



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Catarina Freitas Dinis

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Mecanismos Moleculares Subjacentes à Neurodegeneração na Esclerose Múltipla” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Doutora Marília João, Dra. Cláudia Silvestre e da Professora Doutora Carla Nunes 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 D
COIMBRA

Ana Catarina Freitas Dinis

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Mecanismos Moleculares Subjacentes à Neurodegeneração na Esclerose Múltipla” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Doutora Marília João, Dra. Cláudia Silvestre e do Professora Doutora Carla Nunes e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2019

Eu, Ana Catarina Freitas Dinis, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014212304, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Mecanismos Moleculares Subjacentes à Neurodegeneração na Esclerose Múltipla” 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, 5 de setembro de 2019,

Ana Catarina Freitas Dinis

(Ana Catarina Freitas Dinis)

Agradecimentos

Na reta final desta jornada, destes cinco anos de dificuldades e muitas alegrias, não posso deixar de lembrar todas as pessoas que caminharam sempre ao meu lado e que me permitiram viver os melhores anos da minha vida. Daqui levo as melhores memórias e o coração apertado por partir.

Em primeiro lugar, aos promotores de tudo. Aos melhores exemplos de garra, dedicação e persistência, por nunca me deixarem desistir e por aguentarem firmes as longas semanas de ausência porque “tem de ser, esta época de exames está difícil”. Aos meus pais e à minha irmã, o meu maior obrigado!

A toda a minha família, pelas palavras de conforto, pelo apoio e por celebrarem as minhas vitórias como se fossem deles.

Aos amigos de longa data e às amizades que Coimbra me deu, que me acompanharam desde sempre e que tornaram esta etapa muito mais fácil. Pelo carinho e amizade, paciência e companheirismo.

À Águeda pelo ombro amigo constante mesmo estando longe, pelos conselhos, pela paciência, por me saber acalmar e por ser a melhor madrinha que poderia ter encontrado. À minha caloirinha por ter confiado em mim para a acolher. Foi um orgulho ver-te crescer!

À Doutora Marília João e toda a equipa do CHUC pelo excelente acompanhamento ao longo do Estágio em Farmácia Hospitalar. Um agradecimento especial à Dra. Isabel Campelo pela confiança que depositou em mim e por toda a aprendizagem.

À Dra. Cláudia Silvestre e restante equipa da Farmácia de Celas, pela simpatia, dedicação e por me ensinarem o verdadeiro significado de ser um bom Farmacêutico.

À Faculdade de Farmácia e à Universidade de Coimbra, a todos os colegas, docentes e não docentes e, particularmente, à Professora Doutora Carla Nunes pelo acompanhamento, disponibilidade e dedicação na realização da monografia.

Ao NEF/AAC, pelas pessoas incríveis, pelo desafio e por me ter ajudado a crescer.

A Coimbra, que não consigo descrever. Foram anos de luta e crescimento. Não poderia estar mais orgulhosa.

OBRIGADA!

Índice

Parte A – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas e Acrónimos.....	7
1. Introdução.....	8
2. Análise SWOT.....	9
2.1 Pontos Fortes.....	10
Consolidação dos conhecimentos adquiridos no MICF.....	10
Setor da Distribuição.....	10
CHUC como centro de referência.....	10
2.2 Oportunidades.....	11
Componente formativa.....	11
Serviços clínicos com equipas multidisciplinares.....	11
Passagem nos vários pólos do CHUC.....	12
2.3 Pontos Fracos.....	12
Pouca autonomia em setores específicos.....	12
Impossibilidade de realizar estágio em todos os setores.....	12
2.4 Ameaças.....	13
Difícil integração em equipas com elevada carga de trabalho.....	13
Conhecimento reduzido de protocolos de quimioterapia e medicamentos de uso exclusivo hospitalar.....	13
3. Conclusão.....	14
4. Referências Bibliográficas.....	15

Parte B – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas e Acrónimos.....	17
1. Introdução.....	18
2. Análise SWOT.....	19
2.1 Pontos Fortes.....	20
Participação nas várias tarefas desempenhadas no dia-a-dia da farmácia.....	20
Localização da farmácia.....	20
Dinamismo e proatividade da equipa.....	21
Preparação Individualizada da Medicação.....	22
2.2 Oportunidades.....	22
Integração numa equipa profissional.....	22
Contacto com os utentes.....	23

