/ijms22105305
48. Suplementos alimentares. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. [Internet] Disponível em: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/> [consultado a 18 jul 2023]
49. PRODUTOS-FRONTEIRA ENTRE SUPLEMENTOS ALIMENTARES E MEDICAMENTOS. REPÚBLICA PORTUGUESA. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/PRODUTOS+FRONTEIRA+SULEMENTOS+MEDICAMENTOS.pdf/d0cd8e0f-fad8-474b-85b4-b32c01fac5e9> [consultado a 25 set 2023]
50. Puri V, Nagpal M, Singh I, Singh M, Dhingra GA, Huanbutta K, Dheer D, Sharma A, Sangnim T. A Comprehensive Review on Nutraceuticals: Therapy Support and Formulation Challenges. *Nutrients*. 2022 Nov 3;14(21):4637. doi: 10.3390/nu14214637
51. Aronson JK. Defining 'nutraceuticals': neither nutritious nor pharmaceutical. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Jan;83(1):8-19. doi: 10.1111/bcp.12935
52. Rankin L, Fowler CJ. The Basal Pharmacology of Palmitoylethanolamide. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 26;21(21):7942. doi: 10.3390/ijms21217942

53. Gabrielsson L, Mattsson S, Fowler CJ. Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Oct;82(4):932-42. doi: 10.1111/bcp.13020
54. Petrosino S, Schiano Moriello A. Palmitoylethanolamide: A Nutritional Approach to Keep Neuroinflammation within Physiological Boundaries-A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 15;21(24):9526. doi: 10.3390/ijms21249526
55. Mock ED, Gagestein B, van der Stelt M. Anandamide and other N-acyl ethanolamines: A class of signaling lipids with therapeutic opportunities. *Prog Lipid Res*. 2023 Jan;89:101194. doi: 10.1016/j.plipres.2022.101194
56. Petrosino S, Di Marzo V. The pharmacology of palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations. *Br J Pharmacol*. 2017 Jun;174(11):1349-1365. doi: 10.1111/bph.13580
57. Clayton P, Subah S, Venkatesh R, Hill M, Bogoda N. Palmitoylethanolamide: A Potential Alternative to Cannabidiol. *J Diet Suppl*. 2023;20(3):505-530. doi: 10.1080/19390211.2021.2005733
58. Nestmann ER. Safety of micronized palmitoylethanolamide (microPEA): lack of toxicity and genotoxic potential. *Food Sci Nutr*. 2016 Jun 15;5(2):292-309. doi: 10.1002/fsn3.392
59. Grabacka M, Pierzchalska M, Płonka PM, Pierzchalski P. The Role of PPAR Alpha in the Modulation of Innate Immunity. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 29;22(19):10545. doi: 10.3390/ijms221910545
60. Scheggi S, Pinna G, Braccagni G, De Montis MG, Gambarana C. PPAR α Signaling: A Candidate Target in Psychiatric Disorder Management. *Biomolecules*. 2022 May 20;12(5):723. doi: 10.3390/biom12050723
61. Zhou J, Burkovskiy I, Yang H, Sardinha J, Lehmann C. CB2 and GPR55 Receptors as Therapeutic Targets for Systemic Immune Dysregulation. *Front Pharmacol*. 2016 Aug 22;7:264. doi: 10.3389/fphar.2016.00264
62. Yang H, Zhou J, Lehmann C. GPR55 - a putative "type 3" cannabinoid receptor in inflammation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2016 May 1;27(3):297-302. doi: 10.1515/jbcpp-2015-0080
63. Faig-Martí J, Martínez-Catassús A. Use of palmitoylethanolamide in carpal tunnel syndrome: a prospective randomized study. *J Orthop Traumatol*. 2017 Dec;18(4):451-455. doi: 10.1007/s10195-017-0453-z
64. Pesce M, Seguela L, Cassarano S, Aurino L, Sanseverino W, Lu J, Corpetti C, Del Re A, Vincenzi M, Sarnelli G, Esposito G. Phytotherapies in COVID19: Why palmitoylethanolamide? *Phytother Res*. 2020 Dec 9. doi: 10.1002/ptr.6978
65. Orefice NS, Alhouayek M, Carotenuto A, Montella S, Barbato F, Comelli A, Calignano A, Muccioli GG, Orefice G. Oral Palmitoylethanolamide Treatment Is Associated with Reduced Cutaneous Adverse Effects of Interferon- β 1a and Circulating Proinflammatory Cytokines in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2016 Apr;13(2):428-38. doi: 10.1007/s13311-016-0420-z
66. Jung JI, Lee HS, Jeon YE, Kim SM, Hong SH, Moon JM, Lim CY, Kim YH, Kim EJ. Anti-inflammatory activity of palmitoylethanolamide ameliorates osteoarthritis induced by monosodium iodoacetate

