



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mariana Luís Afonso

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O envelhecimento e os seus marcadores celulares” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Margarida Freitas, da Dra. Filomena Almeida e da Professora Doutora Carla Varela apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Mariana Luis Afonso

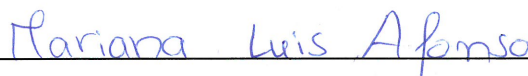
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O envelhecimento e os seus marcadores celulares” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Ana Margarida Freitas, Dra. Filomena Almeida e Professora Dra. Carla Varela apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Eu, Mariana Luis Afonso, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n. °2013135494, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O envelhecimento e os seus marcadores celulares” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 6 de setembro de 2019.



(Mariana Luis Afonso)

Agradecimentos

Um agradecimento especial aos meus pais, à minha irmã e ao meu irmão, sem os quais nada disto seria possível. Obrigada por tudo o que me deram ao longo destes anos, mas acima de tudo pelo amor e apoio incondicionais, compreensão e presença neste meu percurso académico.

À minha orientadora interna, Professora Doutora Carla Varela pela disponibilidade, atenção e auxílio prestados na elaboração da monografia.

À Dra. Margarida Freitas e toda a equipa técnica do Hospital CUF Descobertas, por todo o conhecimento transmitido e orientação durante o estágio.

À Dra. Filomena Almeida e toda a equipa técnica da Farmácia Ferreira da Silva, pela excelente receptividade e apoio prestados e por acreditarem sempre que conseguia chegar mais longe e fazer melhor do que tinha feito no dia anterior.

A toda a minha família, avós, tios e primos, por terem estado ao meu lado ao longo destes anos e terem sempre uma palavra amiga a dizer.

À Ana e à Catarina, pela amizade incondicional que criámos. Por estarem sempre lá nos bons e maus momentos e nunca me terem deixado cair. Obrigada pelo apoio incondicional e acima de tudo, farão sempre parte da minha vida.

À Mariana, por ser a amiga que me acompanha desde início. Por termos caminhado juntas este percurso, e ter estado sempre lá nas vitórias e nas derrotas e que assim continue o resto da nossa vida. Obrigada por tudo!

À Pestana, por ser uma amizade única que tenho na minha vida. Apesar de não estarmos juntas todos os dias, conseguiu sempre estar presente. Obrigada pelo apoio inesgotável, por todo o carinho e todos os memoráveis momentos que vivemos durante estes anos. Assim será para o resto das nossas vidas.

À Rita, por ter sido para mim como uma irmã mais nova por quem temos um cuidado especial e um amor incondicional. Obrigada por todas as baladas e todas as lágrimas assim como por todos os sorrisos sinceros e genuínos. Nunca vou esquecer todos os momentos únicos que tive o privilégio de partilhar com ela. Amor de manas.

À Rute, à Camila, à Carolina e à Bia, por serem as amigas que trago desde há muitos anos e permanecerem comigo. Obrigada por todos os momentos incríveis que vivenciei nesta cidade graças a elas. Obrigada por nunca me terem falhado. Amor de manas.

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Índice	4
1- Lista de Abreviaturas	8
2- Introdução.....	9
3- Análise SWOT	11
3.1- Pontos Fortes.....	11
A) Plano de estágio abrangente.....	11
B) Bom ambiente e comunicação entre a equipa técnica.....	11
C) Preparação galénicas não estéreis	12
D) Distribuição, receção e armazenamento de medicamentos.....	13
E) Controlo da distribuição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos.....	14
F) Oncologia: acompanhamento da validação de protocolos e da preparação e administração de citotóxicos.....	15
G) Farmácia Clínica: validação de terapêutica e farmacocinética	17
H) Acompanhamento da preparação de formas galénicas estéreis	17
I) Método Kaizen	18
3.2- Pontos Fracos.....	18
A) Tempo reduzido de estágio.....	18
B) Tempo de estágio dedicado á oncologia.....	19
C) Ausência de distribuição em ambulatório.....	19
3.3- Oportunidades	19
A) Possibilidade de estagiar em farmácia hospitalar	19
3.4- Ameaças.....	19
A) Reduzido contacto com o doente	19
B) Difícil acesso ao mercado de trabalho desta vertente farmacêutica.....	20
4- Conclusão.....	20
5- Referências Bibliográficas.....	20

6-	Anexos.....	21
Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária		
1-	Lista de Abreviaturas.....	24
2-	Introdução.....	25
3-	Análise SWOT	26
3.1-	Pontos Fortes.....	26
	A) Equipa técnica.....	26
	B) Localização da farmácia e horário	26
	C) Planeamento do estágio	26
	D) Contacto com medicamentos manipulados	27
	E) Disponibilidade de serviços de cuidado ao utente.....	28
	F) Sistema informático.....	29
	G) Medicamentos homeopáticos	29
	H) Formação interna contínua	30
	I) Organização e distribuição de tarefas.....	30
	J) Grande afluência e heterogeneidade de utentes	31
	K) Conferência de receituário.....	31
2.2-	Pontos Fracos.....	32
	A) Aconselhamento na área da dermocosmética, ortopedia e suplementação alimentar	32
	B) Inexperiência no atendimento ao balcão	33
3.3-	Oportunidades.....	33
	A) Possibilidade de frequentar formações externas.....	33
	B) Realização de um rastreio Vascular.....	34
3.4-	Ameaças.....	34
	A) Medicamentos esgotados.....	34
4-	Conclusão.....	35
5-	Anexos.....	36

Parte III – Monografia

I-Resumo.....	39
2- Abstract	40
3- Lista de Abreviaturas	41
4- Lista de Figuras.....	42
5- Introdução.....	43
6- Marcadores de envelhecimento	47
A)Disfunção mitocondrial.....	47
B) Senescência celular	49
C) Perda de proteases.....	51
D) Exaustão de células estaminais	53
E) Desregulação dos sensores de nutrientes	54
F) Alteração da comunicação entre células e inflamação	56
G) Encurtamento dos telómeros.....	58
H) Instabilidade genómica.....	59
I) Alterações epigenéticas.....	60
7- Conclusão.....	61
8- Referências Bibliográficas.....	62

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Orientadora: Dra. Margarida Freitas

I- Lista de Abreviaturas

CUF – Companhia União Fabril

FC – Farmacêutico Clínico

FH – Farmácia Hospitalar

HCD – Hospital CUF Descobertas

SF – Serviços Farmacêuticos

2- Introdução

O curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas dá oportunidade de realizar vários estágios à escolha dos estudantes, entre os quais se encontra o de Farmácia Hospitalar (FH).

Segundo a Ordem dos Farmacêuticos, a FH “é um serviço de saúde, que compreende todas as actividades inerentes à selecção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde, assim como o aconselhamento aos utentes e outros profissionais de saúde sobre o uso seguro, eficaz e eficiente de medicamentos e produtos de saúde.” (Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar, 2018)

Um Farmacêutico Hospitalar é um Farmacêutico Clínico (FC). É da sua competência:

- Resolução de problemas clínicos, juízo clínico e tomada de decisão: planear, individualizar, otimizar e monitorizar uma terapêutica medicamentosa.
- Avaliação e Gestão da Informação Médica: O FC não faz diagnósticos médicos mas deve definir problemas específicos relacionados com o doente e os medicamentos, de forma a avaliar a sua eficácia terapêutica para os problemas que surgem e se necessário e conveniente comunicar com o médico.
- Comunicação e educação: O FC é um comunicador e educador. Deve evitar informação solta, utilizar a informação escrita como complemento da oral, não exagerar nos detalhes pois o doente não vai entender, transmitir o essencial de forma directa, clara e objectiva de modo a que o doente compreenda. O objectivo principal é a compreensão da mensagem por parte do doente.
- Gestão das populações de doentes: Deve integrar-se nas organizações e nos vários sistemas de saúde, analisar as terapêuticas instituídas, implementar protocolos sempre que necessário (para que haja um padrão de actuação e assim se possa alcançar o melhor tratamento possível para todos os doentes e também o mais optimizado para cada doença), recolher informação relevante dos doentes e identificar e corrigir erros na terapêutica. Para além destes, deve também fazer uma aprendizagem continua e habitual com o objectivo de poder desenvolver novas formas de tratamento.
- Conhecimento terapêutico muito abrangente: promover o uso racional do medicamento de acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas.

O meu estágio realizou-se nos Serviços Farmacêuticos (SF) da Companhia União Fabril (CUF) mais precisamente no Hospital CUF Descobertas (HCD) em Lisboa, de janeiro a março sob orientação da Dra. Ana Margarida Freitas – directora técnica dos serviços farmacêuticos da CUF, assim como contei com o apoio de todos os outros profissionais de saúde, entre os quais, farmacêuticos, técnicos de farmácia e auxiliares de farmácia.

A rede de hospitais e clínicas CUF pertence ao grupo José de Mello-Saúde e é considerada uma instituição privada de luxo nos cuidados de saúde.

Durante estes dois meses tive oportunidade de passar por várias áreas dos serviços farmacêuticos, entre eles: preparações galénicas estéreis e não estéreis (área de manipulados), recepção, armazenamento e distribuição de medicamentos, controlo da distribuição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, farmácia clínica e farmacocinética, gestão de qualidade, Kaizen, gestão de riscos e ensaios clínicos e oncologia.

O principal objectivo deste relatório é fazer uma análise crítica do meu percurso durante este estágio através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) que tal como o nome indica, pretende reflectir os pontos fortes e fracos, assim como as ameaças e oportunidades do mesmo.

3- Análise SWOT

3.1- Pontos Fortes

A) Plano de estágio abrangente

Os SF do HCD contemplam diferentes áreas, as quais são integradas por farmacêuticos, técnicos de farmácia e auxiliares de ação médica, de acordo com as funções que cada um deve desempenhar.

No primeiro dia de estágio, recebi uma tabela com a indicação do período e datas que iria estar em cada uma das áreas existentes. Comecei pelas preparações galénicas não estéreis, seguindo-se sucessivamente as áreas de receção, armazenamento e distribuição de medicamentos, farmácia clínica e farmacocinética, controlo da distribuição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, gestão de qualidade, kaizen, gestão de riscos e por fim oncologia e ensaios clínicos. Para além destas que estavam inseridas no plano, tive ainda oportunidade de auxiliar na preparação de medicamentos estéreis sempre que necessário.

No período de estágio o plano foi cumprido, no entanto quando havia necessidade de apoio extra em alguma área que não era a correspondente a essa semana, havia alteração do mesmo.

Esta forma de organização rotativa e dinâmica permitiu-me obter um conhecimento abrangente das várias áreas da farmácia hospitalar e assim ter uma visão mais ampla de qual a rotina de um farmacêutico hospitalar assim como de todos aqueles que trabalham nos serviços farmacêuticos.

B) Bom ambiente e comunicação entre a equipa técnica

Durante o curso sempre foi salientada a importância da comunicação e da colaboração entre os vários membros duma equipa multidisciplinar, a fim de melhorar a prestação de cuidados de saúde e aumentar os benefícios para o doente.

Nos SF do HCD essa entreaajuda é notória. Existe um esforço por parte de toda a equipa, no sentido de haver uma efetiva cooperação entre todos os profissionais de saúde o que se salienta pela equipa multifacetada, dinâmica, empenhada e acima de tudo profissional que a constitui.

Durante o processo de validação de medicação por parte dos farmacêuticos, ao qual tive oportunidade de assistir mais afincadamente na semana correspondente á farmácia clínica e farmacocinética mas que tive presente diariamente, foram algumas as vezes que assisti a

telefonemas dos mesmos para médicos ou enfermeiros para se poder chegar a um consenso sobre algumas dúvidas que surjam sobre o fármaco prescrito, doses ou até alternativas terapêuticas aos mesmos. Também os próprios médicos, enfermeiros e auxiliares de ação médica recorrem ao farmacêutico para esclarecer alguns problemas ou incertezas que possam surgir.

Durante o estágio tive então oportunidade de contactar com profissionais de saúde diferentes, com áreas e graus de formação distintos, o que me permitiu obter conhecimentos práticos sobre a forma de realizar as tarefas com métodos de trabalho muito próprios e variáveis. Considero que foi uma mais-valia para mim, uma vez que, se queremos cada vez mais que exista essa equipa multidisciplinar cooperativa entre si, é essencial perceber não só a parte dos farmacêuticos, mas também tudo o que inclui o mundo dos outros profissionais de saúde.

Outro aspeto que considero contribuir para o bom ambiente e comunicação eficaz que existe no HCD é o facto da farmácia ser num espaço aberto, o que permite que todos os membros da equipa estejam num espaço comum o que facilita a troca de informação e evita perdas de tempo.

Relativamente á minha integração, desde o primeiro dia que toda a equipa se disponibilizou a ajudar no esclarecimento de dúvidas, tentando sempre aumentar o meu conhecimento e sem duvida existiu uma boa interação e cooperação entre os estagiários e os vários elementos do HCD.

C) Preparação galénicas não estéreis

As preparações galénicas não estéreis em meio hospitalar têm como finalidade preparar medicamentos com especificidades que não se encontram disponíveis no mercado, destinados a serem administrados aos doentes hospitalizados.

Aquando da receção nos SF de uma prescrição médica de uma preparação galénica não estéril, inicia-se o processo pela abertura de um novo número de lote interno de manipulado, que constará no rótulo do medicamento que vai ser dispensado e na ficha de preparação do mesmo que fica na farmácia. Este número de lote é um número sequencial que permite controlar burocraticamente todos os passos dados pelo operador em relação ao medicamento em causa. Quanto á ficha de preparação, nela consta o procedimento a seguir, assim como alguns registos de controlo de qualidade e uma cópia do rótulo que segue no medicamento (Anexo I).

De seguida, antes de iniciar o procedimento experimental propriamente dito é necessário tomar algumas precauções de segurança e higiene, como por exemplo, a desinfecção da banca de trabalho e a sua proteção com um campo e também a colocação de luvas pelo operador. Se nesse manipulado forem utilizados ácidos é obrigatório utilizar óculos e luvas de nitrilo, assim como máscara e ligar o extrator de gases.

No final era indispensável a colocação do rótulo após o seu correto preenchimento (Anexo 2), assim como de algumas etiquetas com chamadas de atenção por exemplo para as condições de conservação (uso externo, conservação no frigorífico, manter fora do alcance das crianças, entre outros).

Entre as várias preparações galénicas que realizei, encontram-se os bochechos de nistatina, papéis medicamentosos de resinas, enchimento de cápsulas com várias substâncias, assim como soluções alcoólicas, de midazolam e de ácidos tricloroacéticos.

Todas as etapas críticas do procedimento (medição de volumes, pesagens e libertação final do lote) foram sempre validadas por um farmacêutico. No entanto, esta foi uma fase do estágio de grande autonomia e responsabilidade.

D) Distribuição, receção e armazenamento de medicamentos

Neste setor dos SF foi possível ter contato com reposição de *stocks*, reembalagem e também distribuição por dose unitária.