Preparação de manipulados.....	23
Formações dedicadas a determinadas gamas de produtos.....	24
2.3 Ponto Fraco.....	24
Grande variedade de produtos disponíveis no mercado.....	24
2.4 Ameaças.....	25
Desconhecimento da origem do medicamento genérico na comunidade.....	25
Iliteracia em saúde e fontes pouco fidedignas de informação.....	25
Medicamentos esgotados e rateados.....	26
3. Conclusão.....	27
4. Caso Clínico.....	27
5. Referências Bibliográficas.....	28
Parte C – Mecanismos Moleculares Subjacentes à Neurodegeneração na Esclerose Múltipla	
Lista de Abreviaturas e Acrónimos.....	30
Resumo.....	32
Abstract.....	33
1. Introdução.....	34
1.1 Formas de Apresentação da Esclerose Múltipla.....	34
1.2 Sintomas.....	35
1.3 Diagnóstico.....	36
2. Mecanismos Moleculares Relevantes na Patogénese da Esclerose Múltipla.....	37
2.1 Neuroinflamação.....	37
2.2 O Stresse Nitroxidativo.....	40
2.2.1 O Stresse Nitroxidativo e a Disfunção Mitocondrial.....	41
2.2.2 O Stresse Nitroxidativo e os Oligodendrócitos.....	44
2.3 Importância da Bainha de Mielina na Transmissão de Impulsos Nervosos.....	45
2.4 Disfunção Mitocondrial e Défice Energético: Desenvolvimento de Mecanismos Compensatórios.....	46
2.4.1 Redistribuição de canais iónicos.....	46
2.5 Excitotoxicidade e influxo de cálcio.....	47
3. Desafios no Tratamento da Esclerose Múltipla.....	49
3.1 Opções Terapêuticas.....	50
4. Conclusão.....	52
5. Referências Bibliográficas.....	54
Anexos.....	60

PARTE A

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas e Acrónimos

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

FH – Farmácia Hospitalar

HP – Hospital Pediátrico

HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra

MBB – Maternidade Bissaya-Barreto

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PEMProxi – Programa de Entrega de Medicamentos de Proximidade

SF – Serviços Farmacêuticos

SGICM – Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento

UPC – Unidade de Preparação de Citotóxicos

I. Introdução

O farmacêutico, como profissional de saúde e especialista do medicamento, exerce as suas funções objetivando na promoção da saúde e centrando a sua ação no doente e no uso racional do medicamento.

O funcionamento geral da Farmácia Hospitalar (FH) é regulado pelo Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962, o qual define as competências dos serviços farmacêuticos hospitalares e a sua constituição. Dentro da FH existem diversos setores com diferentes áreas de atuação e onde o farmacêutico tem extrema importância no desempenho das suas funções (Infarmed, 1962).

O farmacêutico hospitalar tem de desenvolver competências e responsabilidades específicas, de modo a garantir e monitorizar o plano terapêutico de cada doente e, ao mesmo tempo, efetuar uma boa gestão de todo o circuito do medicamento. Tem um papel ativo na produção, armazenamento e distribuição de medicamentos, reagentes e dispositivos médicos, garantindo a sua boa utilização, eficácia e segurança. Deve ainda apostar na sua formação contínua de modo a ser um profissional adaptado e atualizado (Brou *et al.*, 2005; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, 2019).

O meu estágio no âmbito da Farmácia Hospitalar, decorreu no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, durante os meses de janeiro e fevereiro do corrente ano. Ao longo deste período, fui integrada em dois setores distintos dos Serviços Farmacêuticos (SF): a Farmacotecnia, no mês de janeiro, e a Distribuição, no mês de fevereiro. A escolha desta área profissional prendeu-se sobretudo com o meu interesse em conhecer o papel do farmacêutico no âmbito hospitalar, particularmente no que concerne ao contacto com o doente e com os restantes profissionais de saúde.

A possibilidade de realizar um estágio nesta área, confere alguns conhecimentos que não são transmitidos no Plano Curricular do MICEF, sendo por esse motivo um excelente complemento à formação dos estudantes. Durante este período, pude ganhar alguma autonomia na realização de determinadas tarefas, como na cedência de medicamentos a nível de ambulatório e validação de prescrições, sempre de forma tutelada pelos meus orientadores.

Foi-me também permitido conhecer vários pólos do CHUC, como é o caso do Hospital Pediátrico e da Maternidade Bissaya-Barreto, o que me proporcionou um maior contacto com diferentes equipas de trabalho e diferentes grupos de doentes. Apesar da impossibilidade de realizar estágio tutelado em cada um dos setores dos SF, a Doutora Marília João providenciou

aos estagiários diversas ações de formação para possibilitar o conhecimento de todas as áreas da farmácia hospitalar, bem como o funcionamento do Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM).

