

Patrícia Filipa Jantarada Flores

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ciclodextrinas na Prevenção e Tratamento da Aterosclerose” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Major Farmacêutico Paulo Santos, da Doutora Marília João Rocha e da Professora Doutora Ana Rita Ramalho Figueiras e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Patrícia Filipa Jantarada Flores

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ciclodextrinas na Prevenção e Tratamento da Aterosclerose” referents à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Major Farmacêutico Paulo Santos, da Doutora Marília João Rocha e da Professora Doutora Ana Rita Ramalho Figueiras e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017

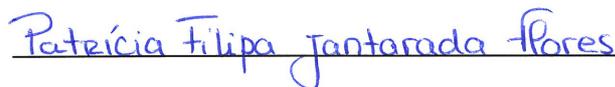


UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Patrícia Filipa Jantarada Flores, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012138352, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ciclodextrinas na prevenção e tratamento da Aterosclerose” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 12 de julho de 2017.



(Patrícia Filipa Jantarada Flores)

Agradecimentos

Um Muito Obrigada à Professora Doutora Ana Rita Figueiras, pela compreensão e disponibilidade com que sempre me orientou;

A toda a Equipa da Sucursal de Coimbra do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos: ao Dr. Paulo César Santos, ao Dr. Victor Rodrigues, ao 2º Sargento Jorge Ferreira, à D. Celeste Casquilho, ao Micael Ribeiro, pelo companheirismo e instrução que me proporcionaram durante o meu estágio em Farmácia Comunitária;

À Doutora Marília João, à Dra. Teresa Santos, à Dra. Angelina e à Dra. Céu por me terem dado a conhecer o potencial de um Farmacêutico em Farmácia Hospitalar;

Agradeço ainda aos meus amigos da Faculdade, essenciais durante o meu percurso académico;

Por fim, agradeço aos meus melhores amigos: os Meus Pais. Tudo o que conquistei, devo-a eles.

“Escolha um trabalho que você ame,
e não terá que trabalhar um só dia na sua vida”,

CONFÚCIO

Índice

<u>Relatório Estágio em Farmácia Comunitária</u>	1
Lista de abreviaturas	2
I. Introdução	3
II. Análise SWOT (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças)	3
III. Resolução de casos clínicos	12
IV. Conclusão	15
V. Bibliografia	16
<u>Relatório Estágio em Farmácia Hospitalar</u>	17
Lista de abreviaturas	18
VI. Introdução	19
VII. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E	19
VIII. Serviços Farmacêuticos Hospitalares	19
IX. Análise SWOT (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças)	20
X. Conclusão	28
XI. Bibliografia	29
Anexo	30
<u>Monografia Ciclodextrinas na prevenção e tratamento da aterosclerose</u>	31
Lista de abreviaturas	32
Resumo/Palavras-chave	34
Abstract/Keywords	35
XII. Introdução	36
XIII. Aterosclerose	37
13.1. Definição e mecanismo de ação	37
13.2. O papel do colesterol e das lipoproteínas	38
13.3. Caveolae e caveolina-I	40
XIV. Ciclodextrinas	42
14.1. Definição e estrutura	42
14.2. Derivados das ciclodextrinas	45
14.3. Beta-Ciclodextrinas: prevenção e tratamento da aterosclerose	47
14.4. Derivados hidrófilos: M-β-CD e HP-β-CD	48
XV. Conclusão	53
XVI. Bibliografia	55

Relatório

Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de abreviaturas

ADM-IASFA: Assistência na Doença aos Militares/Instituto de Ação Social das Forças Armadas

CSMC: Centro de Saúde Militar de Coimbra

DFA: Deficientes das Forças Armadas

FH: Farmácia Hospitalar

HMR2: Hospital Militar Regional nº 2

LAC: Laboratório de Análises Clínicas

LM: Laboratório Militar

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM: Medicamentos não sujeitos a Receita Médica

MSRM: Medicamentos sujeitos a Receita Médica

SAD-GNR: Serviço de Assistência na Doença da Guarda Nacional Republicana

SAD-PSP: Serviço de Assistência na Doença da Polícia de Segurança Pública

Suc – Coimbra LMPQF: Sucursal de Coimbra do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos

SWOT: *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades), *Threats* (Ameaças)

I. Introdução

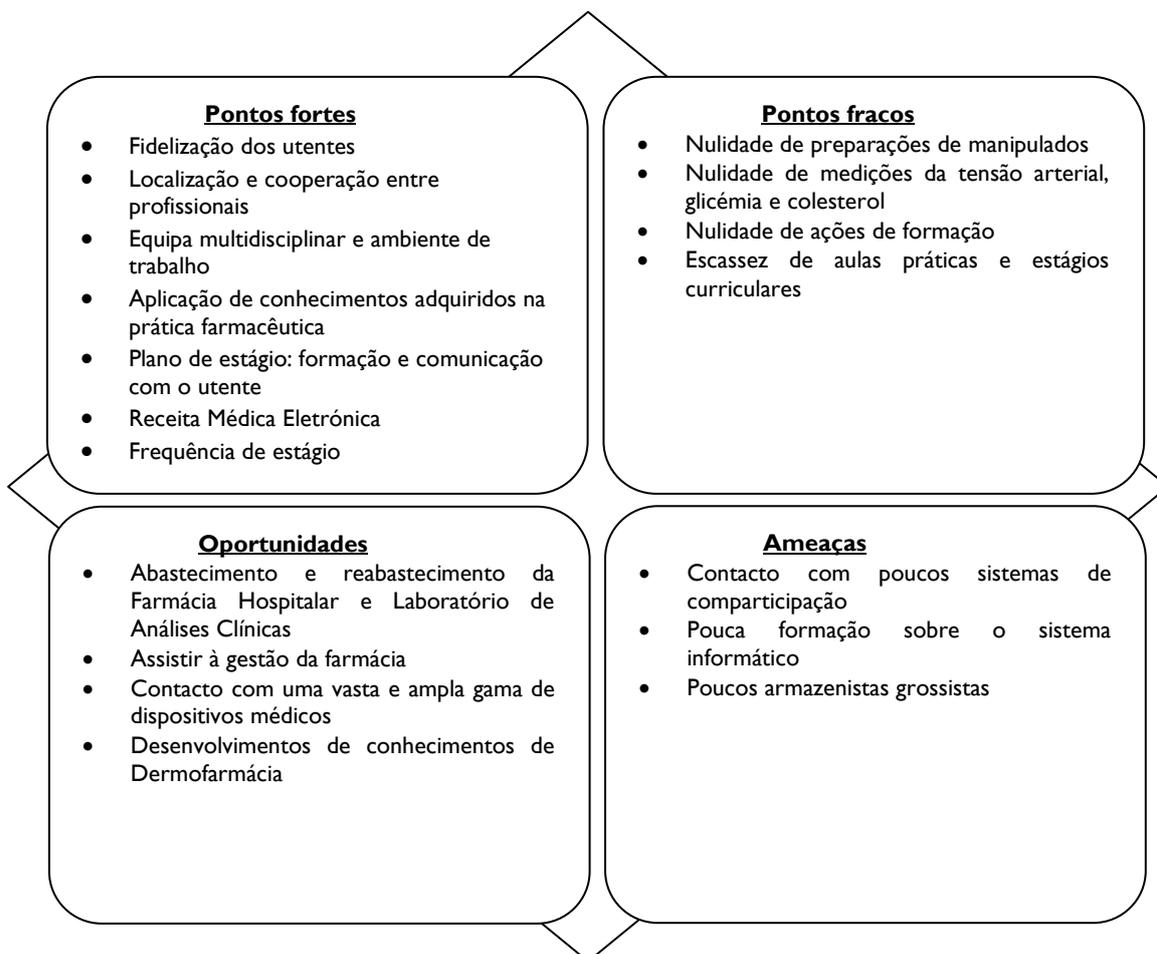
O presente relatório foi realizado no âmbito do estágio de farmácia comunitária que tem como objetivo a aplicação e integração de conhecimentos adquiridos no curso, perante a realidade da profissão farmacêutica, permitindo desenvolver e amplificar os mesmos.

O meu estágio decorreu na Sucursal de Coimbra do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos (Suc-Coimbra LMPQF), doravante designada por Laboratório Militar (LM), no período entre 9 de janeiro e 28 de abril de 2017, sob a orientação do *Major* Farmacêutico Paulo Santos.

Através deste relatório pretendo abordar as atividades que executei enquanto estagiária e alguns aspetos do funcionamento da mesma, destacando a importância de profissional como membro ativo de saúde pública.

II. Análise SWOT

Tabela I: diagrama-resumo da análise SWOT.



Pontos fortes

a) Fidelização dos utentes

O LM apresenta um conjunto de utentes fidelizados, o que me permitiu, num curto espaço de tempo de atendimento ao balcão, não só conhecer os utentes pelo seu nome, o que transmite imediatamente uma atitude mais acolhedora, mas também que conhecesse de antemão os laboratórios dos medicamentos que estes costumam adquirir.

Assim consegui agilizar o atendimento ao utente visto que muitos deles não se recordam do laboratório do medicamento que tomam, no caso dos genéricos, mas também fazer um melhor aconselhamento farmacêutico, conquistando, assim, a confiança rápida dos utentes, o que se revelou importante, pois não senti de forma tão acentuada a descredibilização que muitas vezes se dá aos estagiários por serem elementos novos.

b) Localização e cooperação entre profissionais

O LM localiza-se na rua *Vandelli*, junto ao Centro de Saúde Militar de Coimbra (CSMC), antigo Hospital Militar Regional nº 2 (HMR2). O facto do CSMC se localizar no mesmo perímetro que o LM facilita o acesso dos utentes à farmácia, cuja grande maioria são pessoas sozinhas ou idosas, que se dirigem à mesma após a consulta que tiveram no CSMC.

Além disso, a sua localização favorece também uma maior cooperação entre profissionais de saúde no sentido de dar o melhor tratamento/aconselhamento aos utentes. Deste modo consegui desenvolver uma relação de confiança com outros profissionais, beneficiando não só a minha formação, pela partilha de experiências e conhecimentos, mas também o meu espírito de equipa, entretajuda e respeito mútuo, princípios pelos quais o LM se rege.

c) Equipa multidisciplinar e ambiente de trabalho

A equipa do LM é constituída por profissionais dinâmicos e acolhedores, o que promoveu a minha fácil integração e constante motivação. Caracterizam-se sobretudo pelo seu profissionalismo e competência, pois ainda que cada profissional tenha as suas responsabilidades distribuídas, o trabalho de todos se complementa, o que facilita a percepção pelo estagiário das mais diversas variáveis de gestão e controlo de uma farmácia.

A equipa multidisciplinar com quem tive o gosto de trabalhar deu-me as condições necessárias para que todo o meu estágio corresse bem, instruíram-me, tornaram-me uma melhor pessoa, mais sensível e mais comunicativa, mas sobretudo uma melhor profissional.

d) Aplicação de conhecimentos adquiridos no curso na prática farmacêutica

O estágio no LM permitiu-me pôr em prática os vários conhecimentos e competências adquiridos no decorrer do curso.

As disciplinas que constituem o curso revelaram ser essenciais para a realização de um trabalho correto e rentável enquanto estagiária.

Das várias disciplinas que constituem o curso, indubitavelmente as de maior aplicação ao nível de farmácia comunitária e conseqüente atendimento/aconselhamento e intervenção farmacêutica são as de Farmacologia. Foram fundamentais ao nível da verificação da conformidade da prescrição de terapêuticas em relação às patologias dos utentes e esclarecimento quanto a posologias. Ainda que inicialmente possa ser desafiante, uma vez que no curso abordamos os medicamentos maioritariamente pelo seu princípio ativo, como na farmácia somos confrontados com os nomes comerciais, com o tempo e a orientação correta foi possível fazer uma rápida associação entre os mesmos.

Surpreendentemente, já que se trata de um ambiente de farmácia comunitária, a disciplina de Bioquímica foi essencial, visto que em prol da fidelização dos utentes, estes depositam grande confiança no farmacêutico pra lhes dar um *feedback* sobre análises hematológicas.

Também a disciplina de Intervenção Farmacêutica em Autocuidados de Saúde e Fitoterapia foi essencial em prol do bom aconselhamento relativamente a Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e outros produtos de saúde, higiene e cosmética. Ainda que ache que no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), esta área poderia ser mais explorada, o estágio torna-se sem dúvida uma mais-valia porque todos os dias somos confrontados com situações diferentes, que vão assim permitindo desenvolver e cimentar os nossos conhecimentos.

Posto isto, e ainda que apenas tenha mencionado algumas disciplinas que constituem o curso, devo salientar que todas são relevantes, uma vez que servem de base a outras, o que as torna equivalentemente importantes no exercício da atividade farmacêutica.

e) Plano de estágio: formação e comunicação com o utente

Tal como o curso, também o meu estágio, teve uma linha condutora de orientação e realização de tarefas para que pudesse de um modo crescente e metódico delinear o meu conhecimento e aprimorar a minha formação.

No início do meu estágio a maioria das tarefas que desempenhei foram em *back office*, no âmbito da realização de encomendas, aprovisionamento e gestão de existências, o que me permitiu familiarizar com o espaço físico do LM, e assim obter uma visão geral sobre a dinâmica das encomendas, horas de entregas, quais os fornecedores dos diferentes produtos. Estas tarefas revelaram-se importantes enquanto futura farmacêutica em formação, pois permitiram-me associar nomes comerciais a princípios ativos e associar cores e formatos das embalagens a laboratórios, mas sobretudo contactar com uma grande variedade de medicamentos.

Considero que a fase de receção é um processo que exige muita atenção uma vez que é essencial conferir validades e preços, bem como se as quantidades e os produtos enviados correspondem aos pedidos/encomendados. É na minha opinião uma das tarefas mais importantes, porque vai determinar toda a organização subsequente relacionada com a gestão de *stocks*. É fulcral que o farmacêutico faça uma boa gestão, de modo a que exista rotatividade, evitando assim a acumulação de produtos.

Tive também a possibilidade de realizar devoluções e perceber quais os motivos que as podem justificar, sendo o mais frequente ser por aproximação do fim do prazo de validade.

Após esta fase inicial, fulcral à minha formação e que potenciou a minha adaptação e familiarização ao movimento e espaço físico da farmácia e ao sistema informático, passei à fase mais desafiante e dinâmica, na minha opinião: o atendimento ao balcão.

Foi a etapa onde aprendi mais e onde pude desenvolver a minha capacidade comunicativa. Sendo a maioria dos utentes do LM uma população idosa, o farmacêutico tem de garantir que toda a informação transmitida foi recebida e percebida de um modo claro, o que exige muita calma e compreensão e muitas vezes o uso de vocabulário simples para que possa ser bem entendido, até porque muitos utentes tinham dificuldades de audição, outros viviam sozinhos, entre outras particularidades.