A gestão da reposição de *stocks* no HCD tem por base um sistema chamado KANBAN (Anexo 3): um cartão plastificado no qual estão escritas informações como o ponto de encomenda (*stock* mínimo), o código e nome do medicamento ao qual pertence, a sua localização na farmácia e também a quantidade a ser encomendada quando se atinge o tal ponto de encomenda. Este cartão está colocado na prateleira do correspondente medicamento de modo a que atrás dele se encontrem o número de caixas correspondentes ao ponto de encomenda. Os medicamentos são retirados da prateleira, consoante a necessidade, por uma ordem específica (da frente para trás e da direita para a esquerda) e assim que se atinge o KANBAN, significa portanto que se atingiu o dito ponto de encomenda. Nesta altura, o cartão é retirado da prateleira e colocado num sítio próprio para o efeito onde estão os medicamentos a serem encomendados. Este ponto de encomenda é calculado de acordo com a rotatividade do medicamento e a necessidade do mesmo no hospital. A correta utilização do KANBAN é preponderante para que haja uma boa gestão de *stocks*, caso contrário pode ocorrer rotura do mesmo o que coloca em causa a terapêutica dos doentes.

A distribuição por dose unitária é feita somente após ter chegado aos SF uma prescrição médica e esta ter sido validada por um farmacêutico. Cada um destes profissionais de saúde é responsável pela validação da medicação de determinada especialidade médica, por pisos que lhe estão atribuídos.

Após ocorrer este processo inicia-se a preparação em si, que vai cobrir as necessidades de cada doente nas 24h seguintes. Os auxiliares de ação médica, neste ponto, vão reembalar os comprimidos ou cápsulas já em unidoses, que não apresentem lote e validade. Há casos em que um comprimido não corresponde á dose indicada para o doente e neste caso, são fracionados nas partes necessárias. Após esta reembalagem, há uma nova validação por um farmacêutico e de seguida são colocados em gavetas individuais do carro de distribuição correspondente ao piso onde se encontra o doente, devidamente identificados.

Nos pisos correspondentes á unidade de cuidados especiais ao recém-nascido (UCERN) e á unidade de cuidados intensivos polivalentes (UCIP), existe uma zona especial de farmácia, na qual se faz a reposição de *stock* de medicamentos diariamente.

Assim, posso concluir que nesta parte do estágio consegui ficar com uma melhor perceção do circuito do medicamento em meio hospitalar.

E) Controlo da distribuição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

Os estupefacientes e psicotrópicos são medicamentos sujeitos a uma legislação específica e restrita, comprovando o controlo e cuidado necessário no seu armazenamento, bem como na sua dispensa e distribuição. Por este motivo, encontram-se guardados num cofre, ordenados por ordem alfabética e por dosagem, ao qual só alguns farmacêuticos têm acesso. O circuito interno destes medicamentos segue as normas estabelecidas no Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de Janeiro; Decreto-Regulamentar nº61/94, de 12 de Outubro e portaria nº981/98, de 8 de Junho.

Aquando da sua chegada aos SF, é comparada a encomenda rececionada com a nota de encomenda de modo a verificar se coincide. De seguida, recorrendo Ao anexo IV, no qual se registam os movimentos de entrada e saída destes medicamentos, dá-se entrada dos referidos medicamentos. Neste anexo, é necessário colocar data de entrada, número de código, nome do fármaco, dose, forma farmacêutica, quantidade, serviço a que se destina ou fornecedor e quantidade remanescente no cofre.

Por serem medicamentos que requerem um elevado controlo dados os seus efeitos extremos quando administrados erradamente, a sua dispensa requer rigor. Para tal, utiliza-se o Anexo X composto por duas folhas, uma original e um duplicado. Esta folha apresenta

informação o medicamento a ser dispensado, o seu código, o numero de unidades que são cedidas e o serviço ao qual se destina. Esta folha, já acompanhada pelo medicamento, tem que ser validada por um farmacêutico, de seguida pelo auxiliar de ação médica que distribui pelo piso correto e ainda pelo enfermeiro que recebe a medicação no serviço em causa. O enfermeiro quando administra o medicamento tem também que registar que o fez. Quando é necessário repor esse fármaco nos serviços, as duas folhas são enviadas para a farmácia, para que possa ser dispensada exatamente a mesma quantidade que já tinha sido anteriormente cedida. Uma das folhas fica na farmácia e a outra segue de novo para o piso para ser arquivada. Antes de ser cedido novamente o medicamento, há uma verificação por parte dos farmacêuticos a fim de comprovar que o doente em causa ainda necessita de facto do fármaco em causa.

Após isto, é também importante fazer a contagem do cofre, pelo menos semanalmente, para que não haja extravios ou enganos na cedência dos mesmos e para serem detetados antecipadamente possíveis erros.

Para além destes cuidados, existe ainda outro anexo, o Anexo VII, através do qual se faz a requisição deste tipo de medicamentos para a farmácia.

F) Oncologia: acompanhamento da validação de protocolos e da preparação e administração de citotóxicos

O primeiro dia nesta área foi dedicado á familiarização e leitura dos protocolos mais comuns no HCD. Deste modo, fiquei a saber mais sobre fármacos com os quais não temos grande contacto durante o curso e ao mesmo tempo preparou-me para o contacto mais prático que iria ter o resto da semana.

O processo inicia-se com a ida do doente oncológico ao hospital no dia agendado para realizar análises e ir a consulta médica. De seguida é feita a validação dos protocolos pelos SF e após isto, se não houverem contra-indicações, inicia-se o tratamento de quimioterapia.

A validação da prescrição médica em oncologia, é então da responsabilidade do farmacêutico. Para tal, há vários aspetos a ter em consideração: nome do doente, peso, altura e superfície corporal (m^2), diagnóstico, qual o protocolo de quimioterapia, número do ciclo em que se encontra, datas do último e do próximo tratamento, dose(s) do(s) fármaco(s) (normalmente com base na superfície corporal), forma farmacêutica, diluições e respetivas concentrações finais, tempo de perfusão e via de administração, pré-medicação, por fim, avaliação do estado geral do doente através do processo clínico e análises clínicas do mesmo (especialmente a medição da hemoglobina, neutrófilos e plaquetas). A validação

dos protocolos é feita de acordo com o resumo das características do medicamento (RCM) e com *guidelines* e artigos internacionais, sendo as principais fontes o NCCN e o CDC *câncer*. Se existirem discrepâncias entre a prescrição e o que recomendam as *guidelines*, o médico é contactado antes da preparação do citotóxico e feitos os ajustes em concordância. Existem três momentos de validação, o primeiro é no hospital de dia, onde são administrados os medicamentos, o segundo é na farmácia antes da preparação do tabuleiro e da entrada para a sala (compreende uma nova confirmação das doses, concentrações finais, soluções de diluição, sistemas a utilizar e se há necessidade de utilizar filtros na preparação) e o terceiro é aquele que permite a libertação do lote quando já concluído todo o procedimento de preparação (por exemplo, faz-se a verificação da inexistência de precipitados e do correto volume final).

Antes de iniciar a preparação, é necessário abrir um número de lote interno que é sequencial e fica como prova da preparação do citotóxico, na farmácia. Existe igualmente uma folha na qual se regista o número de lote, a validade, a dosagem e o laboratório dos fármacos usados e também se cola um exemplar do rótulo.

De seguida, na antecâmara, compõe-se o tabuleiro com o material necessário e coloca-se no intercomunicador que dá acesso á sala de preparação. Nesta sala a pressão do ar é negativa e a câmara de fluxo laminar é vertical para promover a proteção do operador e é obrigatória a utilização de luvas de nitrilo, batas descartáveis, máscara, touca e também um protetor plástico para os pés.

Ao terminar a preparação, o tabuleiro é novamente colocado no intercomunicador e retirado para a antecâmara, onde o medicamento vai ser acondicionado e rotulado. Todos os fármacos fotossensíveis são revestidos com papel de alumínio e os que necessitam de ser conservados no frigorífico têm uma etiqueta indicativa disso. Todos os citotóxicos têm uma etiqueta roxa que diz “CITOTÓXICO”.

Por fim, ainda no âmbito da oncologia, tive oportunidade de ir ao hospital de dia algumas vezes e assistir á administração dos fármacos. Neste serviço, pude contactar com médicos e enfermeiros que me deram breves explicações sobre o que estavam a fazer com determinado doente, inclusive presenciei uma situação em que o fármaco estava a ser administrado há pouquíssimos minutos e a doente sentiu de imediato efeitos secundários, como vómitos e tonturas.

G) Farmácia Clínica: validação de terapêutica e farmacocinética

Esta área dos SF é, sem dúvida, aquela em que é imprescindível a presença de farmacêuticos. A validação da terapêutica é feita diariamente por pisos, sendo que um farmacêutico é sempre responsável pelo mesmo piso, para que seja mais fácil estar atualizado sobre o estado clínico de determinado doente e também acompanhá-lo do início ao fim do internamento. Através da validação pelo farmacêutico podem ser evitados erros de prescrição. Por exemplo, quando há uma discrepância na prescrição que não foi detetada pelo médico, esta pode ser corrigida aquando da sua descoberta pelo farmacêutico.

Uma situação que requer atenção é a monitorização de antibióticos cujas doses dependem da função renal, mais especificamente da *clearance* da creatinina e apresentam uma margem terapêutica estreita (dose tóxica muito próxima da dose terapêutica). Isto acontece na vancomicina e na gentamicina. Tive oportunidade de assistir á monitorização da primeira e perceber que, sendo um antibiótico tempo-dependente, é mais benéfico realizar várias administrações do mesmo, para que a concentração de fármaco esteja sempre acima do nível mínimo inibitório. Em contrapartida, num antibiótico concentração-dependente como é o caso do segundo, é mais benéfico administrar apenas uma dose por dia, mas esta ser mais elevada, devido á existência do efeito pós antibiótico. O que se pretende com isto é obter um vale o mais próximo possível de zero e o pico estar no intervalo desejado. Este estudo é feito ao terceiro dia de administração do antibiótico, com o auxílio de um programa informático, no qual se inserem dados do doente como a *clearance* da creatinina, idade, sexo, doses e as horas das administrações. O objetivo principal é garantir a segurança do doente.

H) Acompanhamento da preparação de formas galénicas estéreis

A preparação de formas galénicas estéreis é da responsabilidade de farmacêuticos e um técnico.

Neste caso é também necessário abrir um número de lote interno, que é sequencial, e preparar tudo antes de entrar na sala de preparações. O operador tem que estar protegido pela farda do hospital, em cima da qual se veste uma bata, e também com luvas, máscara e proteção para os pés. Dentro da sala a pressão tem que ser positiva, a temperatura é controlada e a câmara de fluxo laminar é horizontal, tudo isto para que haja proteção da preparação.

No tabuleiro preparado na antecâmara tem que ir todo o material necessário para a preparação em si (devidamente embalado e esterilizado), assim como produtos necessários

para desinfetar o material utilizado e a câmara de fluxo laminar, antes e depois da manipulação.

Inicia-se o processo pela desinfecção da câmara, depois da qual se troca as luvas, e a partir daí utilizam-se duas luvas em cada mão.

Neste âmbito pude auxiliar e presenciar a preparação de nutrições parentéricas (procedia á dupla validação dos volumes a medir), colírios e também doses unitárias injetáveis de um anticorpo monoclonal, o bevacizumab, administrado ocularmente em doentes com retinopatia diabética. Neste último, uma vez que o método incluía o enchimento de seringas com um volume exato, eu fazia a dupla validação desse volume e procedia de seguida á embalagem e rotulagem das mesmas.

Relativamente ao controlo de qualidade que garantem a assepsia do manipulado, sempre que há uma preparação na câmara é necessário realizar um controlo microbiológico dos dedos do operador, de uma amostra da preparação final e do ar da câmara. Este é feito em placas de Sabouraud com gelose de sangue e de seguida segue para análise. O lote só é libertado quando o laboratório garantir as condições de assepsia.

1) Método Kaizen

O método Kaizen é centrado no ideal de melhoria contínua. No HCD a existência do sistema KANBAN já falado anteriormente e a organização dos medicamentos na farmácia são exemplos da sua aplicabilidade. Os medicamentos encontram-se organizados por ordem alfabética e de acordo com a sua maior ou menos rotatividade, sendo que os primeiros localizam-se na designada “zona dourada”, para que o seu alcance e a sua distribuição sejam facilitados.

Este método constitui uma mais-valia para a gestão da farmácia, ajudando na organização do espaço e também evitando gastos desnecessários.

3.2- Pontos Fracos

A) Tempo reduzido de estágio

O estágio em farmácia hospitalar tem a duração de 8 semanas, o que é um tempo muito limitado para aprofundar devidamente cada uma das áreas, ficando apenas com uma perspetiva global e prática reduzida em alguns setores, uma vez que um farmacêutico hospitalar desempenha um conjunto de atividades muito heterogéneas e que implicam prática.

B) Tempo de estágio dedicado á oncologia

A área da oncologia é pouco ou nada abordada ao longo do curso de MICF, pelo que, o contacto com os fármacos usados nesta ciência assim como os protocolos que são seguidos são uma novidade. Sendo assim, torna-se difícil a consolidação de conhecimentos em apenas uma semana.

C) Ausência de distribuição em ambulatório

Considero que este é um ponto negativo do estágio porque a distribuição em ambulatório é comum em grande parte dos hospitais. No entanto, o HCD não dispõe deste serviço e por isso foi impossível contactar com a realidade de um farmacêutico hospitalar nesta área.

3.3- Oportunidades

A) Possibilidade de estagiar em farmácia hospitalar

Ao longo do curso pouco se fala de farmácia hospitalar, acontecendo o primeiro contato apenas no 5º ano, com a disciplina de “Farmácia Hospitalar”. Por esse motivo, a oportunidade que o MICF oferece aos estudantes de poderem com este estágio experimentar algo diferente de farmácia comunitária é no meu ponto de vista uma mais-valia. Na realidade, só experimentando podemos ter perceção se gostamos ou não e se este pode ou não ser um caminho para o nosso futuro.

3.4- Ameaças

A) Reduzido contacto com o doente

Com este estágio foi possível constatar que o farmacêutico hospitalar tem muito pouco contacto com os doentes. Apenas limitando-se a validar, preparar e dispensar a medicação para o mesmo. Penso que este ponto é uma ameaça dado que, conhecendo pessoalmente o doente podem ser ultrapassadas algumas barreiras, a ideia que temos de uma situação pode ser alterada consoante isso e o apoio prestado pelo farmacêutico poderia também ser benéfico para o bem-estar do mesmo. Por exemplo no momento de abandonar o hospital, poderia esclarecer dúvidas sobre o regime terapêutico que terá que cumprir daí para a frente e até incentivar a adesão á terapêutica.

B) Dificil acesso ao mercado de trabalho desta vertente farmacêutica

A contratação de farmacêuticos para hospitais é muito reduzida. Na minha opinião, não por falta de necessidade, mas devido a fatores políticos, económicos e sociais, o acesso é muito restrito

4- Conclusão

Para mim, o estágio em farmácia hospitalar foi sem dúvida um dos pontos altos do curso. Neste contexto foi possível aplicar alguns conhecimentos já obtidos e também fomentar o desenvolvimento de novos, assim como contactar com novos métodos de trabalho tendo sempre por base o espírito crítico que tem que ser um aliado sempre presente num farmacêutico hospitalar.