- in Sprague-Dawley rats. *Inflammopharmacology*. 2021 Oct;29(5):1475-1486. doi: 10.1007/s10787-021-00870-3
67. Chen J, Liu Y, Zhao Z, Qiu J. Oxidative stress in the skin: Impact and related protection. *Int J Cosmet Sci*. 2021 Oct;43(5):495-509. doi: 10.1111/ics.12728
 68. Michalak M. Plant-Derived Antioxidants: Significance in Skin Health and the Ageing Process. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 6;23(2):585. doi: 10.3390/ijms23020585
 69. Petruk G, Del Giudice R, Rigano MM, Monti DM. Antioxidants from Plants Protect against Skin Photoaging. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Aug 2;2018:1454936. doi: 10.1155/2018/1454936
 70. Zduńska K, Dana A, Kolodziejczak A, Rotsztejn H. Antioxidant Properties of Ferulic Acid and Its Possible Application. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;31(6):332-336. doi: 10.1159/000491755
 71. Hahn HJ, Kim KB, Bae S, Choi BG, An S, Ahn KJ, Kim SY. Pretreatment of Ferulic Acid Protects Human Dermal Fibroblasts against Ultraviolet A Irradiation. *Ann Dermatol*. 2016 Dec;28(6):740-748. doi: 10.5021/ad.2016.28.6.740
 72. Kim J, Kim J, Lee YI, Almurayshid A, Jung JY, Lee JH. Effect of a topical antioxidant serum containing vitamin C, vitamin E, and ferulic acid after Q-switched 1064-nm Nd:YAG laser for treatment of environment-induced skin pigmentation. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Oct;19(10):2576-2582. doi: 10.1111/jocd.13323
 73. Ou Q, Zhang S, Fu C, Yu L, Xin P, Gu Z, Cao Z, Wu J, Wang Y. More natural more better: triple natural anti-oxidant puerarin/ferulic acid/polydopamine incorporated hydrogel for wound healing. *J Nanobiotechnology*. 2021 Aug 11;19(1):237. doi: 10.1186/s12951-021-00973-7
 74. Janus E, Pinheiro LR, Nowak A, Kucharska E, Świątek E, Podolak N, Perużyńska M, Piotrowska K, Duchnik W, Kucharski Ł, Klimowicz A. New Ferulic Acid and Amino Acid Derivatives with Increased Cosmeceutical and Pharmaceutical Potential. *Pharmaceutics*. 2022 Dec 29;15(1):117. doi: 10.3390/pharmaceutics15010117
 75. Das S, Wong ABH. Stabilization of ferulic acid in topical gel formulation via nanoencapsulation and pH optimization. *Sci Rep*. 2020 Jul 23;10(1):12288. doi: 10.1038/s41598-020-68732-6
 76. Sguizzato M, Ferrara F, Drechsler M, Baldisserotto A, Montesi L, Manfredini S, Valacchi G, Cortesi R. Lipid-Based Nanosystems for the Topical Application of Ferulic Acid: A Comparative Study. *Pharmaceutics*. 2023 Jul 12;15(7):1940. doi: 10.3390/pharmaceutics15071940
 77. Pueknang J, Saewan N. Stability and Anti-Aging of Encapsulated Ferulic Acid in Phosphorylated Rice Starch. *Molecules*. 2022 May 27;27(11):3463. doi: 10.3390/molecules27113463
 78. Mancuso A, Cristiano MC, Pandolfo R, Greco M, Fresta M, Paolino D. Improvement of Ferulic Acid Antioxidant Activity by Multiple Emulsions: In Vitro and In Vivo Evaluation. *Nanomaterials (Basel)*. 2021 Feb 8;11(2):425. doi: 10.3390/nano11020425
 79. Moldovan M, Lahmar A, Bogdan C, Părauan S, Tomuță I, Crișan M. Formulation and evaluation of a water-in-oil cream containing herbal active ingredients and ferulic acid. *Clujul Med*. 2017;90(2):212-219. doi: 10.15386/cjmed-668

Anexos

Anexo 1 – Fármacos quimioterápicos de administração intravenosa e oral aprovados pelo Infarmed, de acordo com o seu potencial emético.