Este relatório foi estruturado segundo uma Análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), de forma a avaliar o decurso do estágio, diferenciando os aspetos positivos e negativos, oportunidades e ameaças.

2. Análise SWOT

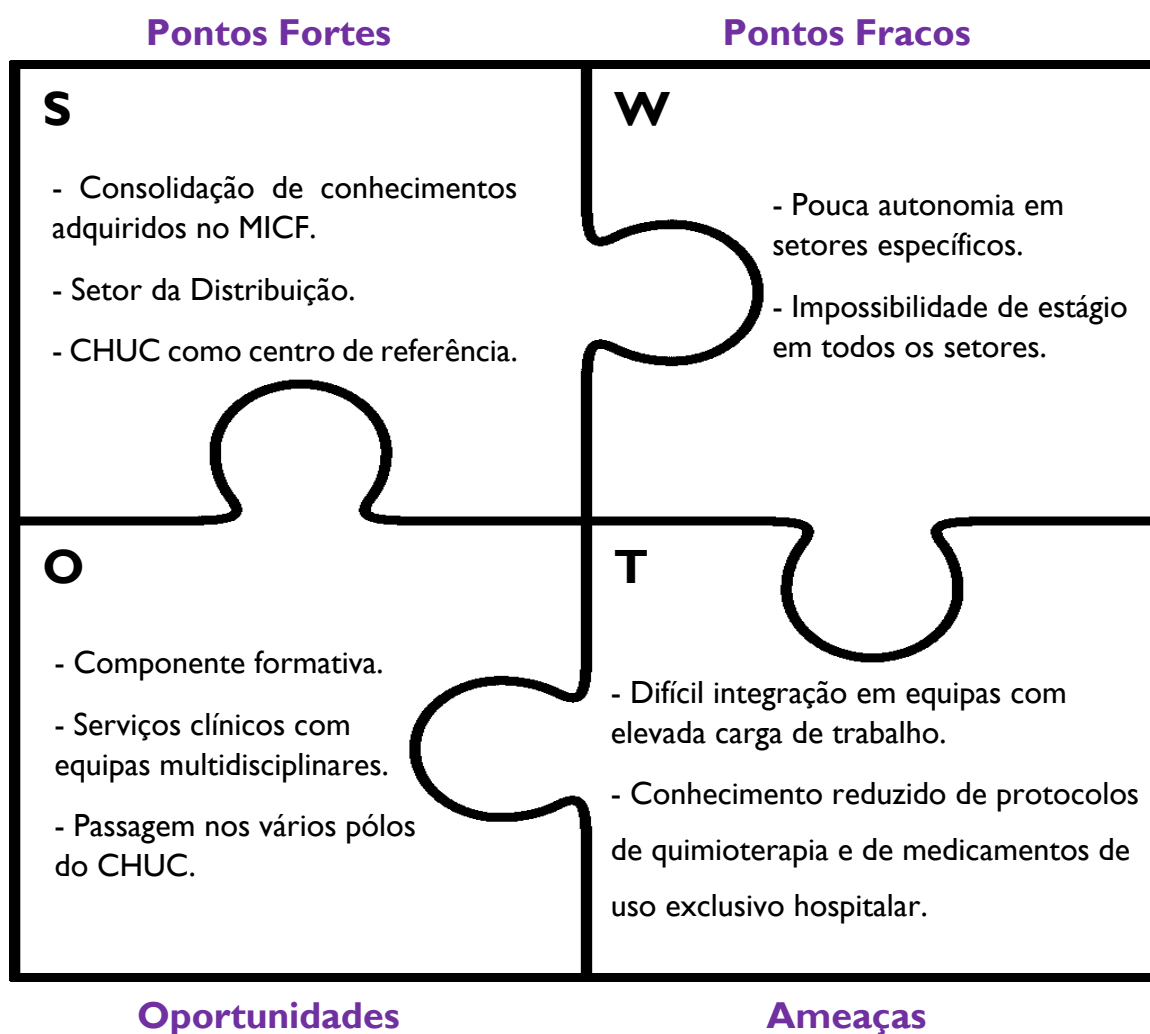


Figura I – Diagrama de Análise SWOT.

2.1 Pontos Fortes

A. Consolidação dos conhecimentos adquiridos no MICF

Ao longo dos cinco anos de formação teórica no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, são adquiridos conhecimentos a nível das diversas áreas de atuação do farmacêutico, para providenciar a integração futura no mercado de trabalho farmacêutico. Assim, durante o estágio que realizei nos SF do CHUC, tive a possibilidade de me encontrar perante situações que exigiam aplicação prática de múltiplos conhecimentos que possuía previamente. Também estes dois meses foram importantes para consolidar conhecimentos que não foram tão esclarecedores em certas Unidades Curriculares, providenciando assim uma formação muito completa, com a vertente teórica e prática.