Terminei este estágio com uma perceção real e contextualizada da função do farmacêutico hospitalar e também de todos os profissionais de saúde que integram os SF. Para além disto, penso que um dos pontos mais positivos que retiro é ter presenciado a forma como se gere os medicamentos num hospital, o seu circuito interno e tudo o que gira em redor disso.

Concluo também, que o farmacêutico hospitalar não é reconhecido pelo doente nem pelo Sistema Nacional de Saúde com o grau de importância que deveria ter.

Considero que esta experiência foi muito enriquecedora a nível pessoal e profissional e como tal tenho a agradecer a toda a equipa dos SF do HCD pelo apoio prestado e todo o conhecimento transmitido.

5- Referências Bibliográficas

Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. (2018). Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo I: Processos de Suporte. *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar*, 0–75.

6- Anexos

Anexo I: Exemplo de uma folha de preparação – bochechos de nistatina



JOSÉ DE MELLO SAÚDE

**Folha de Preparação de Preparações Galénicas
Estéreis e Não Estéreis**

HCD.JMP.1114.00

Medicamento: **Bochechos de Nistatina Compostos – Suspensão Oral**

Teor em substância ativa: **9 M U.I. de Nistatina** Forma Farmacêutica: **Suspensão Oral**

Data de Preparação: _____

Nº de Lote: _____ Quantidade a preparar: **500 ml**

Doente/Serviço: _____ Médico: _____

COMPOSIÇÃO:

Matéria Prima	Lote/Validade	Fornecedor	Farmacopéia	Quantidade	Rubrica operador e data	Rubrica do supervisor e data
Bicarbonato de Sódio 1,4% - 500 ML			F.P.	q.b.p. 500 ml		
Nistatina Sol Oral (30ml)			BP2000	90 ml		
Lidocaina 2% Gel (30g)			F.P.	60 g		

PREPARAÇÃO:

	Rúbrica do Operador
1) Num almofariz mistura-se a geleia de lidocaina a 2% com a nistatina	
2) Passa-se a mistura para um copo graduado de 500 ml	
3) Lava-se o almofariz com a solução de bicarbonato e transfere-se para o copo graduado	
4) Completa-se o volume até 500 ml com a solução de bicarbonato	
5) Homogeneizar a solução	
6) Transferir para frasco de vidro âmbar tipo III de capacidade adequada e rotular	

ROTULAGEM:

Proceder à elaboração do rótulo:

Hospital / Clínica: _____

Director Técnico: _____

Serv. Farmacéuticos: _____

Telefone: _____

Identificação do doente: _____

Proc.º: _____

Preparação Galénica – Farmacêutica

Composição: _____ Posologia: _____ Conservação: _____

Via de Administração: _____

Observações: _____

Nº Lote: _____ Volume Total: _____ Validade: / /

Preparado por: _____ Verificado por: _____

Manter fora do alcance das crianças DHP-1114.00

EQUIPAMENTO:

Balança de precisão : KERN ABT 220-4 Nº de série: WB 11B0085

Anexo 2: Exemplo de rótulo – bochechos de nistatina

 JOSÉ DE MELLO-SAUDE		Hospital Cuf Descobertas	
Director Técnico: Ana Margarida Freitas		Ident. do doente _____	
Serv. Farmacêuticos		Procº : _____	
Telefone: 210025590/1			
Bochechos de Nistatina Compostos- Suspensão Oral			
Composição: Nistatina 90 ml, Lidocaína 2% 60g, Bicarbonato de sódio 1,4% q.b.p. 500 ml			
Via de Administração: Oral			
Conservação: FRIGORÍFICO		Posologia: _____	
Observações: AGITAR ANTES DE USAR ; NÃO DEGLUTIR; Manter fora do alcance das crianças			
Nº Lote: _____	Volume Total: _____	Prazo de Utilização: ____/____/____	
Preparado por: _____	Verificado por: _____	HCD.IMP.1113.00	

Anexo 3: exemplo de KANBAN, utilizado para a gestão de *stock* da Loperamida

 JOSÉ DE MELLO-SAUDE		Kanban
Código	Local	
 * 1 0 0 0 0 0 8 0 7 *	T.9.10	
Designação		
Loperamida 2 mg comp OR		
Pro. de encomenda	Ord. a encomendar	
60	220	

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Orientadora: Dra. Filomena Almeida

I- Lista de Abreviaturas

FC – Farmácia Comunitária

FFS – Farmácia Ferreira da Silva

OTC - Over-The-Counter

2- Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) culmina com a possibilidade de realizar um estágio em Farmácia Comunitária (FC) e desta forma ter contacto com a realidade do mercado de trabalho. Neste setor, o farmacêutico não é mais visto como apenas alguém que dispensa medicamentos. Hoje em dia, a proximidade com o utente, a excelência no aconselhamento de produtos e serviços e o esclarecimento de dúvidas relativas á medicação e respetiva terapêutica subjacente com vista á promoção da sua saúde e ao uso racional dos mesmos, são pontos fulcrais numa FC.

Desta forma, este estágio é de elevada importância na formação de quem termina o curso de MICF, uma vez que permite não só aplicar e consolidar na prática os conhecimentos já adquiridos mas também fomentar o interesse por esta área através da aquisição de novas competências técnicas, intelectuais e sociais necessárias no contexto real da profissão.

O local escolhido para estagiar foi a Farmácia Ferreira da Silva (FFS), na Senhora da Hora em Matosinhos, mais precisamente no centro comercial NorteShopping, sob a orientação da Dra. Filomena Almeida, com a duração de 658 h. Este estágio teve início em março e terminou em agosto.

Este relatório permite fazer uma avaliação geral do estágio, na forma de análise SWOT baseada nos Pontos Fortes – *Strengths*, Pontos Fracos – *Weaknesses*, Oportunidades – *Opportunities* e Ameaças – *Threats* que retiro desta experiência.

3- Análise SWOT

3.1- Pontos Fortes

A) Equipa técnica

Na minha opinião, este é um dos pontos que coloca esta farmácia em destaque. A equipa em questão não só é grande em número mas também em competência, ética profissional, ambição em fazer melhor, profissionalismo e companheirismo. A entreaajuda não só para comigo, mas entre todos os membros da equipa é notória, e isso sem dúvida reflete-se no desempenho profissional de excelência que é transmitido ao utente e consequentemente leva á sua fidelização por reconhecer nestes profissionais de saúde capacidades para o auxiliar em qualquer situação.

Desde o primeiro dia de estágio que senti um acompanhamento exímio. Toda a equipa se mostrou disponíveis para o esclarecimento de dúvidas, e foram incansáveis na ajuda que me prestaram especialmente na altura de atendimento ao utente. Sem dúvida, devo a todos eles grande parte da minha evolução, que numa farmácia desta dimensão não teria sido tão facilitada caso não tivesse todos estes braços direitos.

B) Localização da farmácia e horário

A FFS localiza-se no NorteShopping e tem um horário semanal e de sábado alargado (10h-23h), estando aberta também aos domingos. Estes dois fatores permitiram-me, em alguns dias, fazer horário da noite (até ás 23h), fins-de-semana e também ter contato com um público de grande heterogeneidade. Desta forma tive contacto com horas de fecho, e público ainda mais heterogéneo. Durante o fim-de-semana são visíveis algumas mudanças: os utentes que vêm á farmácia não estão tão direcionados para a compra de medicação sujeita a receita médica, mas sim para a obtenção de outro tipo de produtos complementares relacionados com o seu bem-estar, como é o caso da cosmética.

C) Planeamento do estágio

A forma como o estágio foi planeado pela farmácia permitiu uma adaptação e evolução graduais. Posso assim admitir que decorreu em três fases distintas: uma primeira fase maioritariamente focada no serviço de *BackOffice*, na qual tive oportunidade de assistir e

auxiliar no processamento do receituário e também de medicamentos manipulados, etiquetagem de produtos que chegavam dos fornecedores e armazenamento dos mesmos no local adequado. Para além disto, fiz reposição de stocks na farmácia, quer seja de OTCs (medicamentos de venda livre, do inglês *over-the-counter*), quer seja de lineares de bebé, ortopedia, cosmética, suplementação, entre outros e ainda assisti a alguns atendimentos de farmacêuticos mais experientes. Considero este tempo de estágio uma mais-valia para o que vinha a seguir, uma vez que fiquei familiarizada com a maioria dos produtos que existem na farmácia e também o sitio onde os encontrar, assim como outros aspetos que estão por trás do atendimento, que não são de menos importância.

Após esta etapa continuei a realizar as tarefas de *BackOffice* sempre que eram destinadas a mim ou quando tinha tempo livre, mas o estágio passou a centrar-se no atendimento ao público. Nos primeiros tempos, tive a assistir ao atendimento de colegas da farmácia e de seguida comecei a fazê-los sob vigilância dos mesmos. Esta fase de acompanhamento dos atendimentos foi importante, dado que permitiu adquirir métodos de trabalho ao balcão e interiorizar a forma correta de fazer um aconselhamento adequado à situação apresentada assim como trabalhar uma correta abordagem ao utente.

Aqui, devo referir que, o facto de ter acompanhado maioritariamente farmacêuticos experientes foi preponderante para a fase seguinte, mas os poucos atendimentos a que assisti de farmacêuticos mais recentes fizeram com que aprendesse algumas “estratégias” e formas de contornar alguns obstáculos com os quais os primeiros já não se confrontam, dando-lhe por isso importância.

De seguida, passei a fazer atendimentos ao balcão autonomamente, mas sempre com supervisão de outros farmacêuticos que me ajudaram sempre que necessário.

D) Contacto com medicamentos manipulados

A FFS dispõe de um laboratório bastante completo com todo o material necessário à preparação de manipulados de um número de manipulado considerável. Todo o procedimento relacionado com este tipo de medicação requer a prévia apresentação de receita médica, na qual conste o nome do manipulado e a sigla “F.S.A” (Feito Segundo a Arte, do inglês *fac secundum artem*) ou a designação “manipulado”. Os medicamentos manipulados sujeitos a comparticipação (30% do preço do medicamento manipulado) são

aprovados anualmente pela entidade reguladora dos medicamento em Portugal, o INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde).

Neste estágio tive oportunidade de assistir e executar a preparação de alguns manipulados, mesmo que esta não tenha sido uma área muito desenvolvida do estágio, mas deu para ficar com uma ideia sobre como se processa. Nesta farmácia, existe um grupo de pessoas responsáveis por este tipo de medicamentos. Os quais, via e-mail, estão sempre atualizados sobre os pedidos existentes e aqueles que já foram concretizados.

Antes de iniciar a preparação propriamente dita, é obrigatório o preenchimento de uma ficha de preparação específica para cada manipulado (Anexo I) e a abertura de um lote interno que consiste num número sequencial, o qual serve de validação para a farmácia e autoridades, de como naquele dia foi preparado exatamente da forma descrita, o medicamento indicado. Depois deste passo pode iniciar-se o procedimento. Neste existem alguns pontos críticos sujeitos a validação de um farmacêutico, como pesagens, medições de volumes quer no meio da preparação quer no final, características organoléticas.

Por fim, é essencial acondicionar em recipiente adequado e rotular. Neste rótulo deve constar a designação do medicamento, a concentração a que se encontra, a quantidade obtida (volume final), número de lote interno, o preço calculado, o nome do utente e algumas etiquetas como a que indica as condições de conservação (“guardar no frigorífico”), a de “agitar antes de usar” ou “uso externo”, consoante seja necessário.

Terminado o manipulado, resta contactar o utente e informá-lo de que o pode vir buscar quando tiver oportunidade e informar os restantes membros do grupo de manipulados de que o manipulado está pronto a ser entregue ao utente.

Considero que este é um ponto forte do estágio, pois ajudou a consolidar técnicas aprendidas na faculdade como para contactar, na prática, com esta realidade.

E) Disponibilidade de serviços de cuidado ao utente

A FFS oferece a quem a visita vários serviços de saúde que permitem um atendimento ainda mais personalizado e a sua diferenciação relativamente a outras farmácias.

O serviço de enfermagem é um deles e decorre num espaço apenas para o efeito, onde podem ser feitas medições e aconselhamento sobre vários parâmetros bioquímicos como colesterol total, triglicérideos e glicemia. Com o aumento da prevalência de doenças

crónicas a procura destes serviços é cada vez maior. Para além disto, realizam-se testes de gravidez, administração de vacinas e injetáveis e tratamento de feridas.

A preocupação com o aspeto físico e a aquisição de estilos de vida saudáveis é uma realidade bem presente hoje em dia. A par disto, existe um serviço de nutrição, baseado na DIETA EASYSLIM[®], que consiste na estruturação de uma dieta personalizada e segura, por uma nutricionista.

A podologia é outro dos serviços prestados. Permite avaliar, diagnosticar, prevenir e tratar patologias dos pés, como fungos e verrugas.

Na verdade, estas são valências das farmácias que desconhecia e foi um ponto positivo do estágio poder contactar com elas.

F) Sistema informático

O programa utilizado pela FFS é o PHC[®], caracterizado por ser um sistema informático muito funcional e mais abrangente que o SIFARMA[®] (programa informático usado na maioria das farmácias), uma vez que permite a dispensa de medicamentos ao utente assim como realizar a faturação, executar encomendas, inventários, gerir os tempos de espera, entre outros. Sendo assim, tive oportunidade de aprender e conhecer um sistema diferente daquele que é normalmente utilizado.

G) Medicamentos homeopáticos

A sociedade de hoje em dia é muito exigente e informada, o que requer uma preocupação extra no aconselhamento e atendimentos no geral. Na FFS, a existência de uma grande variedade de medicamentos homeopáticos permite potenciar o efeito dos medicamentos convencionais ao mesmo tempo que apresenta alternativas aos mesmos, de forma a responder ao elevado grau de exigência.

Uma vez que não tinha conhecimentos sobre esta área científica que cada vez mais está a evoluir, foi um ponto bastante positivo do estágio poder aprender sobre este tipo de medicamentos e também poder aconselhar alguns deles. Fiquei a saber que a Homeopatia tem resposta para quase todos os problemas, inclusive os ciúmes entre dois irmãos.

H) Formação interna contínua

A FFS disponibiliza aos seus colaboradores, após marcação prévia com os representantes das marcas, um conjunto de formações internas que visam dar conhecimento de novidades da marca e de modificações que ocorreram em produtos já existentes.

Para quem, como eu, tem o primeiro contacto com as marcas, estas formações são de extrema importância para que, primeiramente conheça os produtos e depois os consiga posicionar no aconselhamento, sabendo as particularidades que os tornam mais vantajosos em relação a outros de outras marcas.

Ao longo de todas as semanas de estágio tive possibilidade de participar em algumas destas formações (Anexo II) que decorrem num horário pós laboral (9h-10h) para que todos os colaboradores possam participar.

I) Organização e distribuição de tarefas

A farmácia encontra-se dividida por secções, um lado direito dirigido a produtos de dermocosmética, subdividida por marca, na qual os produtos se encontram expostos segundo a ordem de utilização privilegiada, sendo os primeiros produtos do linear destinados a limpeza da pele, seguindo-se os produtos destinados a cuidados específicos para o rosto de acordo com o tipo de pele e as preocupações dos utentes (hidratação, acne, rugas, firmeza, envelhecimento global, rosácea, marcas e manchas, entre outros), depois encontram-se os cuidados para o corpo (como produtos para pele atópica ou hidratação) e por fim produtos complementares como perfumes, cremes e mãos. Nesse lado existe ainda um linear destinado a cuidados capilares e proteção solar.