Além disso tratando-se de uma instituição militar, muitos dos utentes já mesma na reforma mantêm a firmeza de uma carreira militar, apreciando ainda que sejam tratados pelo seu posto militar, o que de alguma forma foi desafiante, tendo que me ajustar a diferentes situações. Também o facto de muitos dos nossos utentes sofrerem do transtorno de *stress* pós-traumático, levou a que tivesse que ter cuidados extra com o modo como abordava o

utente e com movimentos físicos ou sonoros bruscos, procurando, assim, agilizar o processo visto que muitos deles se sentiam apreensivos em espaços pequenos e fechados.

f) Receita Médica Eletrónica

A maioria das receitas que chegavam ao LM eram maioritariamente eletrónicas. Na minha perspetiva, as receitas eletrónicas facilitam o trabalho do farmacêutico, e sobretudo do estagiário, visto que após a leitura eletrónica dos códigos da receita, o *software* identifica prontamente se a mesma se encontra dentro da validade ou não, o que diminui a probabilidade de errar. Além disso como é feita uma verificação dos códigos produto a produto, consegue – se evitar erros, tais como confusões entre cápsulas ou comprimidos, número de unidades por embalagem, dosagens, entre outros.

Estes fatores ajudaram-me a sentir mais confiante e segura aquando do atendimento ao balcão, pois seguindo corretamente os passos, não cometia este tipo de erros, podendo deste modo concentrar-me mais no aconselhamento, e agilizar o processo de atendimento.

g) Frequência de estágio

No meu ponto de vista, a duração do estágio é o tempo adequado para conhecer a dinâmica da atividade profissional em farmácia comunitária.

No seguimento da minha rápida integração, consequência da equipa dinamizadora e motivadora da farmácia onde estagiei, rapidamente me foram ensinados noções sobre as mais variadas vertentes que uma farmácia de oficina envolve.

Sinto portanto que a farmácia favoreceu a aquisição rápida e fácil das competências necessárias para que pudesse tirar o maior proveito do estágio e portanto para mim, o número de horas foi o suficiente.

Além disso o meu estágio foi durante os primeiros quatro meses do ano, o que me levou a confrontar com situações distintas características das estações do ano.

Pontos fracos

h) Nulidade de preparações de manipulados

No decorrer do meu estágio não pude experienciar a preparação de medicamentos manipulados uma vez que o LM não faz a preparação dos mesmos. Sinto que tal teria sido uma mais-valia para pôr em prática os conhecimentos adquiridos no MICEF.

i) Nulidade de medições da tensão arterial e glicémia

Não tive oportunidade de efetuar medições da tensão arterial e glicémia na farmácia, uma vez que, pelo facto de o LM se encontrar dentro do perímetro do CSMC/HMR2, os utentes acabam, por opção médica ou pessoal, por fazer tais medições aquando da consulta. Penso que teria sido vantajoso fazer este tipo de medições pois fomenta a relação que se estabelece entre o profissional de saúde e o utente.

j) Nulidade de ações de formação

No meu ponto de vista a participação em ações de formação/congressos/workshops é uma mais-valia para o estagiário, futuro profissional de saúde, porque não só lhe permite contactar com pessoas com uma incrível cultura e experiência laboral, bem como contactar primariamente com produtos novos, e deste modo alargar o conhecimento acerca dos diferentes produtos disponíveis no mercado.

Assim, gostaria de ter tido a oportunidade de ter frequentado ações de formação por achar que são um grande contributo na nossa formação enquanto farmacêuticos

O facto de não ter ido a formações resulta do LM receber poucos convites.

k) Escassez de aulas práticas e estágios curriculares

Na minha opinião o curso deveria apostar em mais aulas práticas, pois permitem-nos consolidar os conteúdos e conhecimentos adquiridos nas aulas teóricas.

Além disso, e mesmo sabendo que a faculdade dá a oportunidade de fazer estágios de verão, sinto que o curso deveria incluir pelo menos mais um estágio curricular, no 3º ou 4º ano, ainda que de duração mais curta, por forma a promover a nossa integração no mundo farmacêutico, deste modo seria mais fácil para o aluno perceber qual a área com a qual mais se identifica, pois só quando confrontados com a realidade conseguimos ter essa percepção.

Penso que a possibilidade de realizar mais um estágio curricular durante o curso, seria fundamental não só para desenvolver espírito de equipa e método, mas sobretudo para desenvolver as nossas capacidades comunicativas e cognitivas.

Oportunidades

l) Abastecimento e reabastecimento da Farmácia Hospitalar (FH) e Laboratório de Análises Clínicas (LAC)

Uma das mais importantes polivalências do LM é o fornecimento de produtos à FH e ao LAC.

A FH tem como funções o armazenamento, controlo e distribuição de medicamentos e/ou outros produtos de saúde, mas sobretudo o reabastecimento dos diferentes serviços do CSMC/HMR2.

Determinado serviço do CSMC/HMR2 faz uma requisição à FH, que caso não tenha o pedido em *stock*, fará uma requisição do pretendido ao LM.

Outra das missões do LM é o abastecimento do LAC do CSMC/HMR2 ao qual lhe é fornecido *kits* e reagentes para as análises clínicas.

A *Talinamed* revelou-se como o principal fornecedor de material médico-hospitalar, do qual se destaca compressas, luvas, chinelos, coberturas de sapatos, babetes, entre outros.

Esta valente permitiu-me contactar com múltiplos fornecedores, diferenciados quanto ao tipo de produtos que fornecem, mas também perceber o funcionamento de abastecimento de um serviço de saúde desde a sua requisição até ao fornecimento do mesmo, e assim compreender as necessidades de um hospital e como a farmácia tem capacidade de o satisfazer e o modo como o faz.

m) Assistir à gestão da farmácia

Um dos aspetos diferenciadores do LM é o facto de precisar de pedir à Sede o cabimento e compromisso para efetuar uma compra, já que se trata de uma entidade pertencente ao Estado. O número de cabimento e compromisso representa “a obrigação de efetuar pagamentos a terceiro em contrapartida do fornecimento de bens e serviços para que o fornecedor tenha uma garantia de que os produtos são pagos futuramente”^[1].

Estagiar numa farmácia que se rege por tal permitiu-me perceber que ainda que possa ser um processo de compra possivelmente mais moroso, é também mais controlado, uma vez que impede que surjam dívidas, permitindo uma melhor gestão financeira.

n) Contacto com uma vasta e ampla gama de dispositivos médicos

Durante o meu estágio pude contactar com uma grande variedade de dispositivos médicos desde a área de implantologia, como coroas, pilares de cicatrização até aos mais comuns como seringas, compressas, sacos de urina, pensos, entre outros.

O facto de vários utentes do LM apresentarem múltiplas deficiências físicas, bem como o facto de o LM fazer o reabastecimento hospitalar leva a que seja potencializado este contacto com uma vasta gama de dispositivos médicos.

Dos dispositivos médicos disponíveis na farmácia, diria que aqueles que são mais procurados são as fraldas, fralda-cueca, resguardos e as meias de compressão, e como tal desde o início do meu estágio me foram dadas informações relativamente aos mesmos para que pudesse esclarecer os utentes e aconselhá-los na melhor opção para o seu quotidiano.

Quanto às fraldas e resguardos, foram-me fornecidas informações sobre tamanhos, níveis de absorção, especificidade da situação, o que fez com que me sentisse confiante aquando do aconselhamento de determinado produto desta gama.

Em relação às meias de compressão, cujo fornecedor é a *Ortostar*, são vários os aspetos necessários abordar com o utente, pois não só é necessário tirar as medidas para a escolha do tamanho, explicar os diferentes tipos de meia existentes, mas também ensiná-los o modo mais correto para agilizar a sua colocação e correto modo de utilização.

O facto de haver em grande quantidade, variedade e rotatividade dispositivos médicos foi um aspeto positivo para a minha formação, já que considero esta área como uma das lacunas do MICF, sendo os conhecimentos transmitidos sobre os mesmos escassos.

o) Desenvolvimentos de conhecimentos de Dermofarmácia

Durante o estágio tive a oportunidade de explorar uma área com a qual me identifico muito, a Dermofarmácia. Ainda que no curso seja contemplada uma disciplina neste âmbito, só na farmácia pude perceber a enorme variedade e especificidade de produtos que há.

Foi realmente uma área que gostei de explorar e sobre as quais sempre me foi incentivado a pesquisar, sendo-me fornecidos catálogos das mais variadas marcas, para que pudesse estudar as vastas gamas que existem no mercado.

Ainda que fosse estagiária, como única profissional do sexo feminino no atendimento ao balcão, os utentes que procuravam este tipo de produtos, na maioria senhoras, interpelavam-me a mim para aconselhamento, o que permitiu desenvolver e aprimorar os meus conhecimentos sobre a área.

Ameaças

p) Contacto com poucos sistemas de participação

O facto de o LM só ter acordo com três subsistemas de saúde, levou a que não conseguisse explorar os diferentes e mais variados sistemas de participação. Os subsistemas de saúde com os quais a farmácia tem acordo são:

- ADM-IASFA: Assistência na Doença aos Militares/Instituto de Ação Social das Forças Armadas. Constituem o subsistema de saúde mais atendido na Sucursal, sendo de notar uma particularidade importante no atendimento aos beneficiários deste subsistema que sejam portadores da portaria nº 1034/2009, de 11 de setembro, aos quais lhes é atribuída a categoria de Deficientes das Forças Armadas (DFA)^[2];
- SAD-GNR: Serviço de Assistência na Doença da Guarda Nacional Republicana;
- SAD-PSP: Serviço de Assistência na Doença da Polícia de Segurança Pública.

Posto isto, é necessário solicitar ao utente o cartão de saúde que identifica o subsistema ao qual pertence, bem como conferir a validade do mesmo para evitar devolução de receitas. Uma vez que tive contacto com apenas estes regimes de participação, acabei por não tornar o meu conhecimento tão abrangente como seria de esperar.

Note-se que, os subsistemas supracitados são fundamentais aquando do processamento de prescrições de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e comparticipados.

Ainda assim, o LM faz atendimentos, aconselhamento e dispensa de MNSRM ou outros produtos de venda livre a qualquer utente, ainda que este não se insira em nenhum dos subsistemas supracitados.

q) Pouca formação sobre o sistema informático

Durante o decorrer do curso, o sistema informático sobre o qual nos falavam era o *Sifarma 2000*[®]. O MICF promoveu inclusive uma formação, na qual nos foram apresentadas todas as suas funcionalidades. Ainda assim, não só me pareceu que a formação não tenha sido suficiente para explorar todas as potencialidades do sistema, como também acho relevante que durante o curso fossem dados a conhecer outros *softwares* tais como o *SPharm*. O *SPharm*, sistema informático do LM, revelou ser bastante simples e intuitivo.

Penso que seria de extrema importância uma abordagem prévia sobre os *softwares* antes do estágio, pois assim que se domina o programa tornamo-nos muito mais autónomos enquanto estagiários, conseguindo rentabilizar o estágio.

r) Poucos armazenistas grossistas

A Cooprofar é o fornecedor diário e principal do LM, fornecendo uma vez por dia durante a manhã. Caso a farmácia não tenha *stock* de um determinado produto que o utente precise no próprio dia ou num futuro breve e se esse não for passível de ser fornecido pela Cooprofar, seja porque está rateado, esgotado, ou porque não vende de determinado laboratório, o farmacêutico tem a responsabilidade de contactar a Empifarma, fornecedor alternativo, para satisfazer o pedido do utente.

O facto de os distribuidores grossistas serem poucos pode levar à diminuição dos utentes que se dirigem ao LM, uma vez que se não encontram o que pretendem, vão procurar noutra farmácia.

Enquanto profissional de saúde, sentia uma grande satisfação quando conseguia dar resposta a todas as necessidades do utente, pelo que, quando tal não era possível, sentia que de algum modo os estava a desapontar.

III. Resolução de casos clínicos

Caso clínico I

Um senhor com cerca de 60 anos chega à Farmácia queixando-se de dor de garganta. Em conversa com o utente, este referiu que sentia a “garganta arranhada” e dificuldade em engolir, mas que não tinha tosse seca ou expetoração, nem febre, perguntei-lhe ainda se fumava, ao qual me respondeu negativamente.

Assim recomendei o Strepilsil^{®[3]} que contém a associação de álcool diclorobenzílico 1,2 mg e amilmetacrasol 0,6 mg, dois antissépticos, tendo uma ação suavizante, antisséptica e antibacteriana. Após a indicação do Strepilsil[®], e uma vez que existem diversos sabores, com e sem açúcar, perguntei ao utente se este era diabético, ao qual me disse que não.

O utente acabou por optar pelo Strepilsil[®] Morango sem açúcar e expliquei-lhe que devia dissolver uma pastilha na boca a cada 2 ou 3 horas, conforme necessário por um período máximo de 3 dias.

Como medidas não farmacológicas, aconselhei-lhe a ingestão de água várias vezes ao dia e pouco de cada vez, uma alimentação saudável. Aconselhei-o a não consumir álcool e café uma vez que secam a garganta e ainda a evitar *stress*, gritar e esforçar a voz^[4]. Por fim, disse-lhe que caso a dor de garganta não passasse e houvesse agravamento da situação que deveria consultar o médico.

Caso clínico 2

Um senhor dirigiu-se à farmácia, relatando que estava com diarreia. Questionei-o sobre o início do episódio, ao qual me respondeu que começara naquela madrugada. No decorrer da conversa perguntei também se tinha febre ou outros sintomas associados, se as fezes continham sangue, se tinha alguma doença crónica e se estava a fazer algum tipo de medicação, às quais me respondeu negativamente.

Posto isso, sugeri Imodium Rapid^{®[5]} cujo princípio ativo é a loperamida, indicando-lhe que a primeira toma devia ser de 2 comprimidos, deixando-os dissolver na língua, e que devia tomar um após cada dejeção, até um máximo de 8 comprimidos por dia.

Aconselhei-lhe ainda Atyflor[®], um suplemento alimentar que contém uma mistura de probióticos e fructooligossacarídeos, para ajudar a reestabelecer a flora intestinal perante o desequilíbrio verificado (diarreia). Indiquei-lhe a toma de uma saqueta por dia durante ou depois das refeições, dissolvendo o conteúdo da saqueta em água, por um período mínimo de 8 dias.

Como medidas não farmacológicas aconselhei-o a ingerir bastante água, para se manter hidratado e a evitar a ingestão de gorduras uma vez que aumentam a motilidade intestinal.

Fiz ainda questão de salientar que se as fezes se tornassem duras ou sólidas ou se passassem 24 horas após a última dejeção não devia tomar mais comprimidos. Caso os episódios não cessassem no período de 48 horas, o utente deveria procurar o médico.

Caso clínico 3

Uma jovem chega à farmácia pedindo que lhe indicassem um creme diário. Por observação da sua pele, pude imediatamente perceber que tinha uma pele muito sensível e reativa, pela vermelhidão que apresentava, situação que a deixava desconfortável. Perguntei-lhe por isso, se tinha alguma alergia ou se estava a fazer alguma medicação, para perceber se

a reatividade da pele estaria associada a um outro evento, ao qual me respondeu negativamente.

Posto isto, e tratando – se de uma pessoa jovem, aconselhei o AR BB Cream^[6], da gama Sensibio da Bioderma, especialmente indicada para pele sensível. Pareceu-me uma boa solução pois sendo um creme com cor, não só iria hidratar e acalmar, como também mascarar a vermelhidão, por forma a uniformizar a tez. Visto que o creme apresenta na sua constituição uma combinação de agentes calmantes como a enoxolona, alantoína e cânola, as sensações de desconforto reduzem instantaneamente.