B. Setor da Distribuição

Tal como referi, um dos meses do meu estágio foi passado no setor da Distribuição, sob a tutela da Dra. Isabel Campelo. Foi particularmente nesta área que mais pude desenvolver a minha autonomia e espírito crítico, tendo sido o período de estágio que mais apreciei.

Na Distribuição estive no ambulatório (no pólo HUC e MBB), onde participei ativamente na cedência de medicamentos aos utentes, e no serviço de urgência, onde são atendidos pedidos de medicamentos urgentes para as enfermarias. No dia-a-dia da Distribuição observei o preenchimento de Justificações Clínicas para pedido de medicamentos extra-formulário, pedido e cedência de Hemoderivados, cedência e controlo dos Estupefacientes e Psicotrópicos, e maioritariamente, a validação de prescrições, onde se identifica o fármaco, dose, dosagem, posologia, interações e benefício terapêutico, havendo uma participação muito ativa do farmacêutico, de forma a potenciar os *outcomes* dos doentes. A aprendizagem que adquiri neste mês, foi sem dúvida, o ponto mais forte de todo o estágio.

C. CHUC como centro de referência

Um dos pontos mais fortes foi a possibilidade de estagiar num hospital central e considerado um centro de referência. Este facto permite ter contacto com realidades e funções que são responsabilidade apenas de alguns hospitais a nível nacional. Alguns dos exemplos mais notórios são a terapêutica para Doenças Lisossomais de Sobrecarga e o Programa de Entrega de Medicamentos de Proximidade (PEMProxi). O PEMProxi é um programa que permite o envio da medicação de uso exclusivo hospitalar para as farmácias de residência do utente. Deste modo, o utente não necessita de se deslocar aos HUC para

levantar a medicação, a cada dois meses, evitando por vezes longas deslocações, quando o local de residência se encontra a uma distância considerável do hospital.

As doenças lisossomais de sobrecarga, são um grupo de doenças raras cujos tratamentos são muito caros. Deste modo, os hospitais centrais são responsáveis por receberem a medicação para todos os doentes, ficando encarregues de a redirecionar, posteriormente, para os Centros de Proximidade – ou seja, hospitais mais próximos da residência dos doentes.

2.2 Oportunidades

A. Componente formativa

Ao longo dos dois meses, pude contar com uma formação contínua, através da apresentação de trabalhos, do preenchimento do caderno de estagiário, resolução de um caso clínico e sessões de apresentação dos setores dos SF (Anexo I). No final do mês de janeiro, previamente à troca de setores, todos os estagiários fizeram uma breve apresentação do local onde estiveram, dando assim aos restantes colegas algumas noções básicas do que iriam encontrar no mês seguinte. Desta forma, foi possível melhorar a nossa preparação e esclarecer algumas dúvidas pré-existentes, antes de iniciar a segunda parte do estágio.

Ainda na componente formativa, tive a oportunidade de estar presente em formações sobre o Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM), onde nos foram ensinados alguns conceitos e bases para trabalhar com este programa informático, sobre os Ensaios Clínicos, onde posteriormente alguns estagiários tiveram possibilidade de estar dois dias para conhecer melhor o seu trabalho, sobre a Farmacocinética, onde adquiri algumas noções sobre o processo de dosagem dos antibióticos em cada doente; sobre Gestão e Aprovisionamento, sobre a Unidade de Preparação de Citotóxicos e sobre Manipulação, onde foi permitido aos estagiários entrarem nas câmaras de manipulação, corretamente esterilizados e manipularem dentro das mesmas, com recurso a matérias-primas inócuas (água).

B. Serviços clínicos com equipas multidisciplinares

No setor da Distribuição tive a oportunidade de conhecer o serviço de Neurologia do CHUC, serviço pelo qual a minha orientadora é responsável. Neste aspeto, fui convidada a assistir a uma reunião do serviço de Neurologia A (reunião semanal onde são apresentados os doentes atualmente internados e respetiva avaliação clínica), onde verifiquei que estamos perante uma equipa multidisciplinar constituída por médicos, enfermeiros, farmacêutico e

assistente social. Desta forma, a reunião conta com o contributo ativo de todos os profissionais, de forma a providenciar os melhores cuidados de saúde a todos os doentes. Considero que esta é uma equipa exemplar, e que foi um privilégio ter assistido a esta conduta profissional, que não se verifica em todos os serviços clínicos.