Tabela 1: Fármacos quimioterápicos de administração intravenosa aprovados pelo Infarmed, listados de acordo com o seu potencial emético.

Elevada emetogenicidade			
Carboplatina AUC ≥ 4	Carmustina > 250mg/m ²	Ciclofosfamida > 1500mg/m ²	Cisplatina
Dacarbazina	Doxorrubicina ≥ 60 mg/m ²	Epirubicina > 90mg/m ²	Ifosfamida ≥ 2 g/m ²
Melfalano ≥ 140 mg/m ²	Sacituzumab	Trastuzumab deruxtecano	Regimes com Antraciclina e Ciclofosfamida
Moderada emetogenicidade			
Aldelesleucina	Amifostina > 300 mg/m ²	Bendamustina	Carboplatina AUC < 4
Carmustina ≤ 250 mg/m ²	Ciclofosfamida ≤ 1500 mg/m ²	Citarabina > 200mg/m ²	Clofarabina
Dactinomicina	Dinutuximab	Doxorrubicina < 60mg/m ²	Epirubicina ≤ 90 mg/m ²
Idarrubicina	Ifosfamida < 2g/m ²	Irinotecano	Irinotecano lipossómico
Melfalano < 140mg/m ²	Metrotexato ≥ 250 mg/m ²	Oxaliplatina	Temozolomida
Trabectedina			
Baixa emetogenicidade			
Aflibercept	Aldelesleucina	Amifostina ≤ 300 mg/m ²	Amivantamab
Axicabtagene ciloleucel	Azacitidina	Brentuximab vedotina	Brexucabtagene autoleucel
Cabazitaxel	Carfilzomib	Ciltacabtagene	Citarabina 100-

		autoleucel	200mg/m2
Docetaxel	Doxorrubicina lipossómica	Enfortumab vedotina	Eribulina
Etopósido	5-Fluorouracilo	Gemcitabina	Gemtuzumab ozogamicina
Idecabtagene vicleucel	Inotuzumab ozogamicina	Isatuximab	Lisocabtagene maraleucel
Loncastuximab terisina	Metrotexato 50-200mg/m2	Mitomicina	Mitoxantrona
Mogamulizumab	Moxetumomab pasudotox	Necitumumab	Paclitaxel
Paclitaxel-Albumina	Pemetrexedo	Pentostatina	Polatuzumab vedotina
Tafasitamab	Tagraxofusp	Talimogene laherparepvec	Tebentafusp
Thiotepa Riemser	Tisagenlecleucel	Topotecano	Trióxido de Arsénio
Mínima emetogenicidade			
Alemtuzumab	Asparaginase	Atezolizumab	Avelumab
Belantamab mafodotina	Bevacizumab	Bleomicina	Blinatumomab
Bortezomib	Cemiplimab	Cetuximab	Citarabina < 100mg/m2
Cladribina	Daratumumab	Decitabina	Dexrazoxano
Dostarlimab	Durvalumab	Elotuzumab	Fludarabina
Ipilimumab	Luspatercept	Metotrexato ≤50 mg/m2	Nelarabina
Nivolumab	Obinutuzumab	Ofatumumab	Panitumumab
Pembrolizumab	Pertuzumab	Pertuzumab/trastuzumab	Ramucirumab
Rituximab	Siltuximab	Teclistamab	Temsirolímus

Trastuzumab	Tremelimumab	Vinblastina	Vincristina
Vinorelbina			

Tabela 2: Fármacos quimioterápicos de administração oral aprovados pelo Infarmed, listados de acordo com o seu potencial emético.

Moderada a elevada emetogenicidade			
Avapritinib	Azacitidina	Binimetinib	Bosutinib > 400 mg/dia
Cabozantinib	Ceritinib	Ciclofosfamida ≥ 100mg/m ²	Crizotinib
Dabrafenib	Encorafenib	Estramustina	Etopósido
Fedratinib	Imatinib > 400 mg/dia	Lenvatinib > 12 mg/dia	Midostaurina
Mitotano	Niraparib	Olaparib	Procarbazina
Rucaparib	Selinexor	Temozolomida >75 mg/m ² /dia	
Baixa a mínima emetogenicidade			
Abemaciclib	Acalabrutinib	Afatinib	Alectinib
Alpelisib	Asciminib	Axitinib	Bexaroteno
Bosutinib ≤ 400 mg/dia	Brigatinib	Capecitabina	Capmatinib
Ciclofosfamida < 100mg/m ²	Clorambucilo	Cobimetinib	Dacomitinib
Dasatinib	Decitabina	Duvelisib	Entrectinib
Erlotinib	Everolimus	Fludarabina	Gefitinib
Gilteritinib	Glasdegib	Hidroxicarbamida	Ibrutinib
Idelalisib	Imatinib ≤ 400mg/dia	Ivosidenib	Ixazomib