Além disso apresenta fator de proteção solar (FPS) 30, essencial de inverno e verão. A utente ficou manifestamente agradável com a indicação uma vez que desconhecia a existência de cremes com cor. Indiquei que deveria aplicar o creme todos os dias de manhã sobre a pele previamente limpa. Pelo decorrer da conversa, percebi que esta não tinha uma rotina de limpeza e hidratação correta, pelo que a informei que a utilização de um gel de limpeza, tónico e um esfoliante iria promover o equilíbrio da sua pele, ao qual rapidamente me respondeu que seriam muitos produtos e que não conseguiria manter essa rotina.

No seguimento sugeri então a H2O Água Micelar^[7] da mesma gama do BB Cream, uma vez que com este produto conseguia limpar e desmaquilhar a pele pois as micelas vão promover a remoção da sujidade, tonificar, equilibrando o pH da pele e acalmando a pele irritada e ainda hidratar, dando-lhe uma sensação de frescura imediata, não sendo necessário enxaguamento. A utente aceitou a minha sugestão e expliquei-lhe que deveria aplicar com um algodão, todos os dias de manhã e à noite antes do creme hidratante.

A utente apesentando-se mais disponível a sugestões, e visto que a sua pele era desidratada com tendência a seca, indique-lhe ainda o Rich Cream^[8] da mesma gama, que pela patente Toléridine™ confere à pele uma diminuição da sensibilidade pela presença de agentes clamantes e anti-inflamatórios.

A utente acabou por levar os 3 produtos, tendo mais uma vez enfatizado o tipo de rotina que deveria fazer: pela manhã, aplicar a Água Micelar sobre a pele seca, seguida do BB Cream, repetindo à noite a mesma rotina, substituindo apenas o BB Cream pelo Rich Cream.

Aconselhei ainda a ingestão de muita água e uma alimentação equilibrada por forma a promover a hidratação da pele.

IV. Conclusão

A realização do estágio no LM no âmbito da farmácia de oficina foi uma experiência muito enriquecedora, que me permitiu crescer a nível pessoal, social e profissional.

Ainda que o curso nos proporcione as bases, a experiência torna-se essencial para pôr em prática todos os conhecimentos adquiridos e assim desenvolver competências técnicas.

Esta foi indubitavelmente uma das etapas mais marcantes no meu percurso académico. A oportunidade de sentir na primeira pessoa como é ser farmacêutico foi muito compensador e fez-me valorizar a profissão. Devo – o sobretudo à equipa do LM que me proporcionou um ótimo estágio quer pela partilha de conhecimentos, mas sobretudo pela disponibilidade para me instruírem.

Este contacto com a realidade permitiu-me assim perceber as polivalências do farmacêutico, bem como a responsabilidade inerente associada ao exercício da atividade.

Este estágio foi a prova de que há cinco anos atrás, tomei a decisão certa quando ingressei no MICEF.

V. Bibliografia

1 - Lei n.º8/2012. Diário da República, n.º 37, Série I de 21 de fevereiro de 2012. Acedido a 19 de abril de 2017. Disponível em http://www.acss.min-saude.pt/wpcontent/uploads/2016/12/Despacho_10220_2014-I.pdf

2 - Portaria n.º 1034/2009. Diário da República, n.º 177, Série I de 11 de setembro de 2009. Acedido a 19 de abril de 2017. Disponível em http://admapps.defesa.pt/app_docs/legislacao/portaria_1034_2009.pdf.

3 - Strepils Morango Sem Açúcar 1,2 mg + 0,6 mg Pastilhas – RCM. Acedido a 9 de fevereiro de 2017. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=45998&tipo_doc=rcm.

4 - Como Aliviar a Garganta Inflamada. Acedido a 9 de fevereiro de 2017. Disponível em <http://www.strepils.pt/dor-de-garganta/sintomas/como-aliviar-a-garganta-inflamada/>.

5 - Imodium Rapid 2 mg comprimido orodispersível – RCM. Acedido a 13 de março de 2017. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4444&tipo_doc=rcm.

6 - Sensibio AR BB Creme, disponível em <http://www.bioderma.pt/produtos/sensibio/ar-bb-creme>. Acedido a 19 de abril de 2017.

7 - Sensibio H2O AR Água Micelar. Acedido a 19 de abril de 2017. Disponível em <http://www.bioderma.pt/produtos/sensibio/h2o-ar-agua-micelar>.

Relatório

Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de abreviaturas

CHUC: Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

DIDDU: Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

FH: Farmácia Hospitalar

HC: Hospital Central

HG: Hospital Geral

HIV/SIDA: Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

HP: Hospital Pediátrico

HSC: Hospital Sobral Cid

HUC: Hospitais da Universidade de Coimbra

MBB: Maternidade Bissaya Barreto

MDM: Maternidade Daniel de Matos

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PU: Processo Único

SF: Serviços Farmacêuticos

SFH: Serviços Farmacêuticos Hospitalares

SGICM: Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento

SiMED: Serviço de Informação de Medicamentos

SWOT: *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades), *Threats* (Ameaças)

VI. Introdução

O meu estágio nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC) decorreu entre 2 de maio a 30 de junho de 2017, sob a orientação da Doutora Marília Rocha.

Primariamente foram definidos os objetivos do plano de estágio por forma a proporcionar ao estagiário a aquisição e integração de conhecimentos adquiridos ao longo do curso, pelo que o grupo de estagiários foi distribuído pelos múltiplos setores.

Perante o ambiente hospitalar pudemos fazer uma visita inicial a todos os serviços farmacêuticos (SF) e setores que o constituem para que nos pudéssemos familiarizar com o espaço físico, mas sobretudo com a dimensão inerente aos serviços farmacêuticos hospitalares (SFH).

Posto isto, tive a oportunidade de estagiar no setor da distribuição nos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) e no setor da farmacotécnica no Hospital Pediátrico (HP), pelo que irei proceder a uma análise SWOT para que possa partilhar o que aprendi e as atividades que pude observar e desenvolver em ambiente hospitalar e as competências que adquiri ao nível da farmácia hospitalar (FH).

VII. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.

O CHUC resultou da fusão dos HUC, agora designado por HC, do Centro Hospitalar de Coimbra, identificado como Hospital Geral (HG) e o Centro Hospitalar Psiquiátrico de Coimbra.

Após a fusão, o CHUC representa assim vários pólos fundamentais: os HUC, a Maternidade Daniel de Matos (MDM), o HG, a Maternidade Bissaya Barreto (MBB), o HP e o Hospital Sobral Cid (HSC), ainda que seja nos HUC, que se concentre a maioria das valências, e onde, para além do HP, tive a oportunidade de estagiar.

VIII. Serviços Farmacêuticos Hospitalares

Os SF estão integrados nos Serviços de Suporte à Prestação de Cuidados, sendo dirigidos por um farmacêutico, atualmente o Dr. José Feio.

Segundo o decreto-lei nº44 204, de 2 de fevereiro de 1962^[1], a FH representa o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a

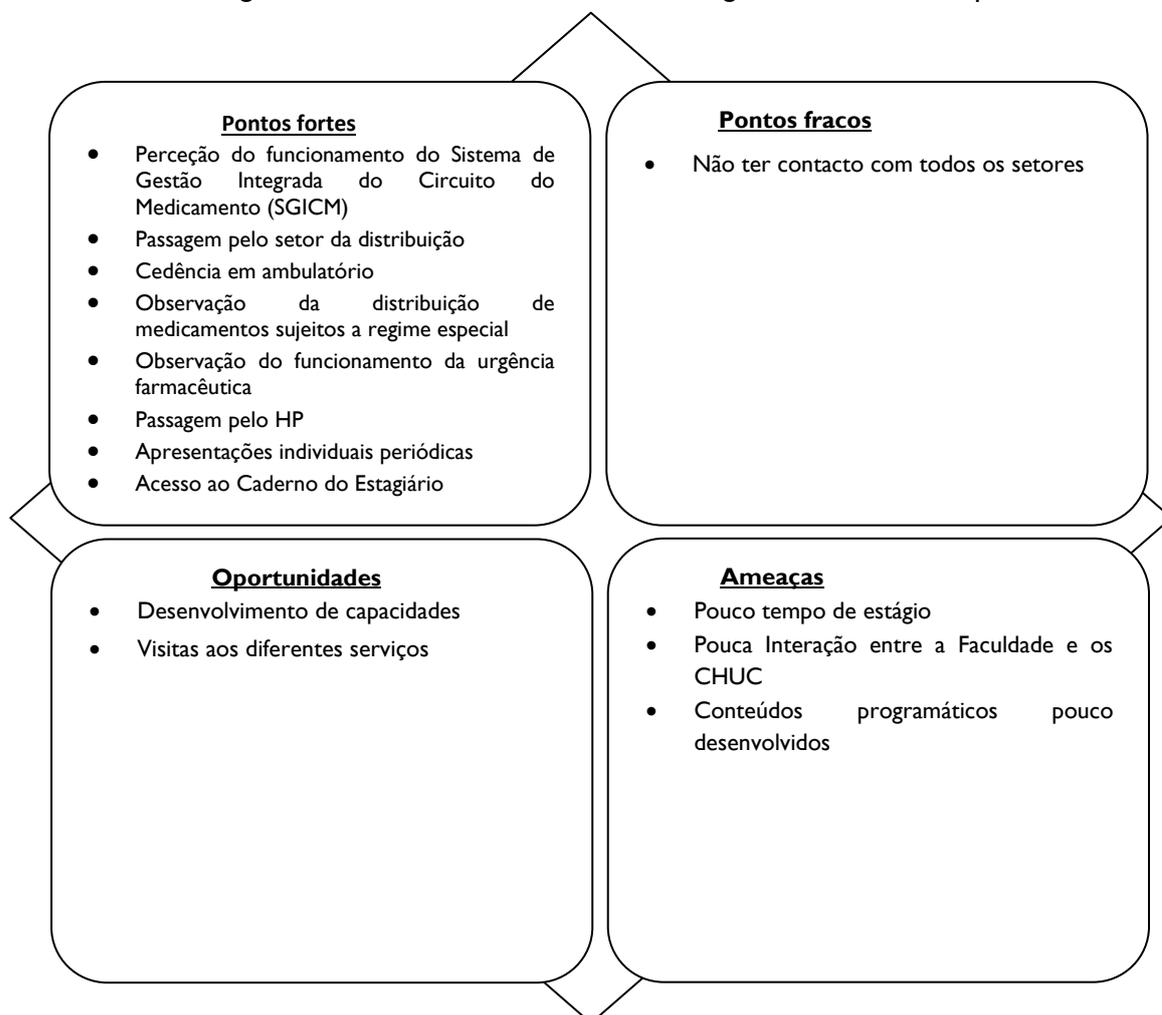
eles ligados por forma a colaborar nas funções de assistência a que esses organismos e serviços pertencem e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes compete.

Tendo em conta o decreto-Lei nº 414/91^[2], que caracteriza o perfil profissional do farmacêutico, assim como as suas funções e o decreto-lei nº44 204, de 2 de fevereiro de 1962^[1], os SFH têm as seguintes competências: organização de processos de trabalho e gestão dos recursos humanos por forma a atingir os objetivos na prestação de cuidados farmacêuticos, gerir o uso do medicamento na vertente clínica e económica, cooperar na ação médica e social, promover programas de formação contínua da equipa dos SF e colaborar em atividades de investigação e ensino.

Os SF dos CHUC funcionam 24 horas por dia, 7 dias por semana e compreendem os setores de gestão e aprovisionamento, distribuição de medicamentos e dispositivos médicos, farmacotécnica, cuidados farmacêuticos, serviço de informação de medicamentos (SiMED) e ensaios clínicos.

IX. Análise SWOT

Tabela 2: Diagrama resumo da análise SWOT no estágio em Farmácia Hospitalar.



Pontos fortes

a) Perceção do funcionamento do sistema informático (SGICM)

O SGICM, Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento, trata-se de um programa desenvolvido no CHUC, que é extremamente importante na gestão do circuito do medicamento, pelo que desde o início me foram dadas noções para que conseguisse trabalhar com o mesmo, tornando-me com o decorrer do estágio mais autónoma com o seu funcionamento.

Visto que o CHUC se gere maioritariamente por este sistema informático, torna-se fundamental conhecê-lo bem, uma vez que é a ponte de contacto entre os profissionais de saúde: médicos, farmacêuticos e enfermeiros, favorecendo o cruzamento de informação sobre cada um dos doentes.

Assim os serviços farmacêuticos, clínicos e de enfermagem conseguem ter acessos aos dados do doente, identificados pelo processo único (PU), onde se encontra toda a informação relativa ao mesmo, como datas de internamento, situação de doença, prescrição médica.

Através do SGICM conseguia ter acesso ao perfil farmacoterapêutico do doente, mas sobretudo realizar a validação das prescrições, tendo em conta a gestão de diversos fatores tais como possíveis erros de medicação, racionalização da terapêutica e probabilidade de interações medicamentosas. Aquando das validações é nosso dever enquanto farmacêuticos estar atentos a uma série de parâmetros, pelo que se consultavam na grande maioria das vezes análises bioquímicas e bacteriológicas, motivo de internamento, entre outros aspetos.

b) Passagem pelo setor da distribuição

A distribuição é um dos setores onde é possível estabelecer maior contacto entre os SF e os serviços clínicos do hospital, tendo sido o setor predominante do meu estágio.

Representa um setor de grande responsabilidade de um farmacêutico hospitalar, uma vez que é este que vai realizar a validação de toda a prescrição médica e promover o cumprimento integral do plano terapêutico.

Posto isto, a distribuição de medicamentos, assegurada durante as 24 horas diárias por um farmacêutico, consiste essencialmente em fazer chegar o medicamento correto ao devido doente nas condições certas, garantindo que a sua utilização é segura e racional.

Dentro do setor de distribuição de medicamentos podemos distinguir a distribuição de medicamentos a doentes em regime de internamento dentro do qual se insere os sistemas

de distribuição de medicamentos tradicional e o sistema de distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU), e distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório (abordada no ponto c).

No sistema de distribuição tradicional há uma distribuição periódica para garantir a existência de *stocks* mínimos, uma vez que tal não seria garantido pela DIDDU, pelo movimento inerente aos serviços.

Já a distribuição individual diária em dose unitária destina-se a dispensar a medicação necessária para cada doente para um período de 24 horas.

Assim foi fácil perceber que este tipo de distribuição associado à prescrição informatizada, facilita o acesso ao perfil terapêutico do doente e consequente intervenção farmacêutica.

A medicação é prescrita pelo médico e validada pelo farmacêutico através do SGICM. O farmacêutico aquando da validação tem a responsabilidade de verificar a prescrição individual de cada doente quanto à posologia, via e frequência de administração, duração do tratamento, possíveis interações, verificar se existe duplicação da terapêutica, se as formas farmacêuticas prescritas existem em *stock*, entre outros aspetos. Esta análise é feita tendo em conta os dados clínicos, alergias, diagnóstico, análises bioquímicas e outros dados necessários para que o farmacêutico possa avaliar a prescrição de forma eficaz.

Só após a validação de todas as prescrições de um determinado serviço clínico é possível gerar o mapa geral onde se apresenta toda a medicação a ser cedida em DIDDU.

c) Cedência em ambulatório

A distribuição em regime de ambulatório realiza-se todos os dias úteis entre as 8:45 e as 18:00 horas, no setor do ambulatório dos SFH, no piso -I, fora do resto dos SF por forma a favorecer a acessibilidade dos doentes.