C. Passagem nos vários pólos do CHUC

A criação do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, decorrente do Decreto-Lei n.º 30/2011 de 2 de março, levou à centralização dos SF no pólo HUC. Por outro lado, o Hospital Pediátrico manteve a Farmacotecnia e Distribuição, durante a semana e a Maternidade Bissaya-Barreto manteve o serviço de ambulatório. No decorrer do meu estágio, tive oportunidade de estar no HP, onde todo o circuito é diferente – desde o sistema informático (SGICM-LF), até ao tipo de prescrição e, o mais importante, a faixa etária – podendo assim entrar numa realidade diferente e com equipas de trabalho diferentes. Também pude estar alguns dias na MBB, consoante a escala da minha orientadora na Distribuição, onde é assegurado o serviço de ambulatório. Neste caso, a medicação dispensada é sobretudo para terapêutica de carcinomas mamários.

2.3 Pontos Fracos

A. Pouca autonomia em setores específicos

A nível da farmacotecnia, como existem várias áreas de atuação do farmacêutico bastante distintas – ao nível da Radiofarmácia, Unidade de Preparação de Citotóxicos, Preparação de Medicamentos Não Estéreis –, o tempo que é dispensado em cada uma delas não é suficiente para que me fosse permitido desenvolver autonomia no desempenho de tarefas. Inicialmente o estágio é sobretudo observacional, até que o estagiário se sinta capaz de ser autónomo e que possa participar ativamente no processo de aprendizagem, executando simples tarefas, o que demora algum tempo. Na minha opinião, esta situação pode gerar menor envolvimento do estagiário e tornar-se um obstáculo ao processo de aprendizagem.

B. Impossibilidade de realizar estágio em todos os setores

Sabendo de antemão todas as responsabilidades que um farmacêutico possui na FH, torna-se importante ter experiência em todas as áreas de atuação, de modo a obter a melhor preparação enquanto futuros profissionais farmacêuticos. Neste estágio, tive apenas a oportunidade de conhecer mais aprofundadamente os setores da Farmacotecnia e da Distribuição. Todos os outros setores não reuniram condições para receber um estagiário

durante este período, salvo algumas exceções, como o caso da Farmacocinética, onde me foi possibilitado conhecer melhor a metodologia de trabalho e onde estive durante dois dias, na parte da manhã. Dada a extensão dos SF, seria incomportável realizar um bom estágio em todos os setores durante apenas dois meses, sendo que para tal, o período de estágio teria de ser mais alargado. Contudo, considero que este ponto fraco foi colmatado pelas diversas formações que incluíram a apresentação de algumas secções, dentro da FH.

2.4 Ameaças

A. Dificil integração em equipas com elevada carga de trabalho

Nos primeiros dias do estágio, senti algumas dificuldades em integrar-me nas equipas de trabalho da FH, pelo que necessitava de maior receptividade por parte dos orientadores, o que por vezes não acontecia de imediato, seja pela elevada carga de trabalho ou pela falta de recursos humanos. Com um Estágio tão curto, todos os momentos devem ser amplamente aproveitados, pelo que estas dificuldades iniciais se impuseram como um entrave ao desenvolvimento do meu trabalho enquanto estagiária.

B. Conhecimento reduzido de protocolos de quimioterapia e de medicamentos de uso exclusivo hospitalar

Uma das maiores dificuldades que senti durante o estágio foi o conhecimento limitado de antineoplásicos, protocolos de quimioterapia e também medicamentos de uso exclusivo hospitalar. Considero uma ameaça ao meu estágio por afetar o meu desempenho particularmente na UPC e no ambulatório. Neste aspeto, considero pertinente que as Unidades Curriculares do MICF sejam reformuladas de modo a aprofundar estes conceitos, para preparar melhor os seus estudantes para a realidade da Farmácia Hospitalar.

Para colmatar estas lacunas, procurei esclarecer as questões mais pertinentes e realizar pesquisas para poder reunir mais conhecimentos nesta área, tornando esta Ameaça numa Oportunidade na minha formação académica.

3. Conclusão

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é um curso amplo que possibilita variadíssimas saídas profissionais. Com as várias opções que tive, optei pela Farmácia Hospitalar por ser uma área onde há contacto direto entre o farmacêutico e o doente, de uma forma distinta da Farmácia Comunitária, que é uma das vertentes que mais admiro na profissão farmacêutica. O Farmacêutico Hospitalar é um elemento chave no circuito do medicamento e no seguimento dos doentes, apresentando elevadas responsabilidades inerentes ao seu trabalho, e muitas vezes não sendo devidamente valorizado.