No lado esquerdo existem produtos para bebés e grávidas como alimentação infantil e material utilizado no pré e pós parto, ortopedia, bucodentários, meias de descanso e compressão, veterinária, tratamento de piolhos e ainda podologia.

Atrás dos balcões existem os designados OTC's, organizados por patologia facilitando assim a localização das possíveis alternativas existentes para o tratamento de determinado sintoma, o que garante um melhor aconselhamento.

A organização do armazém é igualmente um ponto forte, uma vez que se encontra dividido por marcas e ordem alfabética quando se trata de produtos de dermocosmética e apenas por ordem alfabética quando se trata de stock de medicação.

No caso das reservas, repartem-se em “pagas” e “não pagas” e após a sua recepção colocam-se por ordem alfabética associadas a um talão que contém informação do utente a quem está associada essa reserva.

A gestão dos lineares e gôndolas é também um ponto crítico que contribui para uma boa organização da farmácia e tem como principal objetivo aumentar a visibilidade de produtos com muito stock e que necessitam de rotatividade e por isso é essencial incentivar a sua compra. A criação de zonas quentes (mais visíveis) e zonas frias (menos visíveis) é também relevante para isso mesmo.

Cada marca ou cada área da farmácia é da responsabilidade de um colaborador, o que permite manter sempre a boa imagem dos lineares, que actualmente é um dos motivos que alimenta a curiosidade dos utentes e pode assim levar á aquisição desses produtos.

Toda esta organização ajudou no conhecimento de um maior número de produtos e no seu posicionamento aquando de um atendimento, incentivando e auxiliando na minha resposta perante o utente, ao promover a minha capacidade de inovação e de escolha de um produto em detrimento de outros.

J) Grande afluência e heterogeneidade de utentes

A diversidade de produtos, a localização da farmácia, a sua dimensão e os serviços disponíveis levam a que a FFS tenha elevado fluxo de utentes, o que contribuiu para um aumento do rendimento do meu estágio por ter contactado tanto com utentes habituais, como com utentes que procuram produtos de difícil acesso em farmácias mais pequenas ou que passam por lá ocasionalmente por se encontrar dentro de um centro comercial.

K) Conferência de receituário

A aprendizagem de como se faz a verificação de receitas materializadas foi uma das primeiras etapas do estágio. Este processo é de extrema importância uma vez que permite não só detetar erros de dispensa, como a troca de medicação ou a dispensa de doses erradas e alertar o utente para isso antecipadamente, mas também garantir o reembolso à farmácia das participações financiadas pelas várias entidades.

Na FFS esta conferência ocorre em três momentos. A primeira validação, requer a verificação da existência de um conjunto de elementos essenciais para que a receita seja

aceite e é realizada ao balcão pelo profissional de saúde que efetue a dispensa do medicamento ao utente. A segunda validação ocorre no dia do atendimento ou no dia seguinte e é feita por um grupo de conferência previamente definido pela farmácia e sempre que sejam detetadas inconformidades, as receitas são colocadas numa gaveta para que posteriormente serem tratadas e se necessário, o utente é contactado. A última validação é da responsabilidade de uma pessoa só, um farmacêutico experiente neste processo.

Antes desta terceira fase, as receitas são enlotadas e divididas, primeiramente segundo a entidade que a vai participar, e depois consoante o regime de participação a que está associada. Durante o estágio realizei esta função várias vezes, o que me permitiu reconhecer ao balcão as várias entidades e selecionar no atendimento o regime de participação correto.

No final do mês, aquando do fecho da faturação, também realizado pelo farmacêutico responsável pela terceira etapa de conferência, as receitas participadas pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) e toda a documentação necessária são enviadas para o Centro de Conferência de Faturas (CCF), até ao quinto dia útil do mês seguinte. As receitas que contemplam outras entidades são também enviadas a essas mesmas entidades.

Ao longo do estágio pude presenciar a importância que tem todo este processo e o prejuízo monetário que poder implicar para a farmácia caso não seja corretamente efetuado. Para além disso, mostra-se benéfico para o utente uma vez que garante a dispensa do que é realmente prescrito e com a correta participação, promovendo a sua segurança e o pagamento do valor correto.

2.2- Pontos Fracos

A) Aconselhamento na área da dermocosmética, ortopedia e suplementação alimentar

Uma vez que a FFS possui um grande número de marcas de dermocosmética, de produtos de ortopedia e de suplementos alimentares, o seu aconselhamento correto é essencial no atendimento ao utente. Assim sendo, penso que os alunos do MICF deveriam terminar o curso com algumas noções destas áreas, ainda mais quando tem aumentado a sua procura e o utente espera do farmacêutico um aconselhamento seguro e eficaz para a resolução do seu problema.

Neste momento, existe no curso de MICEF uma disciplina opcional de “Gestão de Informação em Saúde” que deveria ser obrigatória, pois considero que foi uma grande ajuda para o estágio em farmácia comunitária, estágio este que temos sempre que realizar para finalizar o mesmo.

B) Inexperiência no atendimento ao balcão

O estágio do último ano do curso constitui o primeiro contacto com a farmácia comunitária. Considero que deveria existir pelo menos mais um estágio, para que pudéssemos preparar-nos mais eficazmente para o mercado de trabalho. A insegurança e a pressão a que somos expostos aquando da passagem para o balcão, reflectem essa inexperiência e sem dúvida que o tempo de estágio de que dispomos não é suficiente para fazermos um atendimento de excelência e até conhecermos a maioria dos medicamentos e podermos dispensá-los ou aconselhá-los de forma exemplar. Estes factos levam a que por vezes, não consigamos interligar o conhecimento teórico com a situação apresentada, nem estabelecer uma boa relação profissional com o utente. Ao longo do estágio, foram muitas as vezes que tive que recorrer á equipa para me auxiliarem na escolha de um em vez de outro produto ou medicamento para poder proceder a um atendimento.

3.3- Oportunidades

A) Possibilidade de frequentar formações externas

Actualmente há uma grande evolução da ciência e da tecnologia e isso reflete-se nas indústrias farmacêuticas com uma constante actualização e renovação de produtos e medicamentos, a qual somos obrigados a acompanhar. Neste sentido, realizei algumas formações em regime pós laboral ou em dias de estágio, muitas delas promovidas pela Associação Nacional de Farmácias (ANF) ou por laboratórios específicos de uma marca, nas quais tive possibilidade de adquirir novos conhecimentos, para que possa fazer um melhor aconselhamento e acima de tudo do produto ideal para a situação.

No Anexo III apresento uma tabela com as formações que frequentei.

B) Realização de um rastreio Cardiovascular

No dia 24 de maio, sendo o “mês do coração”, realizei um rastreio cardiovascular juntamente com a outra estagiária da farmácia, no centro comercial NorteShopping.

Durante este rastreio realizámos a medição de tensão arterial, diabetes e colesterol total, assim como, através de uma balança específica para o efeito, tivemos oportunidade de, poder monitorizar parâmetros como o IMC, a quantidade de massa gorda e músculo esquelético e analisar a sua localização corporal e a % de água. Os resultados que obtivamos eram confrontados com valores de referência, específicos para o peso e altura da pessoa em questão. Com isto, conseguimos realizar um aconselhamento no sentido de melhorar a saúde e até forma física do utente.

3.4- Ameaças

A) Medicamentos esgotados

Durante o estágio alguns medicamentos estavam esgotados nos fornecedores, como é o caso do Lasix[®] e da AspirinaGR[®]. Sendo assim, aquando da requisição dos mesmos, ocorria constrangimento ao balcão e alguns doentes demonstravam falta de compreensão. Alguns utentes, apesar da minha explicação de que um medicamento genérico e um de marca contêm exatamente a mesma substância ativa e sendo a mesma dosagem e forma farmacêutica exercem o mesmo efeito terapêutico, não quiseram adquirir o primeiro, ficando sem medicação.

4- Conclusão


O estágio que realizei em farmácia comunitária foi, na minha opinião, a etapa de maior importância de toda a minha formação acadêmica, uma vez que permitiu conhecer a realidade do dia-a-dia de um farmacêutico comunitário e perceber se será uma área a apostar para o meu futuro, assim como aplicar conhecimentos obtidos na faculdade.

Concluo que o papel do farmacêutico está cada vez mais direcionado não só para a dispensa mas também para o aconselhamento e torna-se imperativo a constante atualização de conhecimentos dos profissionais de saúde, uma vez que só assim conseguirão obter um lugar de destaque,

Não vou negar o enorme desafio que foi para mim este estágio, mas felizmente não podia ter escolhido melhor a farmácia onde estagiar, quer pelo ambiente dinâmico e amigável que vivenciei quer pela evolução a nível pessoal e profissional que consegui alcançar devido ao incentivo diário que é a prestação de melhores cuidados de saúde aos utentes que nos visitam.

5- Anexos

Anexo I: Exemplo de uma ficha de preparação de manipulados, solução de Minoxidil



Solução de Minoxidil a ___%

Teor em substância ativa: 100mL contém ___g de minoxidil **Data:** ___/___/___
Forma Farmacêutica: Solução **Nº de Registo:** _____
Quantidade a preparar: _____

Matéria-prima	Nº de lote	Origem	Farmacopéia	Quantidade calculada	Quantidade pesada	OP	SUP
Minoxidil							
Propilegoglicol							
Água purificada							
Álcool etílico 96º							

Preparação:

	OP	SUP
1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar;		
2. Pesar as matérias-primas;		
3. Em almofariz de vidro, misturar o minoxidil com parte do propilenoglicol e homogeneizar muito bem;		
4. Adicionar o restante do propilenoglicol, a água e parte do álcool, lavando o almofariz;		
5. Transferir para a proveta rolhada e completar o volume com álcool, lavando o almofariz;		
6. Agitar vigorosamente até dissolução completa de minoxidil;		
7. Filtrar e acondicionar em recipiente apropriado.		

Aparelhagem usada: Balança analítica **Operador:** _____
Condições de conservação: local seco e fresco **Prazo de validade:** 2 meses
Embalagem: _____ **Supervisor:** _____

Ensaio	Resultado	Operador
Características Organolépticas		

Utente: _____ **Contacto:** _____
Aprovado **Não aprovado** **Baixa das matérias-primas**

PVP S/ IVA	
IVA	
PVP	

Farmácia Ferreira da Silva

Anexo II: Lista de formações internas e datas

Formação	Data
Uriage [®] <i>expert</i>	15 março
Dermatoses cutâneas e “olho vermelho” – casos clínicos	21 de março
Bioderma [®]	8 de abril
Milupa/Aptamil	9 de abril
Skinceuticals [®]	9 de maio

Anexo III: Lista de formações externas e datas

Formação	Data
MartiDerm [®]	14 de março
Aboca [®]	10 de abril
Filorga [®]	18 de abril
Filorga [®] : produtos capilares	30 de abril
Heliocare [®]	16 de maio
Endocare [®]	23 de maio
Acne e manchas	29 de maio
Produtos veterinários	30 de maio
Camisolas posturais	12 de junho
Puressentiel [®]	27 de junho

Parte III

Monografia

“O envelhecimento e os seus marcadores celulares”

Orientadora: Professora Doutora Carla Varela

I-Resumo

O envelhecimento é o maior fator de risco para um vasto número de doenças, entre as quais se encontram as doenças crónicas, tais com a diabetes, as doenças cardiovasculares e as neurodegenerativas. Com o aumento da esperança média de vida, a prevalência destas doenças é cada vez mais uma realidade. O foco da ciência hoje em dia já não é aumentar a esperança média de vida, mas sim aumentar o número de anos de vida saudável. Para tal, é essencial investigar e procurar descobrir vários alvos que possam ajudar a concretizar o objetivo principal: retardar o envelhecimento. Assim, também será possível diminuir a prevalência de algumas doenças e consequentemente aumentar o tempo de vida saudável.

Ao longo desta monografia são abordados nove marcadores do envelhecimento que parecem ser cruciais para a caracterização e elucidação sobre os genes e os mecanismos biológicos moleculares envolvidos no envelhecimento. Com esta informação espera-se conseguir moldar a forma atual do envelhecimento de forma a atrasar o seu aparecimento. De salientar que há ainda alguns pontos por clarificar sobre alguns desses marcadores, embora tenham sido feitos grandes avanços científicos nesse sentido. Este aspeto torna este tema num assunto muito central na comunidade científica.

Palavras-chave: Envelhecimento; Marcadores de envelhecimento; Doenças crónicas; Esperança média de vida.

2- Abstract

Aging is the greatest risk factor for a large number of diseases, including chronic diseases such as diabetes, cardiovascular and neurodegenerative diseases. With the increase in the average life expectancy, the prevalence of these diseases is becoming a more significant reality. The focus of science nowadays is no longer increasing the life expectancy, but rather increasing the number of years of healthy living. To do this, it is essential to investigate and try to find various targets that can help to achieve the main objective: to slow down aging. Thus, it will be also possible to reduce the prevalence of some diseases and consequently increase the healthy life time.

Throughout this monograph nine aging markers are developed which appear to be crucial for the characterization and elucidation of the genes and the molecular biological mechanisms involved with aging. With this information, it is expected to shape this current form of aging in order to delay aging. There are still some points to clarify about some of these aging markers, even though some great scientific advances have been made in this sense. This makes this theme a very current and central issue among the scientific community.

Keywords: Aging; Aging markers; Chronic Diseases; Average life expectancy.