A cedência de medicamentos em regime de ambulatório é regida por legislação específica^[3], que descreve quais são os medicamentos passíveis de serem cedidos em ambulatório para cada patologia, para que possam fazer o tratamento fora do ambiente hospitalar.

Este tipo de cedência exige uma estrutura e um procedimento bem estabelecido, promovendo o maior controlo e vigilância de determinadas patologias e respetivas terapêuticas. Além disso, a cedência em regime ambulatório permite ainda reduzir os custos e riscos associados ao internamento, possibilitando ainda ao doente continuar o tratamento em casa no seio familiar, e deste modo promover a sua qualidade de vida.

O setor de ambulatório pode ainda fazer a cedência de medicamentos não englobados na legislação, como no caso de determinadas situações não previstas pela lei, mas autorizadas pelo Conselho de Administração perante justificação clínica.

Durante o meu estágio, as patologias mais frequentes com as quais contactei foram: insuficiência renal, transplantes renais, hepáticos e cardíacos, seropositivos HIV/SIDA, infeções por hepatite C e esclerose múltipla.

O processo de cedência de medicamentos é apenas realizado por farmacêuticos e são várias as funções que lhe competem, relativamente a aspetos como a posologia, quantidade de unidades cedidas, modo de armazenamento. Deve ainda confirmar com o doente a data da próxima consulta/cedência.

A medicação é cedida para um período máximo de 30 dias, salvo se indicação para um período inferior ou outras situações autorizadas pelo conselho de administração do hospital. Entre consultas, o doente pode receber a medicação até 7 dias antes de término do mês.

É de salientar que em caso de impossibilidade de deslocação do próprio doente no dia estabelecido, a sua medicação poderá, mediante autorização, ser levantada por outra pessoa. Existe ainda a hipótese do Atendimento Programado do Ambulatório, que foi onde tive a oportunidade primária de realizar ativamente a cedência de medicamentos, tendo sido extremamente vantajoso, na medida em que me pude ambientar com a localização dos medicamentos no espaço físico, bem como familiarizar-me com o tipo de medicação e mais uma vez com o SGICM, favorecendo a posterior cedência pessoalmente ao doente.

O ambulatório possui um *stock* de medicamentos e um sistema semiautomático de dispensa, o Consis.

Enquanto estagiária, achei o Consis mais vantajoso visto que permite a redução de capital por rentabilização dos recursos humanos, mas sobretudo a redução de erros, garantindo sempre a qualidade, bem como a agilização de tarefas. Deste modo, o tempo dispensado na cedência dos medicamentos diminuía promovendo o tempo disponível para esclarecimento do utente.

Visto que são atendidas muitas pessoas em ambulatório, torna-se por vezes avassalador apreender tanta informação e gerir corretamente o processo de cedência medicamentosa e atenção ao doente. Inicialmente, fui ajudando na procura dos medicamentos, seguida do seu acondicionamento e entrega ao doente, mas rapidamente a minha co-tutora, a Dra. Teresa, me permitiu fazer a cedência sob vigilância e conferência final da mesma.

Neste setor pude assim contactar com medicação que desconhecia, bem como uma variedade enorme de doentes, não só a nível patológico, mas também de faixa etária.

Foi indubitavelmente uma das experiências mais enriquecedora a nível hospitalar, ainda que o tipo de contacto com o doente/utente seja distinto do estabelecido farmácia de oficina.

d) Observação da distribuição de medicamentos sujeitos a regime especial

Durante o meu estágio pude auxiliar na conferência do cofre onde se encontram os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, que constitui a primeira tarefa a quem fica responsável pela distribuição destes medicamentos.

Para dar continuidade, é necessário validar todas as prescrições durante a manhã por forma a emitir o mapa no qual estão descritos os pedidos de cada serviço com a identificação do medicamento e sua quantidade para determinado doente. Procedese assim à distribuição por DIDDU, dando-se prioridade aos serviços localizados fora do edifício central dos HUC, como por exemplo a MDM, que têm de estar preparados até as 15h.

Depois de atendidos todos os pedidos, voltei a conferir o cofre novamente, para assim garantir que não tenham ocorrido erros, ou caso acontecesse, detetá-lo imediatamente, não deixando protelar a situação.

Relativamente aos hemoderivados, pude observar o preenchimento de uma requisição de imunoglobulina, que apresenta quatro quadros (Anexo I), sendo o quadro C (nome do hemoderivado, quantidade, lote, laboratório, número de certificado), preenchido pelo farmacêutico que deve conferir os restantes quadros e adequabilidade da justificação clínica e se tudo estiver em conformidade cederá o medicamento para o período de tempo estabelecido, rotulando cada unidade com a identificação do doente.

e) Passagem pelo HP

A segunda parte do meu estágio decorreu no HP no setor da Farmacotécnica. Visto tratar-se de um hospital pediátrico, são requeridas diariamente à FH, a realização de várias preparações magistrais e oficinais, uma vez que perante estes doentes, não se encontram, muitas vezes, disponíveis as dosagens ou formas farmacêuticas pretendidas.

Pude ainda ver a preparação de citotóxicos e bolsas nutritivas e perceber algumas das normas de assepsia e procedimentos inerentes à preparação dos mesmos.

f) Apresentações individuais periódicas

Durante o decorrer do estágio foram-nos solicitados a realização e apresentação de diferentes trabalhos. Deste modo eu e os meus colegas partilhámos experiências e percebemos o que cada um fazia visto termos ficado em setores e pólos diferentes. Pelo facto de não ter contactado diretamente com os vários setores, este tipo de apresentações foi uma mais-valia, porque me permitiu ficar mais informada sobre os mesmos.

g) Acesso ao Caderno do Estagiário

Na minha opinião a leitura e preenchimento do Caderno do Estagiário é um ótimo método de aprendizagem, uma vez que perante os objetivos que estavam traçados e competências listadas a adquirir, levou a que quisesse apreender o máximo possível de cada tarefa que realizava, mas também a que reparasse em detalhes que de um outro modo poderia não dar tanta importância ou mesmo nem reparar.

Pontos fracos

h) Não ter contacto com todos os setores

Gostaria de ter passado por mais alguns setores para que pudesse ter uma visão geral prática das atividades desenvolvidas em FH e assim poder ampliar os meus conhecimentos.

Oportunidades

i) Desenvolvimento de capacidades comunicativas

O estágio permitiu desenvolver as minhas capacidades comunicativas na medida em que contactava com pessoas de diferentes faixas etárias e diferentes níveis de literacia, que exigem um modo distinto de abordagem.

Principalmente ao nível da cedência em ambulatório aprendi que temos de ser objetivos e claros na informação que passamos ao doente, uma vez que o tempo é escasso para a quantidade de pessoas a atender diariamente.

Além disso desenvolvi estratégias comunicativas relevantes direcionadas à aferência de dados relativamente à posologia e à adesão do doente.

Ainda em ambiente de ambulatório devemos consciencializar os doentes para o elevado custo das terapêuticas, inculcando-lhes que o tratamento deve ser efetuado corretamente para que possam obter maior benefício clínico.

j) Visitas aos diferentes serviços

Tive oportunidade de visitar os serviços de Cirurgia B, a Unidade de Internamento de Curta Duração (UICD), Cirurgia Maxilo-Facial, Psiquiatria Homens, Unidade de Queimados, Cirurgia Plástica, Medicina Intensiva, Urologia, Transplantes Renais e as Urgências. Tive a oportunidade de conhecer o *stock* predefinido de alguns serviços e fazer a verificação da medicação ao nível do aprovisionamento e prazos de validade e assim familiarizar-me com o tipo de medicação mais utilizada neste serviço.

A oportunidade de visitar estes serviços, permitiu-me interagir com outros profissionais de saúde, que sempre se manifestaram disponíveis ao esclarecimento de qualquer dúvida.

Ameaças

k) Pouco tempo de estágio

Na minha opinião o estágio deveria ser mais longo, pois não só permitiria cimentar e desenvolver mais conhecimentos, como também havia uma maior hipótese de passar por uma maior variedade de setores que gostaria de ter explorado, enriquecendo assim a nossa formação, e permitindo que se conhecesse melhor o trabalho de um farmacêutico hospitalar.

l) Pouca Interação entre a Faculdade e os CHUC

Na minha opinião e visto que a Faculdade e o CHUC se encontram na mesma área geográfica, o MICF deveria contemplar e promover visitas ao ambiente hospitalar, por forma a facilitar uma maior compreensão prévia das dimensões dos SF e setores que as constituem.

Penso ainda que seria interessante e motivador a integração de formações ao nível de FH durante o curso, uma vez que são escassas quando comparadas à de farmácia de oficina.

m) Conteúdos programáticos pouco desenvolvidos

Durante o meu estágio senti que me faltava alguma formação principalmente relativamente a medicação cedida em ambulatório. Uma vez que não estava familiarizada com grande parte da medicação que mediante legislação é cedida em ambulatório, fez com que me sentisse inicialmente pouco confiante na cedência ao utente, visto que a maioria deles, pela cronicidade da doença estava bastante informada relativamente à sua medicação.

Penso que neste âmbito, se podia investir um pouco mais a nível curricular na medida em que permitiria ao estagiário sentir – se mais seguro nas suas capacidades.

X. Conclusão

O estágio em FH permitiu-me perceber como o farmacêutico hospitalar é um elemento essencial na dinâmica hospitalar.

Nos setores onde tive oportunidade de passar foi uma mais-valia a integração pela equipa de trabalho para poder perceber a distribuição de tarefas pelos profissionais que as compõem, sendo desafiada a desempenhar atividades que perante o apoio dos farmacêuticos e restante equipa, creio terem sido bem-sucedidas.

Tive assim possibilidade de alargar horizontes relativamente a saídas profissionais, uma vez que se associa na maioria dos casos, o farmacêutico apenas à farmácia de oficina.

Poder testemunhar o dia-a-dia dos SF, foi um bom método para poder perceber a multiplicidade e a importância de um farmacêutico.

Posto isto, considero que a realização deste estágio foi de extrema importância pois pude experienciar o ambiente hospitalar e tudo o que lhe é inerente, desenvolvendo capacidades e amplificando a minha formação enquanto farmacêutica, tendo-se revelado uma experiência enriquecedora a vários níveis.

O estágio permitiu-me aplicar, cimentar e ampliar conhecimentos adquiridos no decorrer do curso e perceber melhor a dinâmica hospitalar, nomeadamente ao nível da inter-relação entre os diferentes setores do medicamento. Deste modo torna-se mais fácil a perceção de certos aspetos, que perante visualização são mais fáceis de interiorizar, favorecendo a agilização do meu raciocínio sobre estes conteúdos.

XI. Bibliografia

1 - Decreto-Lei nº 44 204, de 2 de fevereiro de 1962. Acedido a 23 de junho de 2017. Disponível em http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto_lei_44204-1962.pdf.

2 - Decreto-Lei nº 414/91 de 22 de outubro de 1991. Acedido a 24 de junho de 2017 disponível em http://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2016/12/Decreto_Lei_414_91.pdf.

3 - Regimes excecionais de participação. Acedido a 18 de maio de 2017. Disponível em <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-competicacao>.

Anexo

Anexo I – Folha a preencher aquando de requisição de medicamentos hemoderivados.

Número de série 2294510

VIA SERVIÇO



MINISTÉRIO DA SAÚDE

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO

(Arquivar no processo clínico do doente)

HOSPITAL _____
SERVIÇO _____

Médico _____ (Nome legível) N.º Mec. ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____	Identificação do doente (nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS) Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.	QUADRO A
--	---	-----------------

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)		QUADRO B
Hemoderivado _____ (Nome, forma farmacêutica, via de administração)		
Dose/Frequência _____	Duração do tratamento _____	
Diagnóstico/Justificação Clínica _____		

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)					QUADRO C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED	
Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____					N.º Mec. _____

(*) Excepcionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante (Assinatura) _____ N.º Mec. _____

REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO (a preencher pelo enfermeiro responsável pela administração (**))					QUADRO D
Data	Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote/Lab. origem	Assinatura/N.º Mec.	

(**) É responsável pela verificação da conformidade do que regista, com o conteúdo do rótulo do medicamento.

Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

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

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

Monografia

Ciclodextrinas na Prevenção e Tratamento da
Aterosclerose

Lista de abreviaturas

α -CD: Alfa-ciclodextrina

Apo: Apolipoproteína

AS: Aterosclerose

β -CD: Beta – ciclodextrina

CAM: Moléculas de adesão celular

Cav-I: Caveolina-I

CCs: Cristais de colesterol

CD: Ciclodextrina

CD36: *Cluster* de diferenciação 36

CEs: Células endoteliais

CGTase: Ciclodextrina-glicosil-transferase

DAMPs: Padrões moleculares associados a dano

DC: Doenças cardiovasculares

δ -CD: Delta-ciclodextrina

ϵ -CD: Épsilon-ciclodextrina

Enos: Óxido nítrico sintetase

FDA: *Food and Drug Administration*

γ -CD: Gama-ciclodextrina

HDL: Lipoproteínas de alta densidade

HP- β -CD: Hidroxipropil- β -ciclodextrina

HUVECs: Células endoteliais da veia umbilical humana

ICAMs: Moléculas de adesão intercelular

IDL: Lipoproteínas de densidade intermediária

IL: Interleucina

LDL: Lipoproteínas de baixa densidade

LP: Lipoproteínas

LPC: Lisofosfatidilcolina

LXR: Recetor X do fígado

M- β -CD: Metil- β -ciclodextrina

MEM: Meio essencial mínimo

NF- κ B: Fator kappa-B de transcrição nuclear

NPC: Niemann-Pick C

NO: Óxido nítrico

ox – LDL: Lipoproteínas de alta densidade oxidadas

QM: Quilomícrons

RCT: Transporte reverso do colesterol

SBE7-β-CD: Sulfobutilo éter 7-beta-ciclodextrina

SMCs: Células musculares lisas

TAG: Triglicéridos

TNF-α: Fatores de Necrose Tumoral Alfa

VCAM-I: Moléculas de adesão celular vascular - I

VLDL: Lipoproteína de densidade muito baixa

ζ-CD: Zeta-ciclodextrina

Resumo

A aterosclerose (AS) é uma doença inflamatória crônica que ocorre em resposta a uma agressão endotelial, desenvolvida pela acumulação de colesterol na parede dos vasos sanguíneos, que levará com o passar dos anos à formação de placas ateroscleróticas no interior das artérias, dificultando o fluxo sanguíneo, pelo que está fortemente associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DC).

A inflamação representa um fator-chave nas várias fases de progressão da doença, pelo que se torna fundamental perceber como atuam as várias células intervenientes neste processo, dos quais se destacam as células endoteliais (CEs), macrófagos derivados de monócitos e células musculares lisas (SMCs).

A nível farmacológico, as ciclodextrinas (CDs) têm revelado cada vez mais interesse pelo seu potencial ao nível da prevenção e tratamento da AS, sobretudo pela sua capacidade de remoção de colesterol. As CDs que têm apresentado maior potencial terapêutico são a metil- β -ciclodextrina (M- β -CD), do qual se destaca a KLEPTOSE[®] e ainda a hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD).