Lapatinib	Larotrectinib	Lenalidomida	Lenvatinib $\leq 12\text{mg}/\text{dia}$
Lorlatinib	Melfalano	Mercaptopurina	Metotrexato
Neratinib	Nilotinib	Osimertinib	Palbociclib
Pazopanib	Pemigatinib	Pomalidomida	Ponatinib
Pralsetinib	Regorafenib	Ribociclib	Ripretinib
Ruxolitinib	Selpercatinib	Sonidegib	Sorafenib
Sotorasib	Sunitinib	Talidomida	Temozolomida $\leq 75\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$
Tepotinib	Tivozanib	Topotecano	Trametinib
Tucatinib	Vandetanib	Vemurafenib	Venetoclax
Vismodegib	Zanubrutinib		

Palmitoiletanolamida, a molécula, os seus alvos moleculares e aplicações terapêuticas



UC Estágio
Setembro de 2023
Beatriz de Oliveira Santos

Índice

1	Contextualização
2	PEA, a molécula
3	Alvos moleculares
4	Aplicações terapêuticas (inflamação, dor, infeções, alergias, saúde mental, articular e intestinal)

Contextualização

Palmitoiletanolamida (PEA), suplemento alimentar relativamente recente na farmácia.

Alterações de estilo de vida nos últimos tempos: vidas cada vez mais agitadas, menor realização de atividade física, alteração dos regimes alimentares, maior dependência de medicamentos, maior exposição a poluentes tanto ambientais como industriais.



+ Patologias crônicas:

cardiovasculares, inflamatórias, intestinais, osteoarticulares e distúrbios do sono por excesso de cansaço, stress e ansiedade.

Suplementos alimentares tratam-se de "géneros alimentícios que se destinam a complementar ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico", pela DGAV [1].

Os nutracêuticos, para além de complementarem a dieta nutricional, tal como os suplementos alimentares, também auxiliam na prevenção e no tratamento de patologias. No entanto, permanecem sem definição oficial e regulamentação [2].

PEA, a molécula [3, 4, 5, 6, 7, 8]

Amida de um ácido gordo endógeno, da família das N-aciletanolaminas (NAEs), família de compostos onde se insere também a anandamida (AEA) e o oleoiletanolamida (OEA).

1957: identificada na gema do ovo de galinha, soja e farinha de amendoim

1965: identificada em tecidos de mamíferos

Década 1960: comercializada para profilaxia de gripe e resfriado comum

Década 1970: começou a ser investigada, com eficácia comprovada na gripe

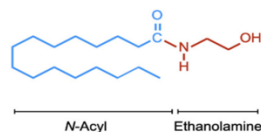


Fig. 1: Estrutura química da PEA [4].

Nome químico: N-(2-hidroxietil) hexadecanida

Características:

- Muito lipofílica, pouco solúvel em água;
- Baixa biodisponibilidade oral;
- Metabolismo a nível do intestino e fígado;
- Excreção predominantemente renal;
- Volume de distribuição elevado, encontrada no cérebro, coração, fígado, pele, músculos, trato gastrointestinal, tecido ocular e sangue. Também é encontrada no líquido amniótico e veia e artéria umbilicais.

É produzida endogenamente na bicamada fosfolipídica, em resposta a uma lesão ou processo inflamatório.

Encontrada também em alimentos: lecitina de soja, gema de ovo, farelo de amendoim, café torrado, feijão-frade, tomates, ervilhas, maçãs, lentilhas, batatas e leite humano e de vaca.

PEA, a molécula [3, 4, 5, 6, 8, 9]

Dada a baixa biodisponibilidade oral da molécula, a indústria tem tentado implementar algumas técnicas no desenvolvimento de suplementos.

- **Através da trituração mecânica:** PEA na forma micronizada (2 - 10 micra) e PEA na forma ultramicronizada (0,8 – 6 micra).
- **Através de sistemas de dispersão em água, constituídos por solventes, surfactantes e lípidos polares:** PEA na forma emulsionada.