O balanço que faço deste Estágio é bastante positivo, com mais Pontos Fortes e Oportunidades que acabaram por colmatar aquilo que correu menos bem. Aprendi muito do trabalho de um Farmacêutico Hospitalar, e tive oportunidade de assumir algumas responsabilidades que me fizeram crescer enquanto estagiária, o que contribuiu muito para a minha aprendizagem. A formação que adquiri nos SF do CHUC será sempre uma mais-valia no meu trabalho, independentemente da área em que desempenhar funções no futuro, por me ter dado valências que são exclusivas do trabalho hospitalar.

Esta experiência foi muito enriquecedora principalmente por toda a dinâmica, que me permitiu conhecer diferentes áreas, diferentes pólos do CHUC e assim contactar com muitas realidades diferentes, tendo no final uma visão ampla do trabalho de FH.

4. Referências Bibliográficas

BROU, M., FEIO, J., MESQUITA, E., RIBEIRO, R., BRITO, M., CRAVO, C., PINHEIRO, E. – **Manual da Farmácia Hospitalar**. Ministério da Saúde. 69 (2005).

CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA, E.P.E. – **Suporte à Prestação de Cuidados: Serviços Farmacêuticos**. 2019. [Acedido a 11 de março de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.chuc.min-saude.pt/paginas/centro-hospitalar/estrutura-organizacional/suporte-a-prestacao-de-cuidados/servicos-farmaceuticos.php>

INFARMED, I.P. – **Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962: Regulamento geral da Farmácia Hospitalar**. 1962. [Acedido a 11 de março de 2019]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto_lei_44204-1962.pdf

PARTE B

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas e Acrónimos

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

FC – Farmácia de Celas

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é um curso caracterizado por fornecer uma enorme abrangência e diversidade de conhecimentos, de forma a preparar os estudantes para o desempenho das suas funções no mercado de trabalho. É então, no decorrer do Estágio Curricular, que nos é dada a possibilidade de colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo dos 9 semestres de formação teórica, constituindo assim o primeiro contacto com a vida profissional.

O farmacêutico possui um papel muito importante na promoção da saúde, estilos de vida saudáveis e, acima de tudo, no uso correto do medicamento. O seu papel ao nível das farmácias comunitárias tem vindo a ganhar maior notoriedade, com o aumento do número de serviços que são providenciados à população, como é o caso da revisão da medicação e reconciliação da terapêutica (Internacional Pharmaceuticals Students' Federation, 2019). De entre todos os estabelecimentos de saúde, a Farmácia Comunitária representa o primeiro e/ou o último local de contacto entre o utente e os profissionais de saúde, pelo que se deve garantir que haja uma comunicação profícua entre farmacêutico e utente de modo a que qualquer questão relacionada com o seu estado de saúde seja devidamente esclarecida.

Com a constante evolução técnico-científica, o farmacêutico comunitário tem a responsabilidade de se manter atualizado através de formação contínua, de modo a providenciar o melhor aconselhamento, e o mais personalizado possível, a todos os utentes que recorrem à farmácia para aquisição de medicamentos ou dispositivos médicos (Ordem dos Farmacêuticos).

Para a concretização do meu estágio em Farmácia Comunitária, optei pela Farmácia de Celas, que acolhe dois estagiários por período. A Farmácia de Celas foi fundada no ano de 1957 e conta já com 62 anos de existência. Esteve inicialmente localizada na Rua Dr. António José de Almeida enquanto “Farmácia dos Montes Claros” e ainda na Avenida Armando Gonçalves. Atualmente situa-se na Estrada de Coselhas, onde se tem mantido sob a Direção Técnica da Dra. Cláudia Silvestre (Farmácia de Celas).

A equipa técnica é constituída por três farmacêuticas, uma técnica de farmácia e uma técnica auxiliar, que trabalham diariamente primando pela saúde e bem-estar dos seus utentes. A farmácia segue a filosofia KAIZEN, que é traduzida como a melhoria contínua, com o objetivo de rentabilizar ao máximo as farmácias, pela redução do desperdício e aumentar da capacidade de resposta ao cliente (Glantt, 2016).

Este relatório foi estruturado segundo Análise SWOT, diferenciando os Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças.