Palavras-chave: aterosclerose, colesterol, ciclodextrinas, M- β -CD, HP- β -CD, KLEPTOSE[®].

Abstract

Atherosclerosis (AS) is a chronic inflammatory disease that occurs in response to an endothelial aggression, developed by the accumulation of cholesterol in the wall of blood vessels that will lead over the years to the formation of atherosclerotic plaques inside the arteries, making blood flow difficult and by that is strongly associated with the development of cardiovascular diseases.

Inflammation is a key factor in the multiple stages of progression of the disease, so it becomes important to understand how they act as several intervening cells in the process, such as endothelial cells (CES), monocyte derived macrophages and smooth muscle cells (SMCs).

At the pharmacological level, cyclodextrins (CDs) have been showing increasing interest in their potential for the prevention and treatment of AS, especially for their ability to remove cholesterol. The CDs that have shown most therapeutic potentials are the methyl- β -cyclodextrin (M- β -CD), of which stands out KLEPTOSE[®], and the hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD).

Key-words: atherosclerosis, cholesterol, cyclodextrins, M- β -CD, HP- β -CD, KLEPTOSE[®].

XII. Introdução

A AS é uma doença inflamatória crônica que ocorre em resposta a uma agressão endotelial resultante da acumulação excessiva de colesterol na região subendotelial levando à formação e desenvolvimento da placa aterosclerótica^[1,2].

Estas perturbações lipídicas causadas sobretudo pela retenção de partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) vão desencadear uma resposta inflamatória^[3] uma vez que ao serem oxidadas (ox-LDL) irão induzir a expressão de moléculas de adesão celular (CAMs) que promovem o estado inflamatório da doença^[4].

O desenvolvimento da placa é assim inerente ao estado de inflamação bem característico da doença, que levará ao recrutamento de monócitos que diferenciar-se-ão em macrófagos que carregados de lípidos se transformarão em células espuma^[4]. Além disso, outros tipos de células como SMCs e CEs estão envolvidas no processo uma vez que também apresentam capacidade para acumular colesterol e portanto de se converterem em células espuma, sendo que todas elas expressam caveolina-1 (cav-1) e exibem caveolae que desempenha um papel importante ao nível da homeostase do colesterol^[2,5].

Também as lipoproteínas de alta densidade (HDL) parecem ter um papel relevante ao nível da AS, não só pelo facto de interferirem com a indução de CAMs, mas também porque são responsáveis pelo transporte de colesterol dos tecidos para o fígado, através do transporte reverso do colesterol (RCT), diminuindo a acumulação de colesterol em células e evidenciando assim um papel ateroprotetor^[2].

São várias as abordagens farmacológicas que visam neutralizar este desequilíbrio de colesterol das quais se destaca o uso de CDs e seus derivados, as quais se têm revelado promissoras no combate à doença^[6].

As CDs, oligossacarídeos cíclicos sintetizados pela clivagem enzimática do amido, apresentam um grande potencial na área farmacêutica^[6,7]. Estas moléculas têm sido amplamente utilizadas nesta área uma vez que apresentam inúmeras características que as tornam essenciais numa formulação, seja por melhorarem a solubilidade, biodisponibilidade e estabilidade de um fármaco ou mesmo por mascararem sabores de variados princípios ativos ou excipientes.

Contudo, a grande valência das CDs ao nível da AS deve-se à capacidade destas interagirem com células e membranas, favorecendo a extração de lípidos como o colesterol e promovendo assim a prevenção do desenvolvimento de placas ateroscleróticas^[6].

As CDs que maior interesse têm suscitado são as beta-ciclodextrinas (β -CDs). Não obstante, pelo facto de apresentarem baixa solubilidade, surgiu a necessidade de tal facto ser contornado pela produção de CDs quimicamente modificadas. Assim, as que se têm revelado mais úteis ao nível da prevenção e tratamento da AS são a M- β -CD, na qual se destaca a KLEPTOSE[®], e ainda a HP- β -CD, representando estas, derivados de β -CD por substituição dos grupos hidroxilo por grupos metilo e por grupos hidroxipropilo, respetivamente^[6,7].

Estes derivados para além de promoverem a remoção e solubilização do colesterol^[6], parecem também interferir com a produção de CAMs^[8] e com a reprogramação de macrófagos^[9], pelo que o conhecimento e perceção dos seus mecanismos de ação e vias de atuação torna-se essencial para auferir sobre o seu papel ateroprotetor.

XIII. Aterosclerose

13.1. Definição e mecanismo de ação

O termo “aterosclerose” provém da junção dos vocábulos gregos: “*athero*”, desígnio para papa, massa, correspondente a área central necrótica na base da placa aterosclerótica e “*sclerosis*” ou seja duro, rígido, correspondente a capa fibrótica na borda luminal^[10].

A AS é uma doença inflamatória crónica caracterizada pela formação de placas ateroscleróticas, também designadas por ateromas, no interior dos vasos sanguíneos de médio e grande calibre. Os ateromas são constituídos por núcleos necróticos, regiões calcificadas, lípidos modificados acumulados, SMCs, CEs, leucócitos, células espuma, macrófagos e outro tipo de células inflamatórias^[11,12].

A doença é causada fundamentalmente por perturbações lipídicas ou seja dislipidémias, devido aos níveis elevados de colesterol no sangue, mais concretamente de LDL^[3,4].

Esta doença foi identificada como uma doença inflamatória sistémica da parede arterial^[11], onde ocorre a acumulação de colesterol, promovendo a formação de ateromas, espessamento e estenose da parede do vaso^[2], pelo que está fortemente associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DC)^[12], a principal causa de mortalidade em países desenvolvidos^[13].

Deste modo, a AS constitui uma doença complexa, uma vez que interfere com vários componentes dos sistemas vascular metabólico e imunitário, sendo desencadeada por uma interação entre a disfunção endotelial e a retenção de lipoproteínas (LPs) subendoteliais.

Este processo estimula, ao longo do tempo, uma resposta inflamatória não resolutive, que pode levar à destruição da íntima, trombose arterial e isquémia^[14,15].

A doença é iniciada pela retenção subendotelial de LPs contendo Apo B, uma apolipoproteína primária de LDL, responsável pelo transporte do colesterol para os tecidos. Esta acumulação verifica-se particularmente em regiões onde o fluxo laminar é perturbado por curvas ou pontos de ramificação nas artérias. A retenção dessas LPs, parece imitar patogéneos e /ou padrões moleculares associados a dano (DAMPs) desencadeando uma resposta inflamatória, inicialmente de baixo grau^[16]. Esta resposta leva à ativação das células do músculo liso endotelial e vascular, ao recrutamento de monócitos e à acumulação de material celular, extracelular e lipídico no espaço subendotelial ou íntima. As células incluem ainda macrófagos derivados de monócitos, bem como outras células inflamatórias, incluindo linfócitos T e B.

Se o processo inflamatório não for neutralizado, este poderá continuar indefinidamente, exacerbando assim o caráter inflamatório da doença e promovendo a sua progressão^[17].

13.2. O papel do colesterol e das lipoproteínas

As LPs são partículas esféricas constituídas por uma fração lipídica e uma fração proteica designada de apolipoproteínas (apo). Os principais lípidos das LPs incluem o colesterol, triglicéridos (TAG) e fosfolípidos.

As principais classes de lipoproteína são: quilomícrons (QM), lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL).

De um modo geral podemos afirmar que os QM são responsáveis pelo transporte de TAG exógenos, as VLDL pelo transporte de TAG endógenos, as LDL pelo transporte de colesterol do fígado para outros tecidos e as HDL pelo transporte do colesterol dos tecidos periféricos e outras LPs para o fígado^[18].

Quando níveis altos de LDL circulante prevalecem, as partículas podem acumular-se na íntima e sofrer modificações por oxidação. As LPs oxidadas e os seus constituintes podem então estimular a produção de várias citocinas, mediadores inflamatórios capazes de alterar o comportamento das células na parede vascular. Por exemplo, numa dieta hipercolesterémica, uma das primeiras mudanças que ocorre nos vasos sanguíneos é a expressão de moléculas de adesão celular (CAMs) que promovem o recrutamento leucocitário para a parede arterial, promovendo a sua interação com o endotélio e

libertação de citocinas, e consequente transmigração para a parede arterial, como representado na figura 1.

Verificou-se assim uma correlação positiva entre a incidência de AS e a concentração plasmática de LDL, pois níveis elevados de LDL induzem a expressão endotelial de moléculas de adesão celular vascular - 1 (VCAM-1), que tem assumido um estatuto importante no desenrolar da doença, uma vez que são expressas nos locais em que ocorre a formação da lesão, participando na ligação a leucócitos, linfócitos T e macrófagos, células que se acumulam na lesão aterosclerótica inicial^[4,19].

A VCAM-1 é induzida pela lisofosfatidilcolina (LPC) presente em ox-LDL e vai favorecer a adesão de monócitos no endotélio, terminando com a sua penetração no espaço subendotelial, onde são diferenciados em macrófagos, que através dos recetores *scavenger* vão captar ox-LDL, transformando-se em células espumosas carregadas de colesterol^[20].

Além disso, ox-LDL induz a expressão da atividade pro-inflamatória dos macrófagos, que passa pela secreção de citocinas como Fatores de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) que estimulará a expressão de VCAM-1 em CEs, amplificando assim o estado de inflamação.

Ao contrário das LDL que transportam o colesterol do fígado para os tecidos periféricos, as HDL participam no transporte reverso do colesterol (RCT), transferindo o colesterol dos tecidos de volta para o fígado, auxiliando, assim, o efluxo do colesterol na parede arterial (Figura 1) e facilitando a distribuição do colesterol para tecidos que sintetizam hormonas.

Os mecanismos protetores das HDL passam pela remoção do colesterol por RCT, inibição da indução da VCAM-1, inibição da oxidação das LDL e promoção do relaxamento vascular, pela via do óxido nítrico (NO).

O RCT constitui a via principal de transporte do colesterol acumulado dos tecidos para o fígado, diminuindo a quantidade de colesterol no sangue ou presente em células, evitando assim o aparecimento de AS. Durante o processo patológico da AS, os macrófagos derivados de monócitos, células SMCs e CEs convertem-se em células carregadas de lípidos pela absorção de LPs, em particular a ox-LDL, pelo que é essencial a capacidade de RCT em células carregadas de lípidos.

As HDL também interferem com a indução de CAMs na parede endotelial, inibindo a interação de monócitos com CEs e SMCs, assim como a adesão de monócitos às CEs induzidas pela ox-LDL^[2,21].

O fator kappa-B de transcrição nuclear (NF-kB) desempenha um papel fundamental na regulação e expressão de VCAM-1, sendo ativado por citocinas como a TNF- α , através da via da esfingomielina, mas também pela ox-LDL.

As HDL vão interferir na via metabólica que envolve TNF- α por inibição da esfingosina quinase, inibindo assim a expressão das CAMs^[22].

Além disso a LPC pode ser transferida de ox-LDL para o endotélio, inibindo a libertação de NO e conseqüente relaxamento das SMCs, pelo que as HDL têm capacidade de suprimir esta atividade inibitória pela sua ligação à LPC^[20].

As HDL representam, por isso, um fator-chave no desenrolar da doença pelo efeito ateroprotetor que apresentam.

A figura 1, infra apresentada, esquematiza a seqüência de eventos e os intervenientes responsáveis pelo desenvolvimento da AS.

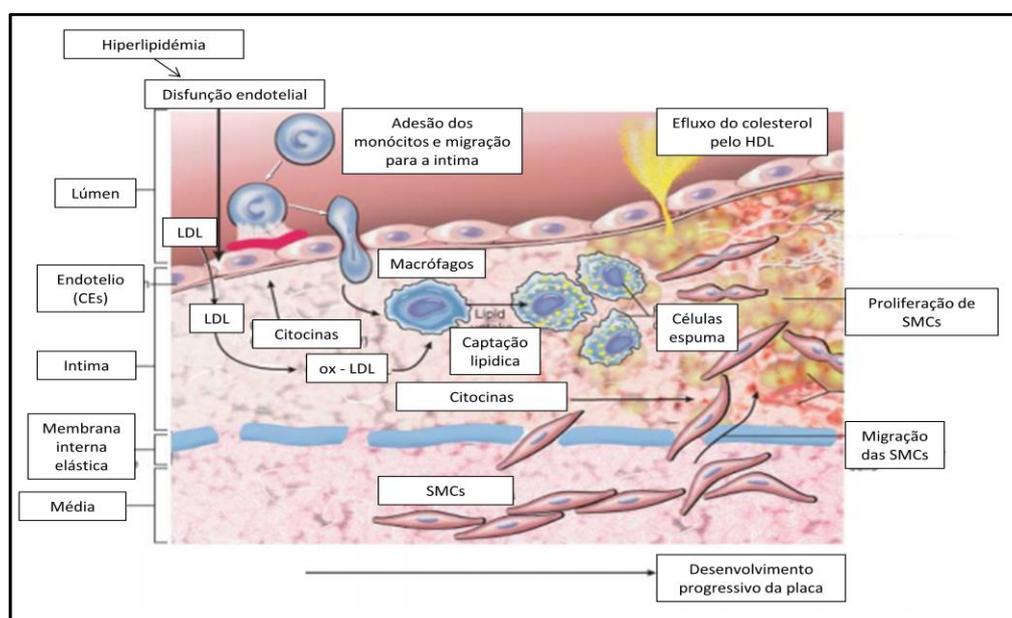


Figura 1: Esquemática da seqüência de interações na AS. Adaptado de^[23].

13.3. Caveolae e caveolina-1

A AS é de caráter inflamatório crônico, uma vez que as células carregadas de lipídios libertam múltiplas citocinas envolvidas na sua patogênese, desde a formação da placa até à rutura da mesma^[12]. As lesões características da AS formam-se pelo acumular inicial de LPs enriquecidas em colesterol, seguido do acúmulo de macrófagos e SMCs. Curiosamente, CEs, macrófagos e SMCs, todos expressam cav-1 e exibem caveolae.

A caveolae e cav-1 desempenham um papel importante na regulação da função endotelial e conseqüente desenvolvimento da AS, sendo que o papel de cav-1 é altamente dependente do tipo de célula em que esta proteína é expressa. Deste modo, torna-se importante conhecer o funcionamento das mesmas uma vez que se encontram integradas no processo inflamatório característico da AS, principalmente ao nível das CEs^[2,5].

As caveolae foram descobertas pela primeira vez por Yamada em 1955 e constituem invaginações da membrana plasmática. Estas estruturas enriquecidas em lípidos são uma forma única de jangadas lipídicas.

São estruturas com múltiplas funções, não só ao nível da homeostase do colesterol, mas também da sinalização celular, proliferação e migração celular e endocitose. A formação e manutenção de caveolae é intimamente dependente de caveolinas, o principal componente proteico de caveolae, dos quais se destaca a cav-1, uma proteína de ligação de lípidos de alta afinidade, presente na maioria dos tipos de células do sistema cardiovascular.

A cav-1 nas CEs vai interferir com a resposta inflamatória, visto que a caveolae medeia transcitose de LDL, isto é, a transferência das LDL do lúmen para a zona subendotelial dos vasos, tendo-se verificado que este processo ocorre sobretudo via caveolae. Num estudo recente foi demonstrado, *in vivo* e *in vitro*, que murganhos com deficiência em cav-1 apresentavam defeitos ao nível da captação de LDL na aorta. Além disso, foi também confirmado que a subregulação da cav-1 em células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs) conduzia a uma redução de 50 % da captação de LDL^[2].