DE ACORDO COM ESTUDOS EFETUADOS

PEA micronizada: em cães de raça beagle aumento 6x dos níveis plasmáticos, 2h após administração oral; em humanos aumento 2x dos níveis plasmáticos, 2h após administração oral.

PEA emulsionada, através da tecnologia *LipiSpense*: em humanos saudáveis aumento 1,75x dos níveis plasmáticos.

Baixa incidência de efeitos adversos: ocorrência de efeitos adversos inferior a 1/200 (incomum), em tratamentos de até 49 dias com PEA na dose de 1200 mg por dia nas primeiras 3 semanas e depois 600 mg por dia nas 4 semanas seguintes.

Molécula segura: sem potencial mutagénico, citotóxico, embriotóxico e teratogénico e baixa toxicidade oral.

LD50 > 2000 mg/kg de peso corporal.

NOEL > 1000 mg/kg de peso corporal, por dia.

Alvos moleculares

GPR55 [7, 11]

Recetor pertencente à família dos recetores órfãos acoplados à proteína G. A ativação por PEA conduz a uma maior ativação e recrutamento de neutrófilos, assim como uma maior regulação das células do sistema imunológico.

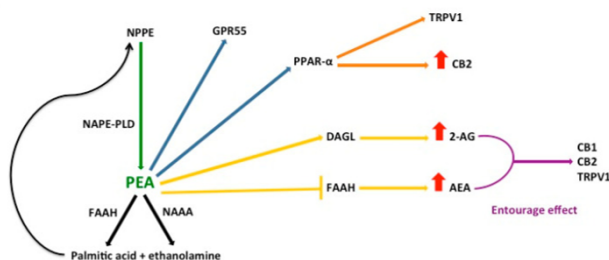


Fig. 2: Recetores e enzimas envolvidas na biossíntese e atuação da PEA [6].

PPAR-α [3, 4, 8, 10]

Recetor pertencente à família dos recetores ativados por proliferadores de peroxissoma. A sua ativação leva à inibição do NF-κB, da expressão de genes pró-inflamatórios, como IL-1, IL-6 e TNF-α, das proteínas STAT, da COX-2 e de proteínas de celular vascular, como VCAM-1. Leva ainda à ativação dos canais TRPV1 e ao aumento da expressão dos recetores CB2.

Mastócitos (alvo não representado na figura) [3, 4, 8, 10]

Células do sistema imunológico responsáveis por fazer a ligação entre o meio interno e o meio externo. A função da PEA nestas células imunológicas é impedir a sua desgranulação, mecanismo conhecido por antagonismo da lesão local autacóide e, desta forma, evitar a libertação de mediadores inflamatórios, tais como histamina, prostaglandina D2 e TNF-α.

Alvos moleculares

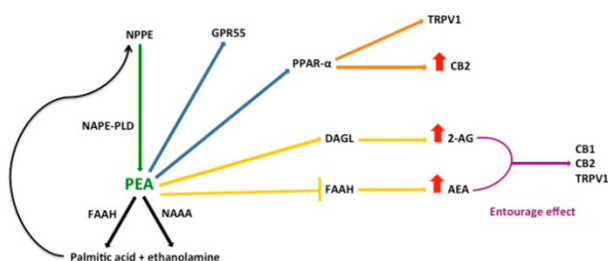


Fig. 2: Recetores e enzimas envolvidas na biossíntese e atuação da PEA [6].

Efeito entourage [3, 4, 6]

AEA, um composto endocanabinoide, apresenta como enzima hidrolítica responsável pela sua degradação a mesma da PEA, a amida hidrolase de ácidos gordos (FAAH). Assim, por um mecanismo competitivo do substrato para a enzima, dá-se uma menor degradação de AEA. A PEA também apresenta a capacidade de estimular a enzima responsável pela biossíntese do endocanabinoide 2-araquidonoilglicerol (2-AG), a diacilglicerol lipase (DAGL), aumentando assim os seus níveis séricos.

Deste modo, fica **substrato disponível para ativar os recetores canabinóides CB1 e CB2 e os recetores do potencial transitório vaniloide do tipo 1 (TRPV1)**.

Recetores CB1 e CB2: ação reguladora das respostas inflamatórias e nociceptivas, reduzindo a estimulação das vias nociceptivas da dor.

Recetores TRPV1: dessensibilização dos recetores conseguida pela AEA e 2-AG, levando a efeitos anti-nociceptivos e anti-inflamatórios.