3- Lista de Abreviaturas

ATP – Adenosina Trifosfato

DAMPs – Damage-Associated Molecular Pattern Proteins

DDR – DNA Damage Response

ETC – Electron Transport Chain

FG-F2 – Fibroblast Growth Factor 2

FOXO – Forkhead Box O Transcription Factor

GH – Growth Hormone

HSCs – Hematopoietic Stem Cells

IGF-I – Insuline-like Growth Factor I

IL-1B – Interleucina-1B

miRNAs – micro RNAs

mtDNA – DNA mitocondrial

mTOR/TOR – Mammalian Target Of Rapamycin / Target of Rapamycin

ncRNA – non-coding RNA

NF-kB – Nuclear Factor k of Activated B Cells

OMS – Organização Mundial de Saúde

RE – Retículo Endoplasmático

ROS – Reactive Oxygen Species

SASP – Senescence-Associated Secretory Phenotype

SIRTs – Sirtuinas

TNF-alfa – Tumor Necrosis Factor alpha

UPS – Ubiquitin-Proteasome System

4- Lista de Figuras

Figura 1 - Evolução mundial da percentagem de crianças (<5 anos) e de idosos (>65 anos) (United Nations, 2011)-----	7
Figura 2 - Evolução da percentagem mundial de pessoas com idade igual ou superior a 60 anos desde 2015-2050 (Organização Mundial de Saúde, 2019)-----	8
Figura 3 – Marcadores de envelhecimento conhecidos e em estudo atualmente (López-Otín, <i>et al.</i> , 2013)-----	10
Figura 4 – Alterações celulares decorrentes da senescência (Hernandez-Segura, <i>et al.</i> , 2018)-----	13
Figura 5 – Principais vias metabólicas que regulam o envelhecimento, ativadas pela restrição calórica (Barzilai, <i>et al.</i> , 2012)-----	18
Figura 6 – Telómeros, telomerase e possíveis estados das extremidades dos mesmos (Aunan, Watson, <i>et al.</i> , 2016)-----	21

5- Introdução

O envelhecimento é um processo biológico que envolve múltiplos fatores, sendo uma consequência da interação entre os processos moleculares que ocorrem ao longo da vida e que envolvem a genética influenciando vários estados de doença bem como o estilo de vida de cada indivíduo. (Zole & Ranka, 2018) Com o passar do tempo, os mecanismos fisiológicos que o regulam entram em decadência, no decurso da acumulação de erros celulares ou de macromoléculas nefastas, o que resulta numa perda de funcionalidade de vários sistemas do corpo humano. (Caravia *et al.*, 2017)

Nas últimas duas décadas têm sido feitos vários estudos no campo do envelhecimento com a descoberta de muitas vias bioquímicas envolvidas. (Breitenbach *et al.*, 2014) Este constitui o maior fator de risco para a ocorrência de doenças crônicas que promovem o aumento das taxas de morbidade e mortalidade, quer seja nos países desenvolvidos quer nos países em desenvolvimento. (Goldman *et al.*, 2013) A plasticidade do envelhecimento foi das grandes descobertas associadas à investigação do envelhecimento e considera que a longevidade pode ser moldada através da alteração de certas vias bioquímicas, como por exemplo pela mutação de determinados genes associados ao envelhecimento. (Caravia *et al.*, 2017)

Hoje em dia, com o aumento da esperança média de vida, o organismo tem que conseguir manter o controlo de todas as funções durante mais tempo. Para isso, o estudo do envelhecimento e dos fatores que o influenciam é crucial para que se possam encontrar alvos que permitam modular patologias cuja prevalência aumenta com o aumento da idade. (Cevenini *et al.*, 2013)

Com o envelhecimento a incidência de doenças é cada vez maior. Assim, é fundamental a compreensão não só do envelhecimento como dos processos que ocorrem durante o mesmo para conseguirmos atrasar ou prevenir essas doenças e proporcionar um envelhecimento saudável. (Zole & Ranka, 2018)

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o mundo está a enfrentar uma situação sem precedentes: em breve haverá mais pessoas idosas do que crianças e pessoas com idade muito avançada. (Suzman & Beard, 2011)

Espera-se que a partir de 2020, e devido à queda da taxa de natalidade e o aumento da esperança média de vida, o número de pessoas com idade superior a 65 anos ultrapasse o

número de pessoas com idade inferior a 5 anos (Figura 1). (United Nations, 2011) Isto irá levar ao progressivo envelhecimento da população. (Suzman & Beard, 2011)

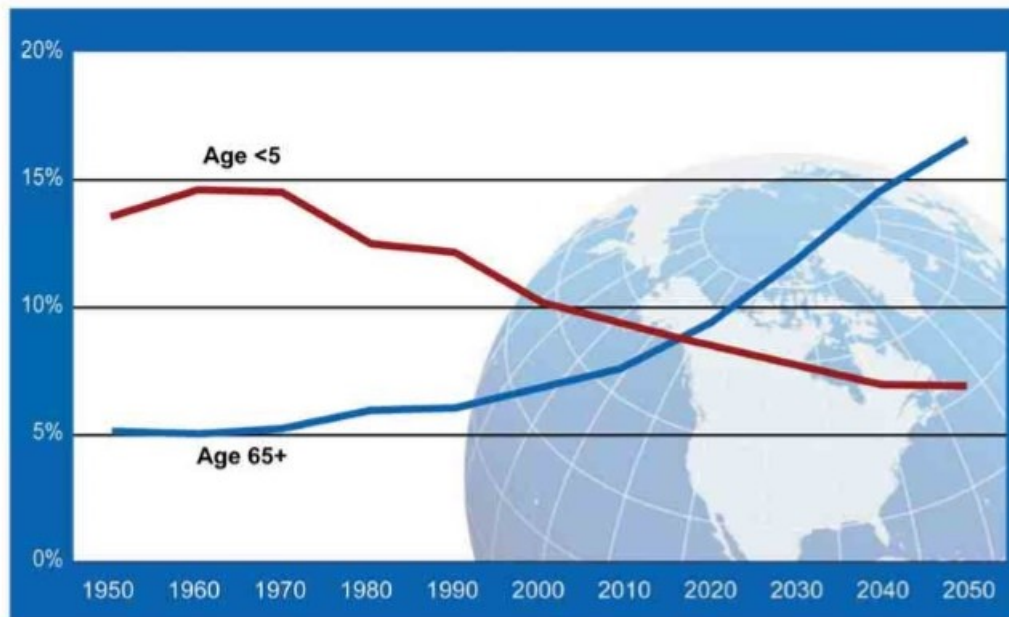


Figura 1 – Evolução mundial da percentagem de crianças (<5 anos) e de idosos (>65 anos)
(United Nations, 2011)

O aumento da esperança média de vida e a queda da taxa de mortalidade entre os idosos têm feito com que o número de pessoas que vive entre os 80 e os 100 anos esteja a aumentar cada vez mais, e a haver cada vez mais pessoas a passar dos 100 anos. (Suzman & Beard, 2011)

No início do século XX as doenças infecciosas e parasitárias constituíam as principais ameaças para a saúde, sobretudo para os bebés e as crianças. Atualmente, as doenças crónicas não transmissíveis são as que mais afetam os adultos e idosos, e por isso constituem o foco de vários estudos sobre a saúde global. (Suzman & Beard, 2011) Aliás, doenças como a diabetes, o cancro e as doenças cardíacas, influenciam não só o envelhecimento como ainda refletem as alterações nutritivas e do estilo de vida que se têm vindo a adotar. (Suzman & Beard, 2011)

A OMS estima que para 2050 a população mundial com mais de 60 anos vai passar dos atuais 900 milhões registados em 2015 e ascender aos 2 bilhões (Figura 2), considerando as doenças crónicas e o bem-estar da terceira idade como sendo os novos desafios da saúde pública global. (OMS, 2019)

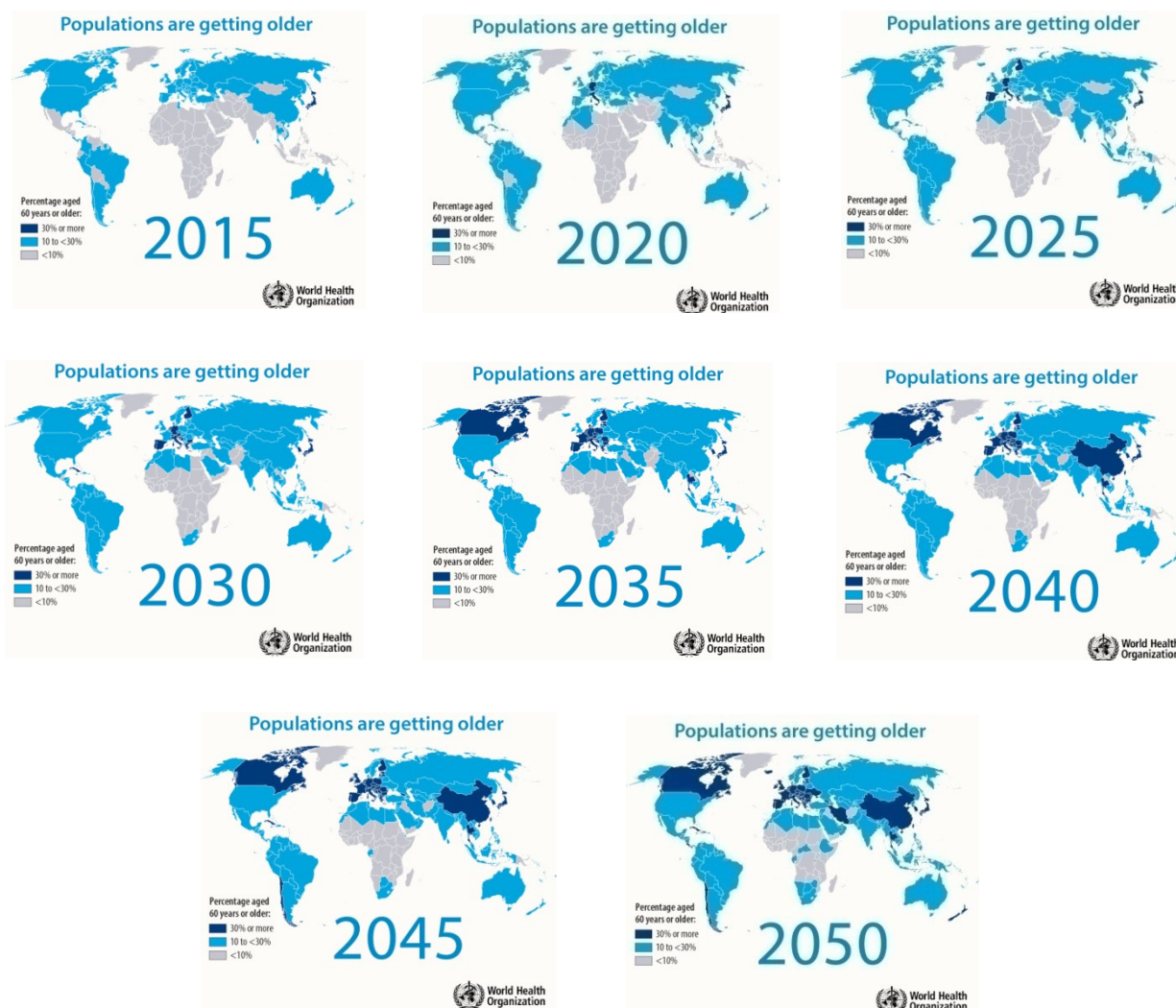


Figura 2 – Evolução da percentagem mundial de pessoas com idade igual ou superior a 60 anos desde 2015-2050 (OMS, 2019)

O Serviço Nacional de Saúde Português refere na Estratégia Nacional Para o Envelhecimento Ativo e Saudável 2017-2025, proposta pelo Grupo de Trabalho Interministerial, que à semelhança do que acontece noutros países da Europa, também em Portugal se tem registado profundas alterações demográficas que se caracterizam, entre outros, pelo aumento da longevidade e da população idosa, e também pela redução da natalidade e da população jovem. Em 2015, 20,5% da população residente em Portugal tinha 65 ou mais anos sendo que a esperança de vida era de 77,8 anos para homens e 83,5 anos para as mulheres (Presid & Minist, 2017) O facto do índice de envelhecimento em Portugal ter ascendido aos 143,9% em 2015 (“PORDATA - Índice de envelhecimento,” n.d.) além do grande impacto que causa na sociedade e exige também uma série de adaptações e respostas a diversos

níveis, como é o caso dos sistemas de saúde, da segurança social, entre outros. (Presid & Minist, 2017)

A presente monografia tem como objetivo abordar os marcadores celulares de envelhecimento que são conhecidos atualmente sendo alvo de vários estudos, e a partir dos quais se espera futuramente, conseguir retardar esse mesmo envelhecimento, de modo a prevenir o aparecimento de algumas doenças e também melhorar a qualidade de vida humana.

6- Marcadores de envelhecimento

Como já foi referido, o envelhecimento é um processo biológico multifatorial pelo que acabam por haver vários marcadores de envelhecimento (Figura 3) geralmente aceites e que são tidos em consideração nos estudos que se realizam sobre este grande tema do envelhecimento.



Figura 3 – Marcadores de envelhecimento conhecidos e em estudo atualmente
(López-Otín *et al.*, 2013)

De seguida, nesta monografia desenvolver-se-ão estes nove marcadores de envelhecimento.

A) Disfunção mitocondrial

A mitocôndria é um organelo celular envolvido em vários processos e funções metabólicas, como a respiração celular e o Ciclo de Krebs. A ocorrência de alterações fisiológicas e metabólicas mitocondriais resulta na formação de Espécies Reactivas de Oxigénio (ROS, do inglês *Reactive Oxygen Species*) (superóxido e peróxido de hidrogénio) que são consideradas marcas de envelhecimento. (Breitenbach *et al.*, 2014) A mitocôndria é considerada como um alvo do dano por ROS e que é tida como a principal causa para o envelhecimento. (Samokhvalov *et al.*, 2004)

Estes ROS, em níveis fisiológicos, funcionam como moléculas sinalizadoras nomeadamente para o desenvolvimento de células estaminais. Contudo, em níveis anormalmente elevados, que podem surgir em algumas doenças, podem levar à disfunção destas células. (Shao *et al.*, 2011) Alterações na morfologia das mitocôndrias das células estaminais têm também implicações no seu normal funcionamento. (Chung *et al.*, 2007)

As ROS não são apenas moléculas com carga negativa mas, em níveis fisiológicos como já se viu, funcionam como importantes meios de sinalização. (Figueira *et al.*, 2013)

Alterações no Ciclo de Krebs

Envolve o recurso a várias enzimas que, no decurso do envelhecimento vêm a sua atividade diminuída, o que resulta na verdade de modificações oxidativas. Isto leva por seu turno a alterações ao normal funcionamento deste ciclo. (Samokhvalov *et al.*, 2004)

mtDNA mutações

A ocorrência de mutações no DNA mitocondrial (mtDNA) aumenta com o envelhecimento. (Baines *et al.*, 2014) Estas conduzem depois a alterações no funcionamento mitocondrial o que tem sido proposto como grande contribuinte para o envelhecimento das células (Linnane, 1989).