O mecanismo mais plausível que parece justificar a transcitose é o facto das LDL se ligarem a recetores que se encontram na caveolae, como é o caso do recetor CD36. As vesículas caveolae vão endocitar e transferir as LDL pelas CES, permitindo a libertação das mesmas na íntima.

Deste modo, caveolae tem demonstrado assumir um papel crítico no desenvolvimento da AS, principalmente, pela sua função de transcitose de LDL, sugerindo assim que cav-1 e caveolae sejam pro-aterogénicas nas CEs^[19].

Para além da transcitose, a cav-1 desempenha um papel importante ao nível da inflamação. Ainda que o distúrbio do metabolismo lipídico seja um dos pré-requisitos para a formação de AS, a inflamação é condição suficiente para o desenvolvimento da doença^[2,19].

Um estudo de Fernandez-Hernando e colaboradores^[24] demonstrou o papel importante da cav-1 no desenvolvimento da AS. Os resultados confirmaram os estudos prévios que haviam obtido usando ratinhos deficientes em cav-1 em CEs, contudo o seu estudo estendeu-se a murganhos Apo E^{-/-}, nos quais se verificou que a sobreexpressão de cav-1 em CEs acelera a progressão da AS, corroborando, assim, com o facto de *in vivo*, a ausência de cav-1 em CEs, reduzir o desenvolvimento de AS, pela redução da produção de VCAM-1, inibindo a adesão de monócitos ao endotélio ativado e conseqüente migração para o espaço subendotelial onde eventualmente se diferenciam em macrófagos, amplificando a inflamação^[5,19].

Saliente-se que a Apo E desempenha um papel protetor na AS, uma vez que murghanos deficientes em Apo E (Apo E^{-/-}) mostraram aumentos nos níveis de colesterol no plasma devido ao aumento de VLDL. Assim murghanos Apo E^{-/-} desenvolveram espontaneamente lesões ateroscleróticas por falhas ao nível da depuração de LPs, constituindo por isso um meio para estudar o desenvolvimento da AS^[21,25].

Este estudo demonstrou ainda que a re-expressão de cav-1 em CEs de cav-1^{-/-} Apo e^{-/-} é o suficiente para aumentar a expressão de VCAM-1, pelo que o aumento da cav-1 é responsável por uma expressão aumentada de VCAM-1, que pode ser uma consequência direta da produção reduzida de NO observada em CEs que sobreexpressam a cav-1^[5].

O óxido nítrico sintetase (eNOS) é uma enzima produzido por CEs, e está fortemente associado a efeitos ateroprotetores por diminuição da expressão de CAMs. Contudo a sua atividade parece ser inibida pela presença de cav-1. Sob condições pro-inflamatórias e consequente produção de citocinas como TNF- α a sua atividade é inibida, CEs são ativados e sintetizam CAMs.

Também o tratamento com HDL pode provocar a subregulação da expressão de cav-1 em CEs. Este facto vai de encontro ao papel ateroprotetor das HDL, pela inibição da expressão das CAM e pela sua capacidade de ativar eNOS^[21].

Assim segundo a literatura, cav-1 endotelial e caveolae desempenham um papel de destaque na AS, tendo sido claramente demonstrado o papel proaterogénico que desempenham nas CEs, tornando-se um alvo para o desenvolvimento de fármacos para a prevenção da formação de ateromas, uma vez que a transcitose de LPs modificadas constitui um dos passos mais críticos da AS.

XIV. Ciclodextrinas

14.1. Definição e estrutura

As CDs são oligossacáridos cíclicos de origem natural resultantes da degradação enzimática do amido. Este é um polímero linear constituído por unidades de glucose, que resulta da ação metabólica da enzima ciclodextrina-glicosil-transferase (CGTase), produzido por múltiplas espécies como o *Bacillus macerans*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus circulans*, *Bacillus alcalofílico*, *Bacillus stearothermophilus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* e *Klebsiela pneumoniae*^[6,7]. Esta enzima tem a capacidade de catalisar a síntese de oligossacáridos cíclicos uma vez que promove a hidrólise de determinadas ligações glicosídicas do amido^[7,26].

A estrutura geral das CDs baseia-se em unidades de D-glucopiranosose ligadas por pontes glicosídicas $\alpha(1-4)$. As CDs que se formam em maiores percentagens são a alfa-ciclodextrina (α -CD), composta por seis unidades de glicose, a beta-ciclodextrina por sete (β -CD) e a gama-ciclodextrina por oito (γ -CD)^[7,26].

As CDs apresentam estrutura tronco-cônica e caráter anfifílico, visto apresentarem uma cavidade interna hidrofóbica e uma superfície externa hidrofílica^[7], o que permite que estas substâncias complexem espontaneamente compostos pouco solúveis em ambiente aquoso.

Ainda que a estrutura química das CDs possa parecer simples, foram necessários mais de 50 anos para que se conseguisse fazer a completa caracterização e compreensão das suas propriedades químicas e conformações geométricas tridimensionais^[26].

Em 1981 foi realizado o primeiro isolamento de CDs por Antoine Villiers que a partir de um meio de cultura de *Bacillus amylobacter* contendo amido, conseguiu isolar uma pequena quantidade de um composto cristalino, denominando – o “cellulosine” devido à similitude da substancia isolada com a celulose.

Mais tarde, em inícios do século XX, Schardinger caracterizou esse tal composto, anteriormente isolado por Villier, como sendo uma mistura de dois oligossacáridos cíclicos, denominando-os por α -dextrina cristalina e β -dextrina cristalina, tendo sido ainda o responsável pela primeira descrição pormenorizada da preparação e isolamento dos mesmos. Como tal as CDs são conhecidas por dextrinas de Shardingner, cicloamiloses ou cicloglucanos^[7,27].

O ano de 1953 data a primeira patente registada com CDs e seus complexos de inclusão. No ano seguinte Friedrich Cramer é o responsável por uma publicação sobre as características físico-químicas básicas da α -, β - e γ -CDs^[7].

Mais tarde foram descobertas CDs maiores, por Pulley e French, compostos por 9 (δ -CD), 10 (ϵ -CD), e 11 (ζ -CD) unidades de glicose, respetivamente^[26].

Todavia até à década de 70, em consequência dos elevados custos de produção das CDs, bem como pelo facto da sua produção ser em quantidades reduzidas e com baixo grau de pureza, ocorreu uma redução da sua aplicação generalizada a nível industrial^[7].

Atualmente e perante os avanços biotecnológicos, houve uma clara melhoria na obtenção de CDs e dos seus derivados, tendo já sido relatadas a existência de CDs maiores que podem conter até várias centenas de unidade de glicose, bem como a purificação e caracterização das mesmas, contendo até 31 unidades de glicose, promovendo deste modo uma forte difusão da sua utilização no setor farmacêutico^[26].

O seu carácter anfílico deve-se ao facto da estrutura carbonada se orientar para o interior enquanto os grupos hidroxilo primários, ligados aos átomos C-6, e secundários, localizados nos átomos C-2 e C-3, das subunidade de glicose estarem orientados para o exterior da CD, para as regiões mais estreita e mais larga, respetivamente. Tal facto é justificado pelos grupos hidroxilo primários apresentarem livre rotação o que lhes permite reduzir o diâmetro efetivo da cavidade na extremidade mais estreita da molécula, em oposição aos grupos hidroxilo secundários que não possuem esse movimento de rotação^[7,28].

O carácter altamente hidrofóbico da superfície interna da molécula deve-se a um ambiente de grande densidade eletrónica gerado pelos pares de eletrões livre dos átomos de oxigénio envolvidos nas pontes glicosídicas que estão dirigidos para o interior da cavidade.

Esta conformação permite-lhes por isso incorporar moléculas hidrófobas ou mesmo porções hidrófobas de moléculas maiores em soluções aquosas através de ligações não covalentes reversíveis, promovendo o aumento da solubilidade da molécula complexada^[29].

As CDs naturais comparativamente às estruturas carbonadas acíclicas apresentam uma solubilidade baixa em consequência da ocorrência de ligações intramoleculares fortes tornando a estrutura mais rígida. Entre as três principais CDs naturais, a β -CD constitui a de menor solubilidade, seguindo-se a α -CD e γ -CD^[7]. A figura 2 e tabela 3 infra apresentadas representam a estrutura química e esquematizam algumas propriedades físico químicas das CDs naturais.

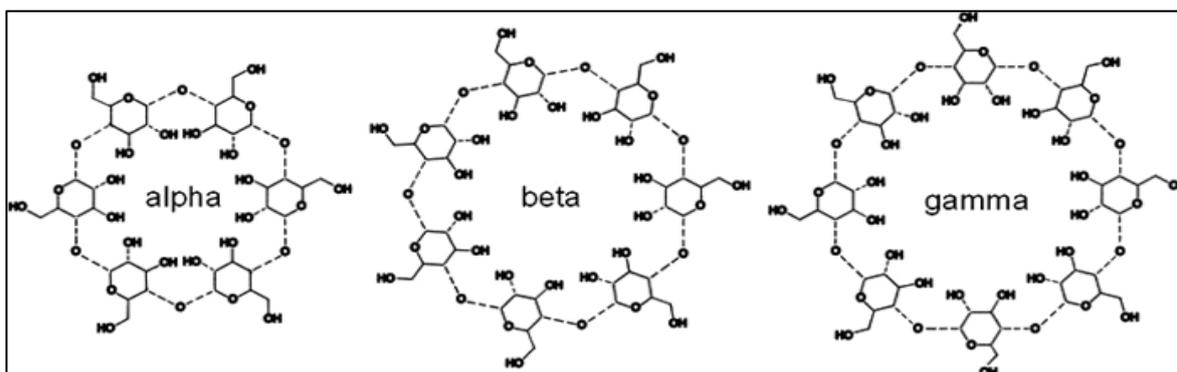


Figura 2: Estrutura química das três CDs naturais: α -CD, β -CD e γ -CD, respetivamente. Adaptado de ^[30].

Tabela 3: Propriedades físico-químicas da α -CD, β -CD e γ -CD. Adaptado de [7].

Propriedades	α -CD	β -CD	γ -CD
Unidades de glicose (n°)	6	7	8
Massa molecular (g/mol)	972	1135	1297
Solubilidade aquosa a 25 °C (g/100 ml)	14,5	1,85	23,2
Diâmetro da cavidade interna (Å)	4,7 – 5,3	6,0 – 6,5	7,5 – 8,3
Volume aproximado da cavidade (Å ³)	174	262	427

14.2. Derivados das ciclodextrinas

Ainda que as CDs naturais apresentem uma extensa utilização no âmbito da investigação e desenvolvimento de formulações farmacêuticas, apresentam algumas propriedades que não se adequam para a veiculação de fármacos, entre as quais se destaca a solubilidade que sendo baixa limita a sua utilização, em especial, a β -CD, que apresenta solubilidade aquosa muito baixa.

O facto da β -CD representar a CD com menor solubilidade aquosa deve-se ao número ímpar de unidades de glucopiranosose, que induz a formação de ligações de hidrogénio intramoleculares entre os grupos hidroxilo, tornando-os indisponíveis para reagir com moléculas de água circundantes^[31]. Contudo, ainda que o anel hepta-piranosose seja responsável pela fraca solubilidade aquosa, o diâmetro da sua cavidade apresenta as dimensões adequadas para acomodar a maioria das entidades químicas. Para além disso, apresenta elevado rendimento industrial, muita qualidade e reduzidos custos e em consequência da sua aprovação regulamentar do seu estatuto como excipiente, o seu uso em preparações farmacêuticas encontra-se facilitado^[7].

Posto isto, surgiu a necessidade de se contornar este aspeto (baixa solubilidade) e desenvolveram-se CDs quimicamente modificadas.

Qualquer substituição num grupo hidroxilo, mesmo por moléculas hidrófobas, vai aumentar a solubilidade das CDs uma vez que há aumento do número de grupos hidroxilo disponíveis para reagir com moléculas de água circundantes. Estas modificações químicas proporcionam não só maior solubilidade como também a possibilidade de aumentar a capacidade de inclusão. As CDs podem então sofrer modificações nos grupos hidroxilo primários e ou secundários onde se ligam diversos grupos funcionais^[7,32].

Uekama e Irie^[33] classificaram os derivados das CDs em três grupos principais: hidrófilos, hidrófobos, e ionizáveis (Tabela 4).

Tabela 4: Esquematização dos derivados das CDs.

Derivados hidrófilos	Derivados metilados
	Derivados hidroxialquilados
	Derivados ramificados
Derivados hidrófobos	Derivados etilados
	Derivados acilados
Derivados ionizáveis	–

As CDs hidrofílicas aumentam a taxa e a extensão da biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água.

As CDs hidrófobas, além de melhorarem a solubilidade e velocidade de dissolução dos fármacos pouco solúveis, por processos de complexação, controlam a velocidade de dissolução de fármacos solúveis em água.

Já a derivatização por grupos ionizáveis confere hidrofília e uma capacidade de complexação dependente do pH.

Por forma a aumentar a solubilidade da β -CD, são vários os derivados que têm sido sintetizados por substituição dos grupos hidroxilo por grupos metilo (M- β -CD), hidroxipropilo (HP- β -CD) e substituintes sulfobutilo-éter (SBE7- β -CD).

A metilação das CDs provou ser muito eficiente no aumento da solubilidade da β -CD devido à rutura de ligações de hidrogénio intramoleculares, originando por isso derivados que são muito solúveis em solventes orgânicos, mas também menos higroscópicos e com menor tensão superficial.

A derivatização com grupos hidroxialquilo ocorre de forma não seletiva nos grupos hidroxilo primários ou secundários originando uma mistura amorfa. Em comparação com a CD que lhe deu origem, estes derivados são muito solúveis em água e também menos higroscópicos^[7].

Em relação aos derivados ionizáveis, destaca-se a SBE7- β -CD, que apresenta uma elevada solubilidade aquosa, constituindo a única CD sulfobutilada, que em comparação à CD que lhe deu origem exercerá um efeito solubilizante superior uma vez que possui aproximadamente sete grupos carregados negativamente, contrabalançados com iões de sódio que contribuem para o aumento da sua solubilidade^[34].

14.3. Beta-Ciclodextrinas: prevenção e tratamento da aterosclerose

Vários estudos têm demonstrado que a β -CD e seus derivados podem atuar farmacologicamente no âmbito da remoção do colesterol das membranas e regressão ou suspensão da placa aterosclerótica.

Estes oligossacáridos cíclicos são há muito reconhecidos como potentes veículos para fármacos hidrofóbicos, uma vez que o seu caráter anfifílico lhes confere a capacidade de serem solúveis em água devido ao exterior da cavidade apresentar um caráter hidrofílico, mas como o interior da mesma é hidrofóbico são capazes de encapsular várias moléculas hidrofóbicas^[6].