PEA na inflamação

A atuação direta da PEA nos recetores PPAR- α leva a molécula PEA a apresentar eficácia anti-inflamatória, nomeadamente na redução do edema e na redução da translocação nuclear do NF- κ B, com diminuição da expressão de mediadores inflamatórios [10].



Estudos realizados em ratos com inflamação da retina revelaram uma **redução da inflamação** através da redução de infiltrados inflamatórios, como TNF- α e ICAM-1, diminuição da enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS), menor translocação de NF- κ B [7]. Outros estudos realizados com modelos de camundongos com edemas induzidos na pata e na orelha em que lhes foi administrado PEA verificou-se uma **melhoria da inflamação nos camundongos do tipo selvagem, mas não nos camundongos nulos para o PPAR- α** . Portanto, esta observação reflete a atividade da molécula a nível do recetor mencionado [8].

PEA na dor

Verifica-se pela administração de PEA uma redução da ativação de mastócitos, células da microglia e astrócitos e uma menor libertação de mediadores pró-inflamatórios, como TNF- α , COX-2, iNOS e NGF (fator de crescimento nervoso) [3].



Estudos revelaram

Redução do número de **crises de enxaqueca** com 600 mg diários de PEA [3].

Redução da dor neuropática e dor crônica de diferentes etiologias, no primeiro caso com 600 mg diários e no segundo caso com 600 mg duas vezes por dia. Concluiu-se o alívio da dor com a toma de PEA é um processo progressivo [7].

PEA nas infeções

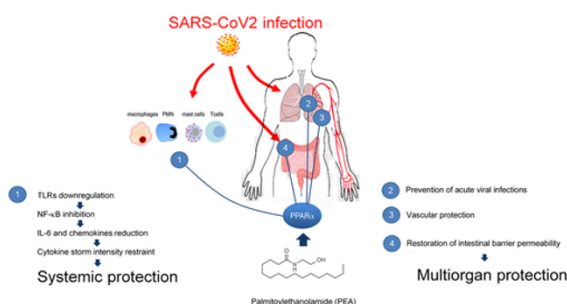


Fig. 3: Mecanismos protetores da PEA na Covid-19 [13].

A PEA através da sua **ação inibitória da desgranulação dos mastócitos** leva à redução da inflamação e fibrose pulmonar, induzidas por mastócitos, decorrentes da infeção por SARS-CoV2. **A atuação da molécula no PPAR- α** leva à redução de mediadores pró-inflamatórios e à regulação negativa do NF- κ B. Verifica-se uma redução do stress oxidativo, levando a menos lesões a nível vascular e endotelial, evitando assim uma resposta inflamatória sistémica, e ainda efeitos protetores a nível intestinal, mantendo a barreira íntegra e impedindo infeções a nível sistémico [13].

PEA nas alergias

Através de estudos *in vitro* e *in vivo* de **dermatite alérgica**, com queratinócitos humanos e camundongos, respetivamente, comprovou-se que a PEA tem ação através da ação nos canais TRVP1, pelo aumento dos valores de AEA, que levam à dessensibilização destes canais, assim como pela inibição da desgranulação de mastócitos [7].



De acordo com um estudo realizado em humanos com **eczema atópico**, a utilização de um creme contendo PEA na sua composição levou a uma melhoria da sintomatologia, nomeadamente, redução do prurido, eritema, escoriação e secura [3].

Estudos efetuados em cães com **dermatite atópica**, tratados com PEA ultramicronizada, revelaram uma redução do prurido e das lesões cutâneas [7].

PEA na saúde mental

Ação neuroprotetora da PEA prende-se com a inibição da apoptose e da autofagia a nível das células cerebrais pelas vias bax/bcl2 e Akt/mTOR/p70S6K, promoção da neurogénese, proteção das células da toxicidade do glutamato pelos recetores NMDA, redução do edema cerebral, diminuição dos níveis de iNOS. Ações conseguidas pela atuação a nível do recetor PPAR- α [1, 6].