Destabilização da Cadeia Transportadora de Eletrões (ETC, do inglês *Electron Transport Chain*)

A mitocôndria é o principal local de produção das ROS e isto ocorre sobretudo nos complexos I e III da ETC (Kudin *et al.*, 2004). O escape de eletrões nesses complexos vai promover a redução do oxigénio, que resulta da respiração oxidativa, com produção do superóxido. Daqui advém depois uma cascata de danos oxidativos em várias macromoléculas como os ácidos nucleicos, proteínas e lípidos. (Lane *et al.*, 2015)

Na verdade as ROS não são as únicas espécies a contribuir para a disfunção mitocondrial e, por seu turno, para o envelhecimento. Assim, também o armazenamento de ATP (Adenosina Trifosfato), apoptose, desregulação de cálcio, inflamação e alteração da permeabilidade da membrana mitocondrial são aspetos que irão estar destabilizados nesta situação. (Lane *et al.*, 2015)

Nas células estaminais foi observado que elas conseguiam manter-se num estado metabólico inativo como forma de evitar a produção de produtos secundários, preservar a integridade genética e a sua própria manutenção. (Cheung & Rando, 2013) Neste sentido é importante falar do papel das sirtuinas. As sirtuinas (SIRT) são proteínas que regulam diversas vias celulares que estão envolvidas na resistência ao stress no contexto do metabolismo e do envelhecimento. Em concreto, a SIRT3 e a SIRT7 são responsáveis por modular o processo de envelhecimento das células estaminais por conferirem proteção mitocondrial. (Shin *et al.*, 2015)

Assim, a disfunção mitocondrial está associada a várias doenças como doenças cardiovasculares (aterosclerose), a maioria das doenças neurodegenerativas (Parkinson, Alzheimer e Huntington) e osteoporose. (Lane *et al.*, 2015)

B) Senescência celular

Uma característica do envelhecimento é a acumulação de senescência celular. A senescência celular é um estado permanente das células em que ocorre bloqueio da sua divisão celular o que permite que não haja renovação dos tecidos quando surge uma lesão. (López-Otín *et al.*, 2013) Além de contribuir para a redução da capacidade de regeneração tecidual, também contribui para a inflamação e até para estados patológicos mais complexos como tumores. (Hernandez-Segura *et al.*, 2018) Assim, parece cada vez ganhar mais atenção o estudo deste marcador na investigação sobre o envelhecimento focando-se na identificação, caracterização e eliminação farmacológica de células senescentes. Todavia, a falta de marcadores específicos e a existência de diferentes formas de senescência limitam um pouco este estudo. (Hernandez-Segura *et al.*, 2018)

Embora haja uma considerável heterogeneidade nas células senescentes, ainda assim elas morfológicamente caracterizam-se por serem maiores e com forma irregular, terem a composição da membrana plasmática alterada, terem conteúdo de lisossomas aumentado, possuírem mitocôndrias grandes mas disfuncionais e também a integridade do núcleo alterada (Figura 4). (Hernandez-Segura *et al.*, 2018)

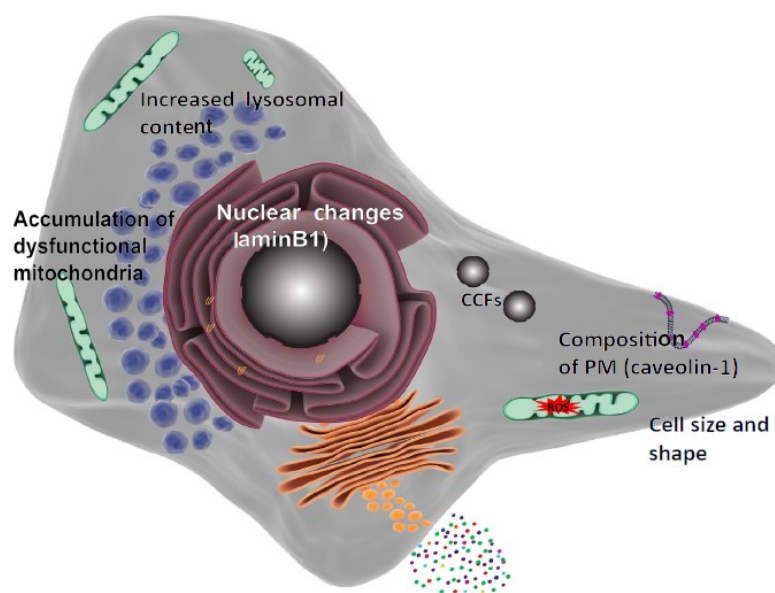


Figura 4 – Alterações celulares decorrentes da senescência (Hernandez-Segura *et al.*, 2018)

Estas alterações resultam de uma resposta exacerbada e interminável aos danos de DNA conhecida como Resposta aos Danos no DNA (DDR, do inglês *DNA Damage Response*), caracterizada por secreção aumentada dos fatores pró-inflamatórios e da remodelação tecidual, por indução de genes anti-apoptóticos, por stress do retículo endoplasmático (RE) e alteração nas taxas metabólicas. (Hernandez-Segura *et al.*, 2018)

As células senescentes, ao contrário do que se possa pensar, são metabólicas e transcricionalmente ativas, sendo capazes de segregar fatores que alteram o ambiente tecidual envolvente surgindo assim um novo fenótipo designado fenótipo secretor associado à senescência (SASP, do inglês *Senescent-Associated Secretory Phenotype*). (Rodier *et al.*, 2009) O SASP caracteriza-se pela secreção de diversas substâncias como as citocinas, bradicinas, prostenóides, microRNAs (miRNAs), proteínas de padrão molecular associadas a danos (DAMPs, do inglês *Damage-Associated Molecular Pattern Proteins*) e outros mediadores pró-inflamatórios, e quimiocinas que atraem células imunes, fatores que causam disfunções celulares, entre outras moléculas. (Kirkland & Tchkonja, 2017) Entre estas substâncias, as interleucinas 6 e 8 são particularmente interessantes enquanto citocinas que iniciam a resposta inflamatória, sobretudo associada à recuperação dos tecidos e de muitas patologias relacionadas com o envelhecimento, como é o cancro. (Caruso *et al.*, 2004)

A senescência celular, como normal processo associado ao envelhecimento, está também ligado a doenças do envelhecimento como é o caso da diabetes, onde as células senescentes tendem a acumular-se no tecido adiposo. (Kirkland & Tchkonja, 2017)

Embora ainda não esteja totalmente clara a ideia de ser vantajosa a eliminação das células senescentes, há estudos que mostram que elas podem ser eliminadas através da administração de um fármaco, AP20187, sendo que este não afeta as células normais. (Baker *et al.*, 2011) A metformina é um fármaco anti-diabético que, segundo estudos, pode diminuir a resistência à insulina causada pelo SASP. (Palmer *et al.*, 2015) Como este, existem outros fármacos em estudo, os chamados fármacos senolíticos, que irão causar apoptose destas células senescentes impedindo assim o envelhecimento. (Huffman *et al.*, 2016; Palmer *et al.*, 2015)

C) Perda de proteases

Durante o envelhecimento é indiscutível a ocorrência e acumulação de danos intracelulares. A proteostase ou homeostase proteica é essencial para a manutenção do equilíbrio celular e esta é conseguida através da coordenação de vários sistemas. Estes conseguem com habilidade e rapidez detetar e reverter situações anormais, como por exemplo a formação de aglomerados proteicos. Todavia, com o envelhecimento esta capacidade de promover a proteostase, quer em situações de stress ou até mesmo em situações normais, fica comprometida. (Kaushik & Cuervo, 2015; Labbadia & Morimoto, 2015)

Consideram-se como principais intervenientes deste processo três sistemas de proteases intracelulares: as chaperonas e os sistemas proteolíticos de ubiquitina-proteassoma e de lisossoma-autofagia. Estes componentes vão depois decidir qual o destino dessas proteínas anormais. (Kaushik & Cuervo, 2015)

A autofagia é um processo celular dinâmico que promove a auto-degradação proteica. Este processo catalítico permite regenerar/reciclar proteínas e outros componentes celulares que se encontram disfuncionais, que são desnecessários ou que estão danificados. Em alguns casos, se o processo não for bem sucedido é ativada a morte celular programada, a apoptose, para que os metabolitos possam ser eliminados na mesma e assim possam ser evitados outros danos maiores como é o caso da inflamação. (Fílfan *et al.*, 2017)

Há três principais modelos de autofagia: a macro e microautofagia e a autofagia mediada por chaperonas. A macroautofagia ocorre quando há formação de uma vesícula de dupla

membrana na qual se incluem estruturas celulares disfuncionais e que se designa de autofagossoma. Este vai-se fundir depois com o lisossoma ou vacúolo (estrutura com pH ácido que contém várias enzimas) ocorrendo depois a degradação catabólica do seu conteúdo. (Loos *et al.*, 2013) A microautofagia envolve a entrega de material citoplasmático por processos que envolvem a invaginação da membrana envolvente do lisossoma, ou por protrusão ou septação. (Loos *et al.*, 2013) Na autofagia mediada por chaperonas, há o reconhecimento de uma proteína pelo complexo chaperona que facilita o reconhecimento do alvo para ligar à membrana lisossomal, com translocação e posterior internalização (Loos *et al.*, 2013). As chaperonas acompanham as proteínas em todas as alterações que sofrem ao longo da sua vida, desde a sua formação até à sua degradação. Elas ajudam a decidir o destino das proteínas que entretanto perderam a sua estabilidade e funcionam como guias face ao congestionado ambiente citoplasmático. (Kaushik & Cuervo, 2015) Já é sabido que no decurso do envelhecimento pode ocorrer disfunção mitocondrial, sendo que uma das consequências é a diminuição energética na forma de ATP. (Ritz & Berrut, 2005) O normal funcionamento das chaperonas dependentes de ATP ficará assim comprometido, o que pode levar a uma perda da atividade autolítica. (Kaushik & Cuervo, 2015)

O sistema ubiquitina-proteassoma (UPS, do inglês *Ubiquitin-Proteasome System*) é crucial para assegurar a vigilância do RE em resposta ao alto volume de proteínas que por ele passam. (Kaushik & Cuervo, 2015) A ubiquitina é uma proteína essencial neste processo uma vez que funciona como marcador das proteínas danificadas, que vai depois ser reconhecido pelo proteassoma e de seguida degradadas por este complexo proteico. (Walter & Ron, 2011)

O sistema lisossoma-autofagia vem mostrar a relevância dos lisossomas como organelos especializados com hidrolases (proteases, lipases, etc.) capazes de degradar muitas substâncias. A sua função na autofagia vai para além da degradação do conteúdo celular indesejado, mas também procura reciclar estes compostos para moléculas novas ou para gerar energia. (Park & Cuervo, 2013)

O sistema ubiquitina-proteosoma e lisossoma-autofagia podem ter uma função cooperativa. Ou seja, quando um dos sistemas deixa de funcionar corretamente, o outro pode compensar essa falha. No decurso do envelhecimento, onde podem ocorrer vários erros também a este nível, essa compensação revela-se muito vantajosa. (Park & Cuervo, 2013) Embora não se conheça ainda muito bem quais as estruturas moleculares intervenientes para a correlação entre estes sistemas, sabe-se ainda assim que esta compensação tem

características próprias dependendo do órgão onde ocorre a falha. Além disso, também ela acaba por ser perdida com o envelhecimento. (Gavilán *et al.*, 2015; Rodríguez-Muela *et al.*, 2013)

D) Exaustão de células estaminais

As células estaminais encontram-se em todos os tecidos do organismo humano e possuem a capacidade de se renovarem e diferenciarem noutros tipos de células. Elas desempenham um papel muito importante em muitas etapas do desenvolvimento sendo que, por exemplo, no sangue, pele e intestino estão envolvidas na regeneração celular e na manutenção dos tecidos, enquanto que por exemplo no músculo e fígado já estão associadas à reparação tecidual e resposta a lesões. (Daley, 2015)

Durante o envelhecimento, as células estaminais estão constantemente expostas a fatores de stress celular extrínsecos e intrínsecos, o que pode levar à acumulação de danos diminuindo a sua capacidade funcional com degeneração e disfunção dos tecidos. (Akunuru & Geiger, 2016) O sistema hematopoiético responsável pela produção de células sanguíneas pode ser gravemente afetado pelo envelhecimento, levando a uma diminuição na produção de glóbulos vermelhos e linfócitos. Estas alterações estão associadas a alterações na medula óssea observadas, entre outras, pela anormal composição e morfologia das células não-hematopoiéticas que constituem o microambiente da medula óssea. (Chung & Park, 2017; Latchney & Calvi, 2017) Para contrariar esta diminuição e poder ser mantida a produção de células sanguíneas, acaba por haver um aumento relativo na produção de células mielóides. (Chung & Park, 2017)

A par do que já foi referido, há também evidências de que o número de clones de células estaminais hematopoiéticas (HSCs, do inglês *Hematopoietic Stem Cells*) é limitado pelo número de HSCs que se expandem desde o nascimento até à adolescência, sendo que em idades mais avançadas ocorre uma diminuição da autorrenovação de HSCs. (Crisan & Dzierzak, 2016) As HSCs durante o envelhecimento caracterizam-se por apresentar alterações no ciclo celular, na resposta aos danos no DNA e na expressão génica. Além destas manifestações também se observa um aumento da produção de ROS. (Chung & Park, 2017; Akunuru & Geiger, 2016)

Hoje em dia, a manipulação genética de células estaminais é considerada como uma forma de aumentar o tempo de vida útil, e fatores que promovem essa longevidade estão em maior

quantidade ou mais frequentemente ativos nas células estaminais do que nas diferenciadas e acabam por ser fundamentais para a manutenção das células estaminais. (Shin *et al.*, 2015; Brown *et al.*, 2013)

As células estaminais adultas já diferenciadas tendem a manter-se num estado metabolicamente inativo por longos períodos de tempo, tal como já foi referido no ponto 7.a) desta monografia. (Cheung & Rando, 2013) Este processo nas HSCs é regulado pelas sirtuinas mas que nas células envelhecidas acabam por estar reprimidas. Assim, os danos causados pelas situações de stress vão acumular-se conduzindo ao envelhecimento das HSCs. (Shin *et al.*, 2015)

Outro exemplo interessante de células estaminais que também são muito afetadas pelo envelhecimento são as células estaminais musculares que são essenciais para o crescimento de músculo e para a regeneração do músculo esquelético em resposta ao exercício, lesão ou doença. Em situações normais estas células permanecem inativas, entrando em mitose em resposta às situações de stress. Quando isto acontece, o número de células miogénicas progenitoras aumenta. No entanto, com o envelhecimento há perda de função muscular que está associada à diminuição do número e da função dessas células estaminais. (Chang & Rudnicki, 2014) Tal como nas HSCs, a acumulação de danos no DNA e o elevado número de ROS pode levar a uma diminuição da taxa de reparação muscular por parte das células estaminais musculares. (García-Prat & Muñoz-Cánoves, 2017) Outro mecanismo que promove a diminuição da capacidade de renovação da fibra muscular está relacionado com o aumento do fator de crescimento dos fibroblastos (FG-F2, do inglês *Fibroblast Growth Factor 2*) essencial para a célula voltar ao estado inativo e é responsável por inibir o referido fator de crescimento. (Chakkalakal *et al.*, 2012)

A observação de que há forte especificidade das células estaminais com os diferentes tecidos, faz com que a diminuição da funcionalidade das células estaminais com idade influencie a homeostase e a capacidade regenerativa de uma forma muito específica para o tecido em causa. (Sperka *et al.*, 2012)

E) Desregulação dos sensores de nutrientes

As células precisam de nutrientes para se manterem funcionais e em condições saudáveis. Para assegurar o ser correto funcionamento é preciso fazer uma monitorização desses nutrientes com recurso aos sensores de nutrientes. Os sensores de nutrientes são

estruturas celulares/moleculares que respondem a nutrientes específicos, e podem funcionar como detetores do fluxo de nutrientes pelas vias metabólicas ou como detetores externos de nutrientes. Estes sensores acabam também por sofrer com o envelhecimento perdendo capacidades ou ficando desregulados. (Miyamoto *et al.*, 2013)

A glicose constitui o nutriente fundamental à vida humana e, por isso, o corpo está programado para a manter num intervalo de valores estreitos. Os mecanismos de homeostase respondem a diferentes hormonas e nutrientes para fazer esta manutenção. (Aunan *et al.*, 2016) A insensibilidade dos recetores de insulina, hormona que controla a elevação de glicose no sangue, representa uma parte do declínio metabólico com os tecidos sensíveis à insulina a terem uma capacidade de captação e utilização da glicose reduzida. (Barzilai & Ferrucci, 2012) Associado ao crescimento e à regulação da insulina está a hormona do crescimento (GH, do inglês *Growth Hormone*) e o seu mediador secundário IGF-I (do inglês *Insulin-Like Growth Factor*), cujas teores diminuem com o envelhecimento. (López-Otín *et al.*, 2013; Aunan *et al.*, 2016) Um dos alvos do IGF-I é o mTOR (do inglês *Mammalian Target Of Rapamycin*) que depois de ativado vai estimular o crescimento celular, e o fator de transcrição FOXO (do inglês *Forkhead Box O Transcription Factor*) que, quando ativado, bloqueia o envelhecimento estando associado à resposta ao stress oxidativo. (López-Otín *et al.*, 2013; Moll & Schubert, 2012)

A restrição calórica e o jejum intermitente são considerados formas importantes para prevenir o envelhecimento. Existem vários estudos que revelam a melhoria em diversos aspetos, nomeadamente na performance mitocondrial, nas respostas do sistema autofágico, nos parâmetros metabólicos e na modulação dos ROS e de citocinas inflamatórias (Figura 5).