O seu grau de polimerização define o tamanho da cavidade hidrofóbica e, conseqüentemente, a afinidade para veicular determinados compostos específicos. A β -CD e seus derivados apresentam uma afinidade mais elevada para a inclusão de colesterol, tornando-os mais eficientes na extração de colesterol a partir de eritrócitos e membranas, contudo a α -CD e seus derivados são os mais eficientes na extração de fosfolípidos, ainda que a sua cavidade seja mais pequena para aportar uma molécula de colesterol. Já a cavidade da γ -CD não é tão hidrofóbica como a da β -CD.

Assim sendo a M- β -CD e a HP- β -CD representam, as CDs mais amplamente utilizadas em biologia celular no âmbito da remoção do colesterol celular^[6,7]. A tabela 5 referencia a solubilidade destes derivados.

Tabela 5: Solubilidade da β -CD e seus derivados M β CD e HP β CD. Adaptado de ^[7].

Molécula	Solubilidade aquosa a 25 °C (g/100 mL)
β -CD	1,85
M- β -CD	> 50
HP- β -CD	> 30

As CDs apresentam capacidade para alterar a distribuição do colesterol entre diferentes membranas celulares^[35]. Lange e colaboradores^[36] demonstraram que a exposição de fibroblastos a 2% de HP- β -CD resultou numa depleção de 25% do colesterol total da membrana, causando concomitantemente uma depleção de 80% do nível de colesterol no retículo endoplasmático, pelo que é fulcral ter em conta que a exposição de células a derivados da β -CD pode provocar alterações na distribuição relativa de colesterol entre diferentes compartimentos celulares.

A distribuição de colesterol na membrana é heterogénea, contudo está concentrada em domínios designados frações *raft*. A eficiência com a qual a β -CD e seus derivados removem o colesterol das frações *raft*, frações de baixa densidade, parece ser maior do que a depleção do colesterol a partir das frações de alta densidade, sugerindo que o colesterol das membranas *raft* pode ser removido mais rápida e preferencialmente do que o colesterol das membranas *non-raft*. Estudos realizados demonstraram que concentrações relativamente elevadas (≥ 10 mM) de M- β -CD e exposições relativamente longas (≥ 30 min) levarão à depleção do colesterol de todas as frações da membrana. Inversamente, exposições curtas (2-10 min) e / ou concentrações baixas (≤ 1 mM) podem preferencialmente remover colesterol das frações de membrana de baixa densidade^[35].

14.4. Derivados hidrófilos: M- β -CD e HP- β -CD

A M- β -CD é uma β -CD que sofreu uma mudança estrutural por modificação hidrofílica, mais precisamente a metilação^[7]. Como representa um forte agente de depleção de colesterol em mamíferos, o seu potencial tem crescido nos últimos tempos pela sua aplicação ao nível da prevenção e tratamento da AS^[8].

Estudos realizados permitiram concluir que a M- β -CD apresenta capacidade de inibir a aterogénese, na medida em que conduz à depleção lipídica, tanto de colesterol como de fosfolípidos, interferindo, assim, com a oxidação das LDL, e conseqüentemente a inflamação^[37].

Além disso, a M- β -CD tem também a capacidade de influenciar as funções do endotélio, uma vez que interfere com a adesão dos leucócitos ao endotélio, um passo importante durante a inflamação ou iniciação/progressão da doença. Verificou-se que a M- β -CD pode prejudicar a adesão de monócitos à monocamada de CEs, diminuindo a adesão, força e expressão de CAMs e moléculas relacionadas a caveolae em CEs.

Por citometria de fluxo, obtiveram-se dados que indicaram que a M- β -CD tem a capacidade de inibir a expressão da cav-1.

Posto isto, a M- β -CD mostrou ter a capacidade de inibir a adesão dos monócitos a CEs pela desregulação de forças de adesão e inibição da expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais, o que está muito provavelmente relacionado com as jangadas lipídicas, inclusive caveolae, ainda que se mantenha alguma controvérsia relativamente ao facto de se moléculas de adesão como por exemplo ICAM estão presentes na caveolae

Assim, quando recrutado como fármaco, a M- β -CD potencia a inibição da inflamação ou o processo de iniciação ou progressão da doença, uma vez que a adesão ao endotélio dos

leucócitos em circulação, mais concretamente dos monócitos, representa um dos passos iniciais da aterogénese^[8].

Uma das M- β -CDs que tem sido amplamente explorada ao nível da prevenção de AS é a KLEPTOSE[®], pela sua capacidade em suspender a progressão da AS^[37].

Montecucco e colaboradores^[38] destacaram o potencial da KLEPTOSE[®] para tratar a AS *in vivo*. Utilizando murganhos Apo E^{-/-}, alimentados com dieta normal ou hipercolesterolémica e administrando-lhes um veículo (PBS) ou KLEPTOSE[®], verificaram que, nos murganhos aos quais foi administrada a CD, houve, em ambas as dietas, uma diminuição de TAG nos níveis sanguíneos, mas também uma redução no tamanho da placa aterosclerótica, diminuindo o acúmulo de colesterol dentro dessas lesões.

Também a resposta inflamatória (apenas ao nível dos linfócitos Th1) foi investigada neste estudo, tendo os autores demonstrado que o conteúdo dos linfócitos Th1, citocinas e interleucinas, foi reduzido em placas ateroscleróticas, pelo que o tratamento com KLEPTOSE[®] exibe também um papel anti-inflamatório. Outro aspeto relevante denotado foi o facto da eficiência da KLEPTOSE[®] ter sido mais marcante em animais que receberam a dieta hipercolesterolémica, sugerindo deste modo uma melhor eficácia desta CD em particular numa fase avançada da doença inerente à grande quantidade de colesterol encontrado na corrente sanguínea. O modo de ação da KLEPTOSE[®] no âmbito da AS parece ainda não estar bem esclarecido pelo que a pesquisa prossegue de forma a elucidar os mecanismos^[6].

Contudo, procurou perceber-se o impacto da KLEPTOSE[®] em outros tipos de células envolvidas na formação de placas ateroscleróticas como SMCs e CEs aórticas. Estudos *in vitro* recentes^[39] procuraram perceber o efeito de M- β -CD, incluindo a KLEPTOSE[®], sobre a regulação do metabolismo do colesterol em SMCs arteriais de bovino e células endoteliais aórticas de bovino adulto, tendo-se demonstrado que estes derivados foram eficientes na extração de colesterol da membrana celular em ambos os tipos de células, resultando numa redução do conteúdo total de colesterol celular.

Outro derivado de CD que tem mostrado muito potencial pela sua capacidade de solubilizar colesterol é a HP- β -CD, molécula aprovada pela FDA^[6].

Ainda que se tenha demonstrado que *in vitro* a HP- β -CD aumentava a solubilidade do colesterol, bem como a remoção de colesterol de células de espuma, *in vivo*, permanecia desconhecido se HP- β -CD poderia exercer efeitos anti-aterogénicos^[9].

Um estudo de Zimmer e colaboradores^[9] constatou que o tratamento com HP- β -CD não só reduziu a aterogénese, bem como induziu a regressão das placas ateroscleróticas

existentes, e que deste modo a HP- β -CD poderia ser adotada de forma a melhorar os níveis de colesterol intracelular no contexto de uma síndrome metabólica, como a AS^[9,38]. De forma a investigar a eficácia do tratamento *in vivo* com HP- β -CD, foram usados murganhos Apo E^{-/-} alimentados com uma dieta rica em colesterol para acelerar a formação de lesões ateroscleróticas, tendo-se verificado que perante a utilização de HP- β -CD havia diminuição dessas mesmas lesões, bem como diminuição da quantidade de CCs nas placas ateroscleróticas. Verificou-se ainda que havia uma redução da secreção de citocinas pró-inflamatórias, bem como da produção de espécies reativas de oxigénio (reduzindo assim a probabilidade de modificações das LDL), sugerindo o efeito anti-inflamatório do HP- β -CD. Curiosamente, não houve mudança na concentração plasmática de precursores de colesterol mostrando que o tratamento não tinha nenhum impacto sobre a biossíntese endógena.

Por forma a esclarecer o mecanismo, foram realizados vários testes *in vitro*. Sabendo-se que os macrófagos dentro da parede arterial internalizam quantidades excessivas de colesterol e se transformam em células de espuma, promovendo a aterogénese, procurou simular-se condições semelhantes, carregando os macrófagos com CCs. Assim, utilizando HP- β -CD, marcada com rodamina, verificou-se que esta era internalizada pelos macrófagos, ligando-se aos CCs, e promovendo assim a esterificação e oxidação do colesterol originando ésteres de colesteril e oxiesteróis, que para além de não citotóxicos, são mais solúveis que o colesterol.

O tratamento com HP- β -CD levou ao aumento do metabolismo do colesterol diminuindo o seu potencial para transição de fase em cristais, mas também interferiu com a capacidade de reprogramação dos macrófagos, pela ativação do recetor X do fígado (LXR)^[9].

Estudos revelam que tem sido demonstrada que a capacidade anti-ateroesclerótica e anti-inflamatória da HP- β -CD está intimamente relacionada com o LXR^[6].

Experiências *ex vivo* em placas ateroscleróticas humanas mostraram efeitos similares de HP- β -CD aos obtidos em murganhos, tendo-se demonstrado que esta CD promove a transferência de colesterol de placas para sobrenadantes, pela produção de oxiesteróis, e a ativação de genes envolvidos na expressão de LXR. Estes dados sugerem que a HP- β -CD aumenta o RCT, pelo que a sua atividade em macrófagos parece assemelhar-se ao efeito ateroprotetor das HDL, que por RCT removem o excesso de colesterol das células, produzindo um efeito anti-inflamatório nos macrófagos. Não obstante, ao contrário da HP- β -CD, as HDL não ativam o LXR e também não tem capacidade para mobilizar o colesterol diretamente para excreção na urina e fezes.

Estes estudos sugerem, assim, que a CD medeia a ateroproteção através do aumento da produção de oxisteróis e da reprogramação celular dependente de LXR, fornecendo evidência pré-clínica de que a HP- β -CD poderia ser desenvolvida numa terapia eficaz contra a AS em humanos.

Saliento que, embora tenha sido demonstrada, em modelos pré-clínicos, a eficácia da ativação de LXR na prevenção de AS em murganhos, suscitando perspectivas promissoras no tratamento da doença, a progressão das moléculas terapêuticas na clínica foi dificultada pela toxicidade hepática que apresentou. Por outro lado, a utilização farmacológica de HP- β -CD pode ser facilitada visto que esta já está em uso clínico em humanos para entrega de fármacos lipofílicos, não tendo demonstrado toxicidade relevante.

Fica assim provado a capacidade farmacológica da HP- β -CD, que mesmo sob condições hipercolesterolémicas, aumentou a solubilidade do colesterol, aumentou a quantidade de ligandos LXR, como os oxisteróis, favorecendo o efluxo de colesterol por remoção do mesmo dos macrófagos^[9].

A M- β -CD mostrou ter uma maior afinidade para o colesterol relativamente à HP- β -CD, devido ao caráter mais lipofílico da primeira em contraste com o caráter mais hidrófilo da segunda, o que torna a M- β -CD mais eficiente na complexação do colesterol celular^[35]. Contudo, e ainda que a M- β -CD se tenha revelado mais efetiva que a HP- β -CD na remoção de colesterol (Figura 3), a M- β -CD quando comparada à HP- β -CD, sob as mesmas condições, provou ser menos segura uma vez que promove perda de viabilidade celular pela libertação de lactato desidrogenase (LDH), provocando citotoxicidade nas células (Figura 4).

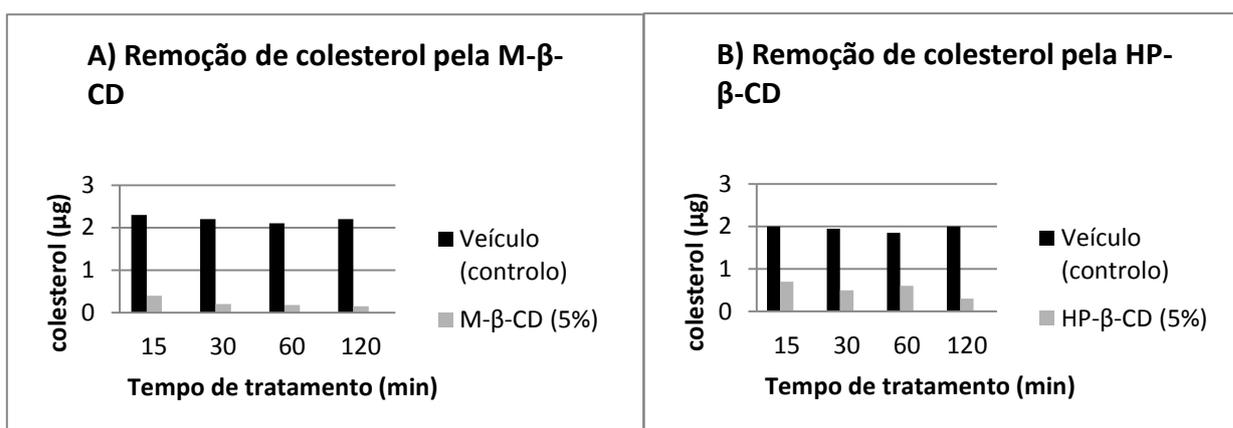


Figura 3: Depleção de colesterol em CEs vasculares tratados por 15, 30, 60 e 120 minutos com o veículo (MEM basal) e com MEM contendo M- β -CD (A) ou HP- β -CD (B) (5%). A quantidade de colesterol presente nas células após tratamento foi medido por espectrofluorometria. Pela análise dos dados concluiu-se que a M- β -CD causou maior depleção de colesterol do que a HP- β -CD. Adaptado de ^[40].

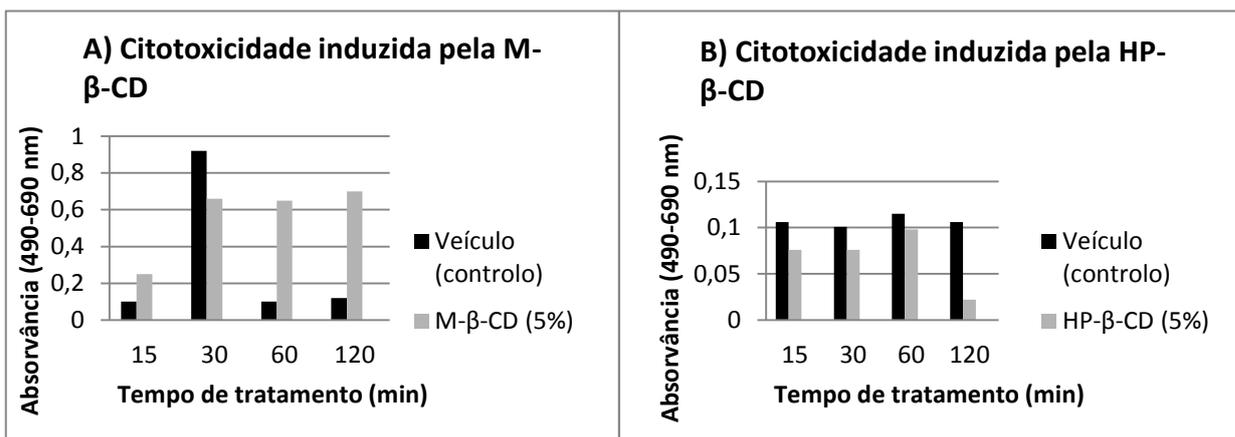


Figura 4: Citotoxicidade induzida em CE's vasculares tratados por 15, 30, 60 e 120 minutos com o veículo (MEM basal) e com MEM contendo M-β-CD (A) ou HP-β-CD (B) (5%). A quantidade de LDH libertado foi analisada por espectrofotometria. Pela análise dos dados concluímos que M-β-CD causou maior toxicidade pela libertação de LDH do que a HP-β-CD. Adaptado de [40].