2. Análise SWOT

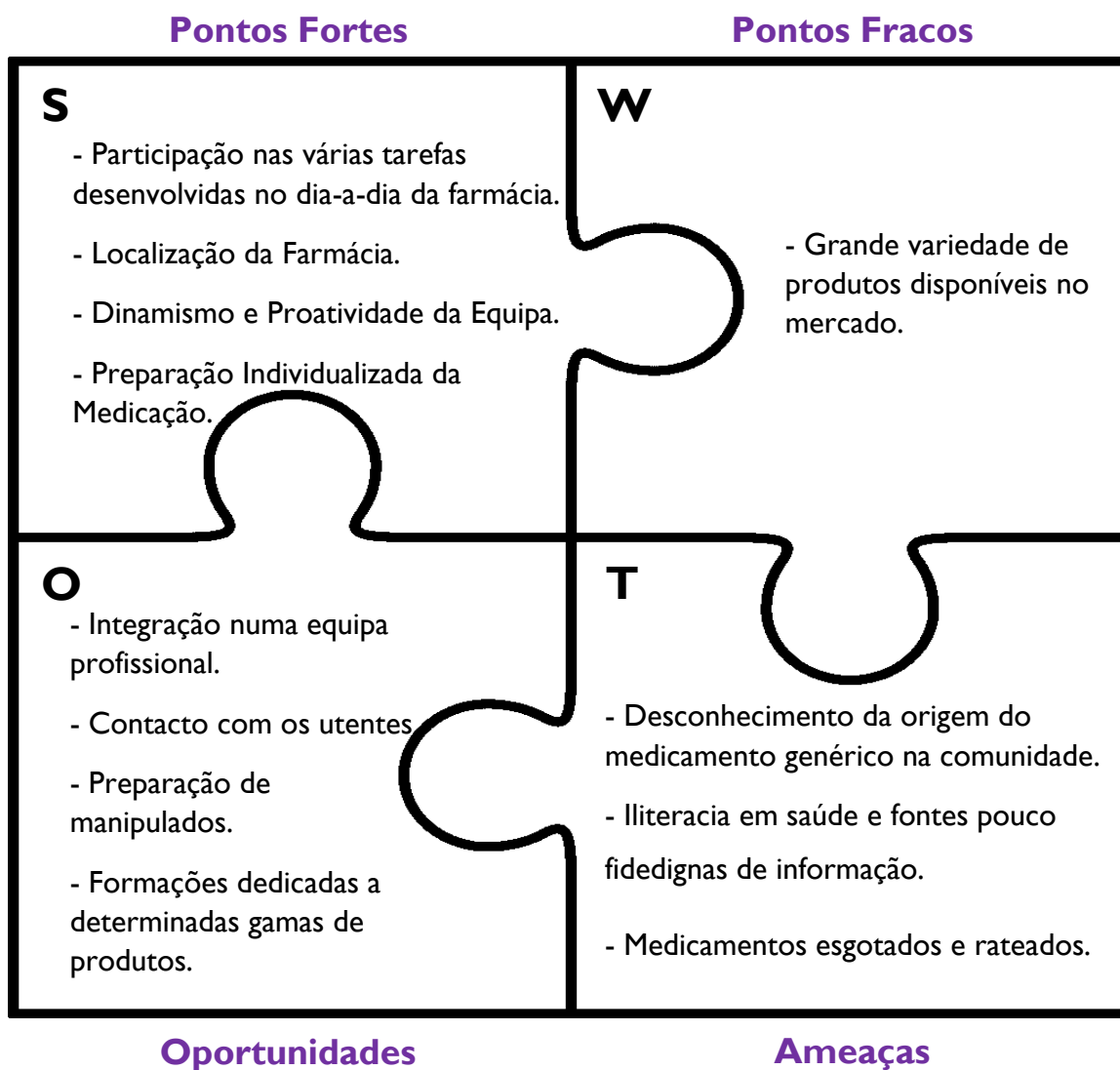


Figura I – Diagrama de Análise SWOT

2.1 Pontos Fortes

A. Participação nas várias tarefas desempenhadas no dia-a-dia da farmácia

O estágio é orientado de forma a que os estagiários se integrem na equipa e que assumam responsabilidades de forma progressiva. Deste modo, é possível desenvolver contacto com todas as etapas do circuito do medicamento e com praticamente todas as responsabilidades que competem ao farmacêutico.

Inicialmente estive mais dedicada à receção e arrumação de encomendas, que é a etapa que corresponde à chegada dos medicamentos à farmácia, e que implica a validação de preços e prazos de validade e confirmação do número de unidades, de forma a verificar se a encomenda não contém erros. Este procedimento apesar de aparentar ser simples, exige responsabilidade e espírito crítico, uma vez que vai condicionar os *stocks* e a gestão interna da farmácia.