- Estudos efetuados *ex vivo* em ratos com **doença de Alzheimer** tratados com 10-100mg/kg de PEA demonstraram uma redução da neuroinflamação, da toxicidade induzida pelo glutamato, do stress oxidativo e da degradação e mecanismos apoptóticos neuronais. Revelou melhorar ainda défices motores e cognitivos e comportamento [3].
 - Estudo controlado por placebo em pacientes com **esclerose múltipla** com 600mg diários de PEA na forma ultra-micronizada, por via oral, durante 12 meses, mostrou redução acentuada dos níveis séricos de três mediadores inflamatórios, TNF- α , IL-17 e IFN- γ , comparativamente com o grupo controlo. Para além desta conclusão, neste estudo também se demonstrou a elevação dos níveis séricos de AEA e OEA [6, 14].
-

PEA na saúde articular

Estes efeitos da PEA são resultado da diminuição de metaloproteínases, enzimas responsáveis pela destruição da matriz extracelular, e mediadores inflamatórios, como NO, PGE2, TNF- α e IL-1 β [3, 14].



- Num estudo onde se comparou a utilização de PEA e de ibuprofeno no controlo da dor da **osteoartrite da articulação temporomandibular** revelou uma maior eficácia com PEA [3].
 - Num outro estudo, com uma duração de oito semanas, com pacientes com **osteoartrite do joelho**, a PEA também demonstrou reduzir a dor e a rigidez e melhorar a função das articulações. A redução da dor foi de 40%, em pacientes que receberam 300mg de PEA e 49,5% para os que receberam 600mg da molécula, com uma diminuição ainda do consumo de medicação de resgate, como são anti-inflamatórios não esteróides e paracetamol [3].
-

PEA na saúde intestinal

A administração de PEA numa situação de desregulação intestinal parece reduzir a disbiose, com **um aumento da produção de bactérias comensais, como *Akkermansia muciniphila*, *Eubacterium* e *Enterobacteriaceae*** [1].



Estudos efetuados em modelos animais com **inflamação intestinal crónica** mostraram que os níveis endógenos de PEA se encontravam diminuídos assim como apresentavam um trânsito intestinal mais acelerado. A administração exógena de PEA veio melhorar o trânsito e a motilidade intestinal [1].

A ação da PEA nestas patologias dá-se pela ação direta da molécula nos recetores PPAR- α e GPR55, assim como pela ação indireta nos recetores CB1 e CB2 [7].

Conclusão

O consumo de um suplemento alimentar com base numa molécula endógena e encontrada na alimentação pode ser uma alternativa mais eficaz e segura.

Dado o perfil de segurança da molécula PEA, esta pode ser utilizada como suplemento alimentar de forma regular, com uma dose diária até 1200 mg. De facto, o seu metabolismo origina compostos relativamente inativos que não acarretam quaisquer efeitos adversos. Assim, o consumo de PEA de forma assídua vai reforçar a imunidade do organismo humano, favorecer o seu bem-estar geral e proporcionar um envelhecimento saudável, ajudando na saúde intestinal, articular e mental.



De reforçar que devem ser considerados mais estudos quanto ao perfil farmacocinético da molécula, principalmente acerca da sua biodisponibilidade, volume de distribuição e ocorrência de efeitos adversos a longo prazo, em humanos doentes e saudáveis.

Palmitoiletanolamida, a molécula, os seus alvos moleculares e aplicações terapêuticas

Obrigada!

Bibliografia

- [1] Suplementos alimentares. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. [Internet] Disponível em: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/> [consultado em 18 jul 2023]
- [2] Puri V, Nagpal M, Singh I, Singh M, Dhingra GA, Huanbutta K, Dheer D, Sharma A, Sangnim T. A Comprehensive Review on Nutraceuticals: Therapy Support and Formulation Challenges. *Nutrients*. 2022 Nov 3;14(21):4637. doi: 10.3390/nu14214637
- [3] Clayton P, Hill M, Bogoda N, Subah S, Venkatesh R. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. *Int J Mol Sci*. 2021 May 18;22(10):5305. doi: 10.3390/ijms22105305
- [4] Rankin L, Fowler CJ. The Basal Pharmacology of Palmitoylethanolamide. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 26;21(21):7942. doi: 10.3390/ijms21217942
- [5] Gabrielsson L, Mattsson S, Fowler CJ. Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Oct;82(4):932-42. doi: 10.1111/bcp.13020
- [6] Petrosino S, Schiano Moriello A. Palmitoylethanolamide: A Nutritional Approach to Keep Neuroinflammation within Physiological Boundaries-A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 15;21(24):9526. doi: 10.3390/ijms21249526
- [7] Petrosino S, Di Marzo V. The pharmacology of palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations. *Br J Pharmacol*. 2017 Jun;174(11):1349-1365. doi: 10.1111/bph.13580
-