Tal facto parece demonstrar que o uso de HP-β-CD representa um método mais eficiente na remoção de colesterol, visto a extensão de efeitos adversos ser mais reduzida^[40]. Além disso como já é uma molécula aprovada pela FDA, e tendo recebido estatuto de fármaco órfão para o tratamento da doença Niemann-Pick C (NPC), espera-se que o seu desenvolvimento para uma nova indicação terapêutica, mais precisamente no âmbito da AS, seja assim mais facilmente concretizável^[37].

XV. Conclusão

O presente trabalho permitiu perceber que a AS representa uma doença muito complexa pelos variados mecanismos que lhe são inerentes bem como pela multiplicidade de células intervenientes no processo, dos quais se destacaram os macrófagos, SMCs e CEs, comprovando-se que o desenvolvimento e progressão da doença está intimamente relacionado com o seu cariz inflamatório.

Além disso ficou provado que o colesterol tem um papel de destaque no desenvolvimento da doença, uma vez que esta é despoletada pela sua acumulação excessiva na parede arterial, pelo que em situações de hipercolesterolemia há uma maior propensão para vir a desenvolver a doença. Torna-se assim importante adotar um estilo de vida saudável que possa reduzir o risco de desenvolver ou agravar a doença.

Representando a AS uma doença dos tempos modernos, tem havido um forte investimento ao nível de abordagens terapêuticas com o objetivo da prevenção da formação da placa aterosclerótica, redução ou suspensão da mesma.

Nestes últimos anos, as moléculas que têm revelado um notório potencial ao nível do tratamento da doença, são as CDs.

As CDs para além de excipientes extraordinários, têm capacidade para atuar enquanto agentes terapêuticos pela sua capacidade de solubilização do colesterol, e conseqüente remoção, pelo que têm sido ativamente exploradas no âmbito de tratamento da doença.

As terapias baseadas em CDs que têm suscitado maior interesse mas também avanços mais promissores envolvem a M- β -CD, entre as quais a KLEPTOSE[®], mas também a HP- β -CD.

Através de estudos realizados foi possível concluir que a M- β -CD apresenta capacidade de inibir a aterogénese, uma vez que conduz à depleção lipídica, reduzindo a sua tendência para sofrerem oxidação, mas também pela sua capacidade de influenciar as funções do endotélio. Demonstrou-se assim que M- β -CD tem a capacidade de inibir a expressão da cav-1 e nessa medida de inibir adesão de monócitos a CEs pela desregulação de forças de adesão e inibição da expressão de CAMs nas CEs. Como esta adesão representa um dos passos iniciais característico da doença, então a atuação da CD permitirá a prevenção ou suspensão do desenvolvimento da AS. Uma das M- β -CD que tem sido amplamente explorada ao nível da prevenção da AS é a KLEPTOSE[®]. O seu papel anti-ateroesclerótico ficou provado pelo facto da sua administração ter provocado uma diminuição de TAG nos níveis sanguíneos e da retenção de colesterol dentro das lesões, bem como pelo seu papel anti-inflamatório. Ainda que não esteja completamente elucidado o seu mecanismo, é de notar o facto da

KLEPTOSE[®], se ter mostrado mais eficiente numa fase avançada da doença, pelo que o seu papel ao nível da AS poderá estar mais ligado à suspensão e regressão das placas ateroscleróticas, do que à prevenção.

Outro derivado de CD que revelou muito potencial foi a HP- β -CD, que para além de promover o aumento da solubilidade e remoção de colesterol, demonstrou não só reduzir a aterogénese, bem como a regressão das placas ateroscleróticas existentes tornando-a uma molécula promissora na prevenção e tratamento da AS. Tal deve-se ao facto de perante a sua administração se ter verificado uma redução da secreção de citocinas pró-inflamatórias, diminuindo assim a probabilidade de oxidação de LDL.

A HP- β -CD parece assim desempenhar um papel ateroprotetor distinto mas equiparável às HDL, sugerindo que a CD possa ser eficaz contra a AS.

Posto isto, as CDs são moléculas verdadeiramente excepcionais na medida em que apresentam múltiplas propriedades, sendo que a sua aplicação ao nível da prevenção e tratamento da AS parece ter um futuro cada vez mais auspicioso, pelo que é necessário continuar a investir nesta área.

XVI. Bibliografia

- 1 - MARANHÃO, R.C., LEITE, A.C.A. - **Development of anti-atherosclerosis therapy based on the inflammatory and proliferative aspects of the disease.** *Curr Pharm Des.* 21, 9 (2015), 1196-1204.
- 2 - QIN, L., ZHU, N., AO, B. X., LIU, C., SHI, Y. N., DU, K., CHEN, J.X., ZHENG, X.L., LIAO, D.F. - **Caveolae and Caveolin-1 Integrate Reverse Cholesterol Transport and Inflammation in Atherosclerosis.** *Int. J. Mol. Sci.* 17,3 (2016).
- 3 - CHEN, Y., WEN, S., JIANG, M., ZHU, Y., DING, L., SHI, H., DONG, P., YANG, J., YANG, Y. - **Atherosclerotic dyslipidemia revealed by plasma lipidomics on ApoE^{-/-} mice fed a high-fat diet.** *Atherosclerosis.* 11, 262 (2017), 78-86.
- 4 - GALKINA, E., LEY, K. - **Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*).** *Annu Rev Immunol.* 27 (2009), 165-197.
- 5 - FRANK, P.G. - **Endothelial caveolae and caveolin-1 as key regulators of atherosclerosis.** *Am J Pathol.* 177,2 (2010), 544-546.
- 6 - COISNE, C., TILLOY, S., MONFLIER, E., WILS, D., FENART, L., GOSSELET, F. - **Cyclodextrins as Emerging Therapeutic Tools in the Treatment of Cholesterol-Associated Vascular and Neurodegenerative Diseases.** *Molecules.* 21,12 (2016), 1748.
- 7 - VEIGA, F., PECORELLI, C., RIBEIRO, L. - **Ciclodextrinas e os seus complexos de inclusão.** In: *As ciclodextrinas em Tecnologia Farmacêutica*, Coimbra, Coimbra: Edições Minerva Coimbra, 2006. ISBN 972-798-174-7, P. 11-37.
- 8 - AO, M., WU, L., ZHOU, X., CHEN, Y. - **Methyl- β -Cyclodextrin Impairs the Monocyte-Adhering Ability of Endothelial Cells by Down-Regulating Adhesion Molecules and Caveolae and Reorganizing the Actin Cytoskeleton.** *Biol Pharm Bull.* 39,6 (2016), 1029-1034.
- 9 - ZIMMER, S., GREBE, A., BAKKE, S.S., BODE, N., HALVORSEN, B., ULAS, T., SKJELLAND, M., DE NARDO, D., LABZIN, L.I., KERKSIEK, A., HEMPEL, C., HENEKA, M., HAWXHURST, V., FITZGERALD, M., TREBICKA, J., GUSTAFSSON, J., WESTERTERP, M., TALL, R.A., WRIGHT, D.S., ESPEVIK, T., SCHULTZE, L.J., NICKENIG, G., LÜTJOHANN, D., LATZ, E. - **Cyclodextrin promotes atherosclerosis regression via macrophage reprogramming.** *Sci. Transl. Med.* 8,333 (2016) 333-350.

- 10 - GREGHI, C.M- **Aterosclerose biologia celular**. 2012. Acedido a 21 de março de 2017. Disponível em <http://www.greghi.com.br/atero/index.php>.
- 11 - ROSS, R. – **Atherosclerosis-an inflammatory disease**. N. Engl. J. Med. 340,2 (1999) 115-126.
- 12 - LUSIS, A.J. - **Atherosclerosis**. Nature. 407,6801 (2000) 233-241.
- 13 - World Health Organization. 2015. **The top 10 causes of death**. Acedido a 26 de março de 2017. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
- 14 - AUTIERI, M.V. - **Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Networks in Atherosclerosis**. ISRN Vascular Medicine, vol. 2012, Article ID 987629 (2012) 17 pages.
- 15 - TABAS, I., GARCÍA-CARDEÑA, G., OWENS, G.K.- **Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis**. J Cell Biol.209,1 (2015) 13-22.
- 16 - LIBBY, P. - **The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis**. J. Intern. Med. 263.5 (2008) 517-527.
- 17 - LIBBY, P., TABAS, I., FREDMAN, G., FISHER, E.A. - **Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes**. Circ. Res. 114,12 (2014) 1867-1879.
- 18 - A. COX, R.A, GARCÍA-PALMIERI, M.R - **Cholesterol, Triglycerides, and Associated Lipoproteins**. In KENNETH WALKER, H., DALLAS HALL, W., WILLIS HURST, J., Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations, Boston: Butterworths, 1990, ISBN-10: 0-409-90077-X.
- 19 - PAVLIDES, S., GUTIERREZ-PAJARES, J.L., DANILO, C., Lisanti, M.P., Frank, P. - **Atherosclerosis, caveolae and caveolin-1**. In JASMIN, J. FRANK, P., LISANTI, M.P. Caveolins and Caveolae: Roles in Signaling and Disease Mechanisms, EUA: Landes bioscience and Spring Science + Business media, 2012. ISBN 978-1-4614-1221-2, P. 127-144.
- 20 - MATSUMOTO, T., KOBAYASHI, T., KAMATA, K., - **Role of Lysophosphatidylcholine (LPC) in Atherosclerosis**. Curr Med Chem. 14 (2007) 3209-3220.
- 21 - FRANK, P.G., LEE, H., PARK, D.S., TANDON, N.N., SCHERER, P.E., LISANTI, M.P. - **Genetic ablation of caveolin-1 confers protection against atherosclerosis**. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 24,1 (2004) 98-105.
- 22 - TOTH, P.P. - **The Emerging Role of high density Lipoprotein in the Management of Cardiovascular diseases**. In KOVALA, J.P., Cholesterol in

Atherosclerosis and Coronary Heart Disease, Nova Iorque: Nova Science Publishers Inc., 2005. ISBN 1-59454-302-X, P. 1-28.

23 - YANG, J., TARDIF, J-C - **Prevention of endothelial dysfunction with pure heart rate reduction.** *Medicographia* 31 (2009) 420-427.

24 - FERNÁNDEZ-HERNANDO, C., YU, J., DÁVALOS, A., PRENDERGAST, J., SESSA, W.C. - **Endothelial-specific overexpression of caveolin-1 accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice.** *Am J Pathol.* 177, 2 (2010) 998-1003.

25 - KOLOVOU, G., ANAGNOSTOPOULOU, K., MIKHAILIDIS, D.P., COKKINOS, D.V. - **Apolipoprotein E knockout models.** *Curr Pharm Des.* 14,4 (2008) 338-351.

26 - DI CAGNO, M.P. - **The Potential of Cyclodextrins as Novel Active Pharmaceutical Ingredients: A Short Overview.** *Molecules.* 22,1 (2016).

27 - LOFTSSON, T., DUCHÊNE, D. - **Cyclodextrins and their pharmaceutical applications.** *Int J Pharm.* 329,1-2 (2007) 1-11.

28 - ARUN, R., ASHOK, K., SRAVANTHI, V. - **Cyclodextrins as Drug Carrier Molecule: A Review.** *Sci Pharm.* 76,1 (2008) 567-598.

20 - BREWSTER, M. E., LOFTSSON, T. - **Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers.** *Adv Drug Deliv Rev.* 59,7 (2007) 645-666.

30 - BOOIJ, L.H. - **Cyclodextrins and the emergence of sugammadex.** - *Anaesthesia.* 64, 1 (2009) 31-37.

31 - LOFTSSON, T., BREWSTER, M. E. - **Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development.** *J Pharm Pharmacol.* 62,11 (2010) 1607-162.

32 - ALBERS, E., MÜLLER, B.W. - **Cyclodextrin derivatives in pharmaceuticals.** *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 12,4 (1995) 311-337.

33 - UEKAMA, K., IRIE, T. - **New perspectives in cyclodextrin pharmaceutical applications cyclodextrin derivatives as new drug carriers.** *Drug Invest.* 2,4 (1990) 22-28.

34 - ZIA, V., RAJEWSKI, R.A., STELLA V.J. - **Effect of cyclodextrin charge on complexation of neutral and charged substrates: comparison of (SBE)7M-beta-CD to HP-beta-CD.** *Pharm Res.* 18,5 (2001) 667-673.

- 35 - ZIDOVETZKI, R., LEVITAN, I. - **Use of cyclodextrins to manipulate plasma membrane cholesterol content: evidence, misconceptions and control strategies.** *Biochim Biophys Acta.* 1768,6 (2007) 1311-1324.
- 36 - LANGE, Y., YE, J., RIGNEY, M., STECK, T.L. - **Regulation of endoplasmic reticulum cholesterol by plasma membrane cholesterol.** *J Lipid Res.* 40,12 (1999) 2264-2270.
- 37 - CYCLOLAB. - **Cyclodextrin for prevention and treatment of Atherosclerosis.** *Cyclodextrin News*, Vol. 30, nº5, (maio de 2016) 1-17. ISSN 0951-256X. Acedido a 9 janeiro 2017. Disponível em <http://www.cyclolab.hu>.
- 38 - MONTECUCCO, F., LENGLET, S., CARBONE, F., BOERO, S., PELLI, G., BURGER, F., ROTH, A., BERTOLOTTO, M., NENCIONI, A., CEA, M., DALLEGRI, F., FRAGASILVA, R.A., FOUGÈRE, L., ELFAKIR, C., GASSNER, A.L., RUDAZ, S., PARISSAUX, X., WILS, D., SALOMÉ, M., VUILLEUMIER, N., POGGI, A., MACH, F. - **Treatment with KLEPTOSE^(R) CRYSMEB reduces mouse atherogenesis by impacting on lipid profile and Th1 lymphocyte response.** *Vascul. Pharmacol.* 72 (2015) 197-208.
- 39 - COISNE, C.; HALLIER-VANUXEEM, D.; BOUCAU, M.C.; HACHANI, J.; TILLOY, S.; BRICOUT, H.; MONFLIER, E.; WILS, D.; SERPELLONI, M.; PARISSAUX, X., FENART, L., GOSSELET, F. - **β -Cyclodextrins Decrease Cholesterol Release and ABC-Associated Transporter Expression in Smooth Muscle Cells and Aortic Endothelial Cells.** *Front. Physiol.* 7,185 (2016).
- 40 - HINZEY, A.H., KLINE, M.A., KOTHA, S.R., SLIMAN, S.M., BUTLER, E.S., SHELTON, A.B., GURNEY, T.R., PARINANDI, N.L. - **Choice of cyclodextrin for cellular cholesterol depletion for vascular endothelial cell lipid raft studies: cell membrane alterations, cytoskeletal reorganization and cytotoxicity.** *Indian J Biochem Biophys.* 49,5 (2012) 329-341.