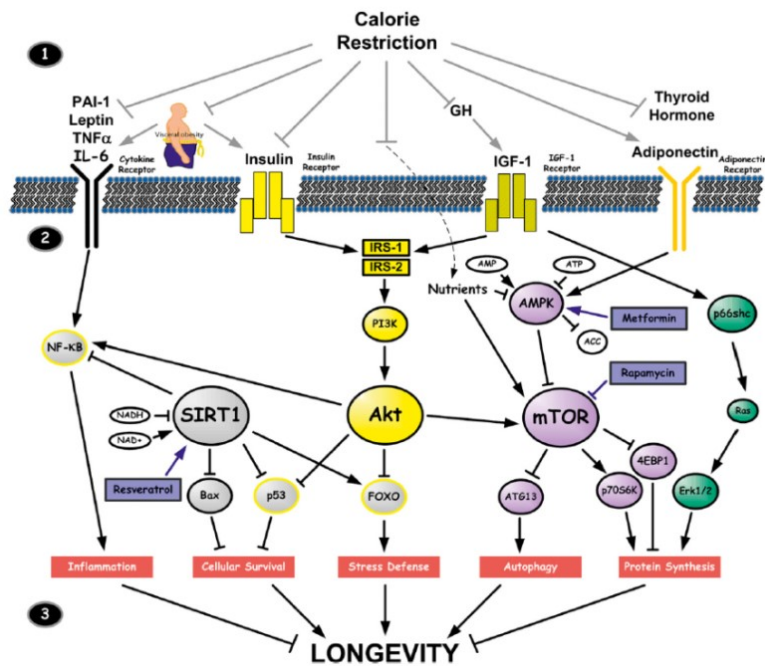


Figura 5 – Principais vias metabólicas que regulam o envelhecimento, ativadas pela restrição calórica (Barzilai *et al.*, 2012)

F) Alteração da comunicação entre células e inflamação

O envelhecimento também é responsável por envolver alterações ao nível da comunicação intercelular seja ela endócrina, neuroendócrina ou neuronal. Assim, esta comunicação tende a estar desregulada neste processo dado o aumento das reações inflamatórias e até por alteração da composição do meio extracelular. (López-Otín *et al.*, 2013)

A inflamação pode ser definida como um conjunto de processos desencadeados pelo organismo em resposta a um estímulo nefasto seja uma infecção por agente estranho ou lesão tecidual. Estas respostas são caracterizadas por interações entre as células e os fatores do microambiente e pela regulação do balanço entre a rede de sinalização fisiológica e patológica. (Xia *et al.*, 2016)

Em situações normais, a inflamação resolve-se ao suprimir esse estímulo, pelo que nestes casos a inflamação em si é benéfica para o organismo. No entanto, em casos onde há um estímulo persistente, a inflamação continua e passa para um estado de inflamação crónica a que se dá o nome de *inflamm-aging*, uma vez que é típica do envelhecimento. (Xia *et al.*, 2016; Nathan & Ding, 2010) Este estado inflamatório resulta portanto de um desequilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. (Xia *et al.*, 2016) Assim, e embora a

inflamação seja um processo biológico também consegue por si só promover o envelhecimento. (Leonardi *et al.*, 2018)

O aumento da esperança média de vida faz com que o sistema imunológico esteja exposto a um maior número de antígenos por um período de tempo mais longo. Assim, assegurar as suas funções torna-se crucial. (De Martinis *et al.*, 2005) Enquanto a imunidade inata normalmente é conservada no envelhecimento, a adquirida torna-se mais suscetível devido ao declínio funcional associado à passagem do tempo e ao peso dos antígenos ao qual o ser humano está sujeito. (Leonardi *et al.*, 2018)

Embora os fatores que desencadeiam o stress possam ser distintos, na verdade o seu impacto no sistema imunitário tem muitas semelhanças. Durante o *inflamm-aging*, o corpo está constantemente sujeito a fatores de stress que induzem um estado pós-inflamatório crónico. Assim, tanto o envelhecimento como o stress têm um impacto negativo no sistema imunitário. (Butcher & Lord, 2004) A acumulação de danos no DNA constitui um dos fatores que desencadeia este stress crónico podendo levar ao *inflamm-aging* uma vez que ativam fatores de transcrição como NF-kB (do inglês *Nuclear Factor k of Activated B Cells*), que induz a expressão de diversos genes de citocinas que vão promover o bloqueio do ciclo celular e fazer a manutenção do fenótipo de senescência. (Bartek *et al.*, 2008)

A inflamação crónica é também um dos fatores que promove o envelhecimento das células estaminais, dado a ativação das vias de sinalização como a NF-kB induzindo a produção de grandes quantidades de citocinas inflamatórias, como TNF-alfa (do inglês *Tumor Necrosis Factor alpha*) e IL-1B (Interleucina-1B), criando um microambiente que não permite a regeneração destas células. Para além disso, as próprias células estaminais podem também diferenciar-se em citocinas pós-inflamatórias contribuindo ainda mais para o *inflamm-aging*. (Bartek *et al.*, 2008) O NF-kB parece ser o principal responsável pelo *inflamm-aging* uma vez que integra a regulação intracelular da resposta imune no decurso do envelhecimento. (Salminen *et al.*, 2008)

As SIRT6s, já mencionadas aquando da disfunção mitocondrial, são proteínas reguladoras que atuam de modo a impedir o envelhecimento. A SIRT6 medeia de facto uma série de processos fisiológicos, como a sobrevivência celular e o aumento da taxa metabólica. Também está associada à função anti-inflamatória dado que consegue prevenir a libertação de mediadores pró-inflamatórios. Estudos revelam que a SIRT6 constitui, na verdade, uma potente proteína anti-inflamatória por supressão do fator pró-inflamatório, NF-kB. O resveratrol é um composto que ativa a SIRT6 conseguindo desse modo ser uma molécula

promissora para o tratamento ou prevenção de doenças relacionadas com a inflamação e o envelhecimento. (Moon *et al.*, 2013) Assim, por outro lado, a redução dos níveis de SIRT-1 pode levar ao desenvolvimento e progressão de doenças inflamatórias. (López-Otín *et al.*, 2013)

Se, com o envelhecimento, as reações inflamatórias tendem a aumentar, já a imunovigilância fica comprometida, o que permite o aparecimento de infeções oportunistas e crescimento de células malignas. A imunosenescência, processo de alterações no sistema imunitário relacionado com a idade, está associada ao aumento da libertação de citocinas inflamatórias e daqui o desenvolvimento do processo inflamatório crónico, ou *inflamm-aging*. (Aunan *et al.*, 2016) Daqui resultam doenças relacionadas com o envelhecimento, como aterosclerose, diabetes, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares. O *inflamm-aging* está portanto associado à fragilidade, morbilidade e mortalidade nos idosos. (Szic *et al.*, 2015; Aunan *et al.*, 2016)

G) Encurtamento dos telómeros

Os telómeros (Figura 6) são sequências nucleotídicas repetidas que protegem as terminações dos cromossomas e mantêm a estabilidade genómica. (Aunan *et al.*, 2016) Esta proteção das extremidades dos cromossomas é importante para auxiliar à resposta a danos no DNA (DDR). Caso o telómero, que é particularmente suscetível à deterioração motivada pelo envelhecimento, se encontre encurtado e/ou disfuncional, o cromossoma do qual faz parte será reconhecido como um dano no DNA e conseqüentemente pode ser degradado e eliminado. (Shay, 2018) Doenças relacionadas com o envelhecimento e o envelhecimento prematuro estão normalmente associadas ao encurtamento dos. (Aunan *et al.*, 2016) Assim, se em cada divisão celular não ocorrerem mecanismos de manutenção dos telómeros, ocorrerão então alterações na proliferação dessa mesma célula que pode conduzir ao aparecimento de doença, uma vez que o comprimento dos telómeros nas células somáticas normais é extremamente controlado e envolve muitos processos. (Shay, 2018; Saretzki, 2018) O stress oxidativo e os danos no DNA durante a replicação celular são fatores responsáveis pelo encurtamento dos telómeros. Os danos no DNA podem também acumular noutra zona e daqui induzir na mesma uma DDR, senescência celular, envelhecimento ou até morte celular consoante o contexto. O encurtamento dos telómeros pode ser contrariado, pela atividade da telomerase, embora esta enzima só esteja ativa durante o desenvolvimento ou em células cancerígenas, acabando por estar subregulada na

maioria das células somáticas humanas. Assim, o comprimento dos telómeros e a sua integridade são regulados a vários níveis. (Saretzki, 2018)

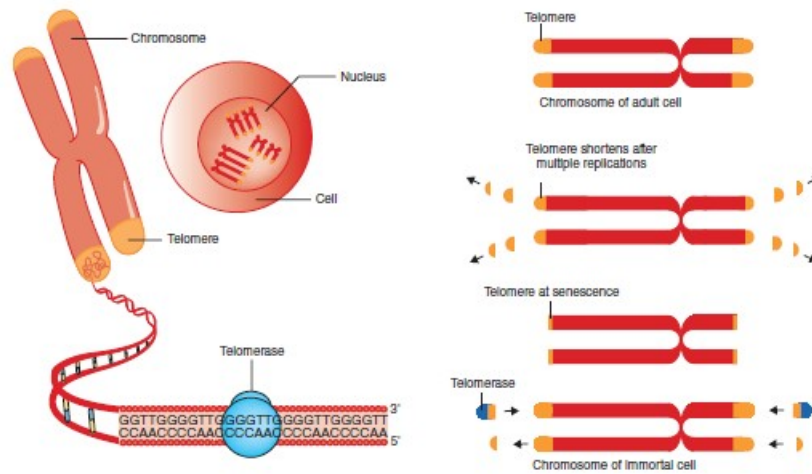


Figura 6 – Telómeros, telomerase e possíveis estados das extremidades dos mesmos (Aunan *et al.*, 2016)

H) Instabilidade genómica

Um aspeto comum no envelhecimento é a acumulação de danos no material genético, erros na reparação dos mesmos ou na sua própria replicação que podem ocasionar mutações. (Burkhalter, *et al.*, 2015; López-Otín *et al.*, 2013)

De facto, o genoma humano e a sua correta proliferação requerem a coordenação de vários processos de forma a garantir a eficaz manutenção e preservação da integridade do mesmo. As células possuem sistemas poderosos para fazer a reparação do DNA lesado; no entanto, alguns desses danos podem escapar a estes mecanismos daí resultar a acumulação de danos e mutações ao longo do tempo. (Aunan *et al.*, 2016) Essas mutações originam um DNA mutante, que se distingue do DNA original pelo que não é reconhecido pelos sistemas de reparação de danos. Assim, o DNA mutante acaba por ser transmitido depois às células filhas. (Burkhalter *et al.*, 2015) No entanto, também importa referir que estas mutações, para além de prejudiciais acabam também por ser sinónimo de evolução molecular e variabilidade genómica. (Aguilera *et al.*, 2008)

A instabilidade genómica refere-se a um conjunto de alterações genéticas que envolvem mutações pontuais e rearranjos cromossómicos e está associada a várias doenças como cancro, doenças hereditárias e doenças associadas ao envelhecimento prematuro. Independentemente do mecanismo, todas as alterações genómicas têm em comum a quebra

de DNA. (Aguilera & Gómez-González, 2008) O DNA, embora seja uma molécula estável, pode ainda assim ser danificada por vários fatores endógenos e exógenos (radiações, agentes químicos, ROS, erros e reações espontâneas). Estudos feitos nas últimas décadas permitiram chegar à identificação de três pontos-chave para a instabilidade genômica: - supressores, proteínas que atuam na prevenção; - locais frágeis, que são zonas de quebra do DNA, e - transcrição, zonas do DNA de transcrição que mostram elevadas frequências de combinação. (Aguilera & Gómez-González, 2008; Burkhalter *et al.*, 2015)

As alterações epigenéticas ocorrem com maior frequência em idades mais avançadas. Conseguem ser detetadas muitas formas desta instabilidade genômica em diversos tipos de cancro e que também estão associadas ao envelhecimento. Assim, seria muito útil descobrir mecanismos de aumento da estabilidade do DNA para se conseguir reduzir a incidência de algumas doenças como o cancro. (Aunan *et al.*, 2016)

1) Alterações epigenéticas

As alterações epigenéticas dizem respeito ao conjunto de alterações na expressão genética mas que não afetam a sequência do DNA ao nível do par de bases. (Aunan *et al.*, 2016) E uma grande variedade dessas afetam todas as células e tecidos durante a vida. (López-Otín *et al.*, 2013) As alterações epigenéticas têm sido alvo de grande investigação e está demonstrado que têm grande influência nos processos de envelhecimento. Estas alterações podem resultar fruto da influência de fatores ambientais e da dieta. (Pal & Tyler, 2016)

Existem diferentes tipos de alterações epigenéticas: - metilação de DNA, - modificação de histonas, - produção de RNA não codificante (ncRNA, do inglês *non-coding RNA*). Estas diferentes formas de alteração epigenética constituem importantes fatores para o destino e a função de todas as células e tecidos. (Pal & Tyler, 2010; Aunan *et al.*, 2016; López-Otín *et al.*, 2013).

Na verdade, a relação entre a metilação de DNA e o envelhecimento é um pouco complexa. (López-Otín *et al.*, 2013) No entanto, este tipo de alteração tem sido usado como indicador da idade em estudos globais sobre a metilação de genes. (Aunan *et al.*, 2016)

A modificação de histonas é importante uma vez que estas são parte integrante do núcleo das células eucarióticas e têm um papel relevante na manutenção dos genes. Estas modificações podem alterar a organização da cromatina, ou até criar condições para que haja ligação de novas proteínas a regiões específicas da cromatina, e assim conduzir a

modificações na regulação da transcrição de genes, na reparação ou replicação de DNA e influenciar outros mecanismos que afetam processos biológicos, onde se inclui o envelhecimento. (Caravia *et al.*, 2017)

Os ncRNAs desempenham um importante papel no silenciamento e regulação de genes. Dentro destes, inclui-se a classe de miRNAs que estão associados ao processo de envelhecimento e influenciam a esperança média de vida por regularem o comportamento das células estaminais. (López-Otín *et al.*, 2013) Além disso, já se tinha falado do papel importante dos miRNAs no sistema imunitário onde estavam associados à imunosenescência constituindo um importante marco também no envelhecimento. (Aunan *et al.*, 2016)

As alterações epigenéticas como têm a intervenção de enzimas acabam por ser um processo reversível. Assim, a epigenética constitui uma área de investigação para intervenções terapêuticas. (Pal & Tyler, 2010)

7- Conclusão

Ao longo dos últimos anos várias investigações têm sido feitas em redor deste tema tão abrangente. O interesse em aumentar os anos de vida saudável é uma das preocupações inerentes à ciência, aos profissionais de saúde e também á sociedade em geral e portanto, retardar o envelhecimento pode ser uma das formas de o conseguir dado que poderá levar á diminuição da prevalência de algumas doenças.