Bibliografia

- [8] Clayton P, Subah S, Venkatesh R, Hill M, Bogoda N. Palmitoylethanolamide: A Potential Alternative to Cannabidiol. *J Diet Suppl*. 2023;20(3):505-530. doi: 10.1080/19390211.2021.2005733
- [9] Nestmann ER. Safety of micronized palmitoylethanolamide (microPEA): lack of toxicity and genotoxic potential. *Food Sci Nutr*. 2016 Jun 15;5(2):292-309. doi: 10.1002/fsn3.392
- [10] Grabacka M, Pierzchalska M, Płonka PM, Pierzchalski P. The Role of PPAR Alpha in the Modulation of Innate Immunity. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 29;22(19):10545. doi: 10.3390/ijms221910545
- [11] Yang H, Zhou J, Lehmann C. GPR55 - a putative "type 3" cannabinoid receptor in inflammation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2016 May 1;27(3):297-302. doi: 10.1515/jbcpp-2015-0080
- [12] Faig-Martí J, Martínez-Catassús A. Use of palmitoylethanolamide in carpal tunnel syndrome: a prospective randomized study. *J Orthop Traumatol*. 2017 Dec;18(4):451-455. doi: 10.1007/s10195-017-0453-z
- [13] Pesce M, Seguela L, Cassarano S, Aurino L, Sanseverino W, Lu J, Corpetti C, Del Re A, Vincenzi M, Sarnelli G, Esposito G. Phytotherapies in COVID19: Why palmitoylethanolamide? *Phytother Res*. 2020 Dec 9. doi: 10.1002/ptr.6978
- [14] Orefice NS, Alhouayek M, Carotenuto A, Montella S, Barbato F, Comelli A, Calignano A, Muccioli GG, Orefice G. Oral Palmitoylethanolamide Treatment Is Associated with Reduced Cutaneous Adverse Effects of Interferon- β 1a and Circulating Proinflammatory Cytokines in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2016 Apr;13(2):428-38. doi: 10.1007/s13311-016-0420-z
-

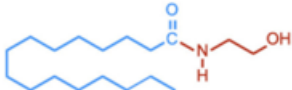
Anexo 3 - Panfleto informativo. Tema 1: Palmitoiletanolamida, a molécula, os seus alvos moleculares e aplicações terapêuticas.

PALMITOILETANOLAMIDA
SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR

O que são suplementos alimentares?

São fontes concentradas de nutrientes, vitaminas ou minerais com vista a complementar regimes alimentares. Não são substitutos de um estilo de vida saudável nem de uma alimentação variada e equilibrada, apenas ajudam a suprimir algumas necessidades nutricionais para um melhor bem-estar geral.

O que é a palmitoiletanolamida?



A **palmitoiletanolamida (PEA)** trata-se de uma amida de um ácido gordo endógeno, produzida no nosso organismo em resposta a uma lesão ou processo inflamatório. Pode ser encontrada no **cérebro, coração, fígado, pele, músculos, trato gastrointestinal, tecido ocular e sangue**. Também é encontrada no **líquido amniótico** e na **veia e artéria umbilicais**, responsáveis pela nutrição do feto.

Pode também ser obtida através de alguns alimentos:

lecitina de soja, gema de ovo, farinha de amendoim, café torrado, feijão-frade, tomates, ervilhas, maçãs, lentilhas, batatas e leite humano e de vaca.



A PEA apresenta inúmeras atividades terapêuticas:

- Anti-inflamatória
- Analgésica
- Anti-infecciosa
- Antialérgica

Assim, apresenta uma contribuição positiva na **regulação da saúde mental, articular e intestinal**.



Apesar da PEA ser uma molécula produzida no nosso organismo, no caso de inflamações crónicas, os seus níveis tendem a diminuir, daí a importância da administração exógena de PEA nestas situações.

Verifica-se com a toma de PEA: redução da inflamação, dor crónica, dor articular, lesões cutâneas por dermatite atópica; aumento de bactérias comensais do intestino, as chamadas “bactérias boas”.

Como tomar?

Pode ser tomada uma dose de PEA até 1200 mg por dia.



Portanto, 1 a 2 cápsulas por dia, antes ou após a refeição, engolir a cápsula inteira com um copo de água.

Um suplemento alimentar com base numa molécula endógena e encontrada na alimentação pode ser uma alternativa eficaz e segura.

Para esclarecimentos adicionais, fale com o seu farmacêutico.





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL
www.ff.up.pt