Nesta monografia conclui-se que existem várias teorias do envelhecimento, sendo definidas de diferentes formas por diferentes autores e também que, apesar de muito já ser sabido sobre esta área ainda é necessário desenvolver mais investigações, pois existem alguns processos por clarificar.

Na verdade, parece ser possível moldar o envelhecimento, associando os marcadores celulares dos quais se falou anteriormente ao elevado conhecimento que se possui hoje em dia sobre fisiologia, anatomia e patologia.

8- Referências Bibliográficas

Aguilera, A., & Gómez-González, B. (2008). Genome instability: A mechanistic view of its causes and consequences. *Nature Reviews Genetics*, 9(3), 204–217.

<https://doi.org/10.1038/nrg2268>

Akunuru, S., & Geiger, H. (2016). Aging, Clonality, and Rejuvenation of Hematopoietic Stem Cells. *Trends in Molecular Medicine*, 22(8), 701–712.

<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.06.003>

Aunan, J. R., Watson, M. M., Hagland, H. R., & Søreide, K. (2016). Molecular and biological hallmarks of ageing. *British Journal of Surgery*, 103(2), e29–e46.

<https://doi.org/10.1002/bjs.10053>

Baines, H. L., Turnbull, D. M., & Greaves, L. C. (2014). Human stem cell aging: Do mitochondrial DNA mutations have a causal role? *Aging Cell*, 13(2), 201–205.

<https://doi.org/10.1111/accel.12199>

Baker, D. J., Wijshake, T., Tchkonja, T., LeBrasseur, N. K., Childs, B. G., van de Sluis, B., Kirkland, J. L. & van Deursen, J. M. (2011). Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*, 479(7372), 232–236.

<https://doi.org/10.1038/nature10600>

Bartek, J., Hodny, Z., & Lukas, J. (2008). Cytokine loops driving senescence. *Nature Cell Biology*, 10(8), 887–889. <https://doi.org/10.1038/ncb0808-887>

Barzilai, N., & Ferrucci, L. (2012). Insulin resistance and aging: A cause or a protective response? *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 67(12), 1329–1331. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls145>

Barzilai, N., Huffman, D. M., Muzumdar, R. H., & Bartke, A. (2012). The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes*, 61(6), 1315–1322. <https://doi.org/10.2337/db11-1300>

Breitenbach, M., Rinnerthaler, M., Hartl, J., Stincone, A., Vowinckel, J., Breitenbach-Koller, H., & Ralser, M. (2014). Mitochondria in ageing: There is metabolism beyond the ROS. *FEMS Yeast Research*, 14(1), 198–212. <https://doi.org/10.1111/1567-1364.12134>

Burkhalter, M. D., Rudolph, K. L., & Sperka, T. (2015). Genome instability of ageing stem cells-Induction and defence mechanisms. *Ageing Research Reviews*, 23(PA), 29–36.

<https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.01.004>

Butcher, S. K., & Lord, J. M. (2004). Stress responses and innate immunity: Aging as a contributory factor. *Aging Cell*, *3*(4), 151–160. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9728.2004.00103.x>

Caravia, X. M., Roiz-Valle, D., Morán-Álvarez, A., & López-Otín, C. (2017). Functional relevance of miRNAs in premature ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*, *168*, 10–19. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.05.003>

Caruso, C., Lio, D., Cavallone, L., & Franceschi, C. (2004). Aging, longevity, inflammation, and cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1028*, 1–13. <https://doi.org/10.1196/annals.1322.001>

Cevenini, E., Monti, D., & Franceschi, C. (2013). Inflamm-ageing. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *16*(1), 14–20. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32835ada13>

Chakkalakal, J. V., Jones, K. M., Basson, M. A., & Brack, A. S. (2012). The aged niche disrupts muscle stem cell quiescence. *Nature*, *490*(7420), 355–360. <https://doi.org/10.1038/nature11438>

Chang, N. C., & Rudnicki, M. A. (2014). Satellite Cells: The Architects of Skeletal Muscle. In *Current Topics in Developmental Biology* (1st ed., Vol. 107). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416022-4.00006-8>

Cheung, T. H., & Rando, T. A. (2013). Molecular regulation of stem cell quiescence. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *14*(6), 329–340. <https://doi.org/10.1038/nrm3591>

Chung, S., Dzeja, P. P., Faustino, R. S., Perez-Terzic, C., Behfar, A., & Terzic, A. (2007). Mitochondrial oxidative metabolism is required for the cardiac differentiation of stem cells. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, *4*(SUPPL. 1), 60–67. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0766>

Chung, S. S., & Park, C. Y. (2017). Aging, hematopoiesis, and the myelodysplastic syndromes. *Hematology*, *2017*(1), 73–78. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.73>

Crisan, M., & Dzierzak, E. (2017). The many faces of hematopoietic stem cell heterogeneity. *Development*, *143*(24), 4571–4581. <https://doi.org/10.1242/dev.114231>

- Daley, G. Q. (2015). Stem cells and the evolving notion of cellular identity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *370*(1680).
<https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0376>
- De Martinis, M., Franceschi, C., Monti, D., & Ginaldi, L. (2005). Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Letters*, *579*(10), 2035–2039. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.02.055>
- Figueira, T. R., Barros, M. H., Camargo, A. A., Castilho, R. F., Ferreira, J. C. B., Kowaltowski, A. J., Sluse, F. E., Souza-Pinto, N. C. & Vercesi, A. E. (2012). Mitochondria as a Source of Reactive Oxygen and Nitrogen Species: From Molecular Mechanisms to Human Health. *Antioxidants & Redox Signaling*, *18*(16), 2029–2074. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4729>
- Fîlfan, M., Sandu, R. E., Zavaleanu, A. D., GresiTa, A., Glavan, D. G., Olaru, D. G., & Popa-Wagner, A. (2017). Autophagy in aging and disease. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, *58*(1), 27–31.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Autophagy+in+aging+and+disease+Fîlfan>
- García-Prat, L., & Muñoz-Cánoves, P. (2017). Aging, metabolism and stem cells: Spotlight on muscle stem cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *445*, 109–117.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.08.021>
- Gavilán, E., Pintado, C., Gavilan, M. P., Daza, P., Sánchez-Aguayo, I., Castaño, A., & Ruano, D. (2015). Age-related dysfunctions of the autophagy lysosomal pathway in hippocampal pyramidal neurons under proteasome stress. *Neurobiology of Aging*, *36*(5), 1953–1963.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.02.025>
- Goldman, D. P., Cutler, D., Rowe, J. W., Michaud, P. C., Sullivan, J., Peneva, D., & Olshansky, S. J. (2013). Substantial health and economic returns from delayed aging may warrant a new focus for medical research. *Health Affairs*, *32*(10), 1698–1705.
<https://doi.org/10.1377/hlthaff.2013.0052>
- Hernandez-Segura, A., Nehme, J., & Demaria, M. (2018). Hallmarks of Cellular Senescence. *Trends in Cell Biology*, *28*(6), 436–453. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.02.001>
- Huffman, D. M., Justice, J. N., Stout, M. B., Kirkland, J. L., Barzilai, N., & Austad, S. N. (2016). Evaluating Health Span in Preclinical Models of Aging and Disease: Guidelines, Challenges, and Opportunities for Geroscience. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, *71*(11), 1395–1406. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw106>

- Kaushik, S., & Cuervo, A. M. (2015). Proteostasis and aging. *Nature Medicine*, *21*(12), 1406–1415. <https://doi.org/10.1038/nm.4001>
- Kirkland, J. L., & Tchkonja, T. (2017). Cellular Senescence: A Translational Perspective. *EBioMedicine*, *21*, 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.04.013>
- Kudin, A. P., Bimpong-Buta, N. Y. B., Vielhaber, S., Elger, C. E., & Kunz, W. S. (2004). Characterization of Superoxide-producing Sites in Isolated Brain Mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, *279*(6), 4127–4135. <https://doi.org/10.1074/jbc.M310341200>
- Lane, R. K., Hilsabeck, T., & Rea, S. L. (2015). The role of mitochondrial dysfunction in age-related diseases. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*, *1847*(11), 1387–1400. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2015.05.021>
- Latchney, S. E., & Calvi, L. M. (2017). The aging hematopoietic stem cell niche: Phenotypic and functional changes and mechanisms that contribute to hematopoietic aging. *Seminars in Hematology*, *54*(1), 25–32. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2016.10.001>
- Leonardi, G. C., Accardi, G., Monastero, R., Nicoletti, F., & Libra, M. (2018). Ageing: From inflammation to cancer. *Immunity and Ageing*, *15*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12979-017-0112-5>
- Linnane. (1989). Degenerative diseases. *Current Opinion in Neurology*, *9*(4), 251–253. <https://doi.org/10.1097/00019052-199608000-00001>
- Loos, B., Engelbrecht, A. M., Lockshin, R. A., Klionsky, D. J., & Zakeri, Z. (2013). The variability of autophagy and cell death susceptibility: Unanswered questions. *Autophagy*, *9*(9), 1270–1285. <https://doi.org/10.4161/auto.25560>
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, *153*(6), 1194. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- Miyamoto, T., Wright, G., & Amrein, H. (2013). Nutrient sensors. *Current Biology*, *23*(9), R369–R373. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.04.002>
- Moon, M. H., Jeong, J. K., Lee, Y. J., Seol, J. W., Jackson, C. J., & Park, S. Y. (2013). SIRT1, a class III histone deacetylase, regulates TNF- α -induced inflammation in human chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage*, *21*(3), 470–480. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.11.017>

Nathan, C., & Ding, A. (2010). Nonresolving Inflammation. *Cell*, *140*(6), 871–882.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.029>

OPAS/OMS Brasil - Folha informativa - Envelhecimento e saúde. Retrieved August 27, 2019, from

https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5661:folha-informativa-envelhecimento-e-saude&Itemid=820

Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. (2018). Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo I: Processos de Suporte. *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar*, 0–75.

Pal, S., & Tyler, J. K. (2010). Epigenetics and aging. *Experimental Gerontology*, *45*(4), 253–254. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2009.12.007>

Palmer, A. K., Tchkonja, T., LeBrasseur, N. K., Chini, E. N., Xu, M., & Kirkland, J. L. (2015). Cellular senescence in type 2 diabetes: A therapeutic opportunity. *Diabetes*, *64*(7), 2289–2298. <https://doi.org/10.2337/db14-1820>

Park, C., & Cuervo, A. M. (2013). Selective Autophagy: Talking with the UPS. *Cell Biochemistry and Biophysics*, *67*(1), 3–13. <https://doi.org/10.1007/s12013-013-9623-7>

PORDATA - Índice de envelhecimento. Retrieved September 6, 2019, from <https://www.pordata.pt/Municipios/Índice+de+envelhecimento-458> (consultado em agosto 2019)

Presid, P., & Minist, T. (2017). E ORIENTAÇÕES DO GRUPO DE TRABALHO o Grupo de Trabalho Interministerial Entrega.

<https://www.sns.gov.pt/wpcontent/uploads/2017/07/ENEAS.pdf>

Ritz, P., & Berrut, G. (2005). Mitochondrial function, energy expenditure, aging and insulin resistance. *Diabetes & Metabolism*, *31 Spec No*, 5S67-5S73. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(05\)73654-5](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(05)73654-5)

Rodier, F., Coppé, J. P., Patil, C. K., Hoeijmakers, W. A. M., Muñoz, D. P., Raza, S. R., ...

Campisi, J. (2009). Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nature Cell Biology*, *11*(8), 973–979.

<https://doi.org/10.1038/ncb1909>

Rodríguez-Muela, N., Koga, H., García-Ledo, L., de la Villa, P., de la Rosa, E. J., Cuervo, A. M.,

- & Boya, P. (2013). Balance between autophagic pathways preserves retinal homeostasis. *Aging Cell*, 12(3), 478–488. <https://doi.org/10.1111/ace.12072>
- Salminen, A., Huuskonen, J., Ojala, J., Kauppinen, A., Kaarniranta, K., & Suuronen, T. (2008). Activation of innate immunity system during aging: NF- κ B signaling is the molecular culprit of inflamm-aging. *Ageing Research Reviews*, 7(2), 83–105. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2007.09.002>
- Samokhvalov, V., Ignatov, V., & Kondrashova, M. (2004). Inhibition of Krebs cycle and activation of glyoxylate cycle in the course of chronological aging of *Saccharomyces cerevisiae*. Compensatory role of succinate oxidation. *Biochimie*, 86(1), 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2003.10.019>
- Saretzki, G. (2018). Telomeres, telomerase and ageing. In *Subcellular Biochemistry* (Vol. 90). https://doi.org/10.1007/978-981-13-2835-0_9
- Shao, L., Li, H., Pazhanisamy, S. K., Meng, A., Wang, Y., & Zhou, D. (2011). Reactive oxygen species and hematopoietic stem cell senescence. *International Journal of Hematology*, 94(1), 24–32. <https://doi.org/10.1007/s12185-011-0872-1>
- Shay, J. W. (2018). Telomeres and aging. *Current Opinion in Cell Biology*, 52, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2017.12.001>
- Shin, J., Mohrin, M., & Chen, D. (2015). Reversing stem cell aging. *Oncotarget*, 6(17), 14723–14724. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4403>
- Sperka, T., Wang, J., & Rudolph, K. L. (2012). DNA damage checkpoints in stem cells, ageing and cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(9), 579–590. <https://doi.org/10.1038/nrm3420>
- Suzman, R., & Beard, J. (2011). WHO, Global Health and Aging, Technical Report. *National Institute on Aging, National Institutes of Health*, 1(4), 273–277. <https://doi.org/11-7737>
- Szarc Vel Szic, K., Declerck, K., Vidaković, M., & Vanden Berghe, W. (2015). From inflammaging to healthy aging by dietary lifestyle choices: Is epigenetics the key to personalized nutrition? *Clinical Epigenetics*, 7(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0068-2>
- United Nations. (2011). *World Population Prospects: The 2010, Volume I: Comprehensive Tables. I*, 169.

Walter, P., & Ron, D. (2011). The unfolded protein response: From stress pathway to homeostatic regulation. *Science*, *334*(6059), 1081–1086.
<https://doi.org/10.1126/science.1209038>

Xia, S., Zhang, X., Zheng, S., Khanabdali, R., Kalionis, B., Wu, J., Wan, W., Tai, X. (2016). *An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. 2016.*

Zole, E., & Ranka, R. (2018). Mitochondria, its DNA and telomeres in ageing and human population. *Biogerontology*, *19*(3–4), 189–208. <https://doi.org/10.1007/s10522-018-9748-6>