Com a evolução do estágio fui observando e pude também executar outras tarefas, como a realização de encomendas instantâneas, a verificação da disponibilidade de medicamentos esgotados e rateados, realização de manipulados e gestão de devoluções. Todo este trabalho de *backoffice*, realizado na fase inicial, foi uma mais-valia para a etapa posterior de atendimento ao público. No que concerne ao atendimento, este foi feito de forma gradual e supervisionado para que pudesse evoluir na qualidade dos aconselhamentos prestados de forma a fornecer todos os esclarecimentos ao utente. A equipa da FC teve um papel muito importante no desenvolvimento da minha confiança ao balcão, por me motivar e me ensinar que procedimentos deveria cumprir em cada situação.

Desta forma fui adquirindo experiência e autonomia e, pela confiança depositada em mim, realço estes aspetos como pontos fortes do estágio.

B. Localização da farmácia

Situada na Estrada de Coselhas, a Farmácia de Celas acaba por ser frequentemente a farmácia com melhor localização para os diversos utentes oriundos de várias instituições de saúde (CHUC, Hospital Pediátrico, CUF, Hospital da Luz de Coimbra, entre outros), principalmente para não residentes de Coimbra. Esta condição acaba por trazer vantagens, uma vez que além dos utentes habituais, permite o contacto com as mais variadas situações clínicas graças à heterogeneidade de utentes.

Nesta variedade de utentes saliento o contacto que tive com os casais que estavam a realizar terapêutica para a infertilidade e que muitas vezes optavam pela Farmácia de Celas

para comprar a medicação. Este tipo de fármacos não está disponível em todas as farmácias, devido ao seu custo elevado e baixa rentabilidade para a farmácia. Isto permitiu-me contactar com um grupo farmacoterapêutico muito distinto que exige cuidados adicionais no seu armazenamento e administração.

Na Tabela I apresento o exemplo de um dos medicamentos incluídos neste grupo do qual tive a oportunidade de proceder à sua dispensa, o Menopur 1200 U.I. Neste caso particular, normalmente os utentes solicitam que seja o farmacêutico a realizar a sua reconstituição que, apesar de ser um procedimento simples, exige alguns cuidados para evitar desperdício de solventes e conseqüente alteração da concentração final.

Tabela I – Caracterização do Menopur 1200 U.I (Infarmed, 2013).

Fármaco/Nome comercial	Menotropina/Menopur 1200 U.I.
Apresentação	Solução injetável
Indicações terapêuticas	Tratamento da infertilidade feminina
Condições de conservação	<u>Antes da reconstituição:</u> No frigorífico, entre 2 e 8°C <u>Após reconstituição:</u> Até 25°C, no máximo 28 dias
Forma de administração	Injeção subcutânea

C. Dinamismo e proatividade da equipa

A Farmácia de Celas é constituída por uma equipa qualificada e experiente, que procura estar sempre atualizada, apostando na formação contínua de todos os seus colaboradores, de modo a prestar informações credíveis e cientificamente sustentadas no âmbito do aconselhamento aos utentes. Enquanto estagiária, senti uma enorme receptividade no esclarecimento de quaisquer dúvidas, aposta na minha formação e inclusão nas diversas campanhas e eventos dinamizados pela farmácia, o que facilitou muito a minha integração e me fez desenvolver um espírito mais pró-ativo.

Existe a crescente necessidade de tornar a farmácia num espaço dinâmico e que vá de encontro às necessidades reais dos utentes no tempo adequado. Neste aspeto verifiquei e participei também na rotação de produtos e alteração de lineares consoante a altura do ano. Destaco aqui a utilização inteligente de estratégias de *marketing* farmacêutico que observei, e cuja aplicação permitiu aumentar a rentabilidade dos recursos existentes e diminuir o seu desperdício.

D. Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

Os serviços farmacêuticos existentes nas farmácias são dirigidos à comunidade, e têm como objetivo principal promover a saúde e o bem-estar dos seus utentes.

Além da medição dos parâmetros bioquímicos – Tensão Arterial, Glicémia e Colesterol –, os quais tive oportunidade de medir, existem também outros serviços diferenciadores como as Consultas de Nutrição, as Consultas de Podologia, a Preparação Individualizada da Medicação, entre outros.

A Preparação Individualizada da Medicação (PIM), é um serviço recente na Farmácia de Celas e conta ainda com um reduzido número de adquirentes. A sua implementação advém da necessidade de se assegurar a correta utilização do medicamento e prevenir a não adesão à terapêutica, seja ela intencional ou não intencional. No decorrer da preparação, esta deve ser feita num ambiente esterilizado e o operador deverá cumprir as boas práticas de laboratório. Antes do fecho da caixa da PIM, deve existir uma segunda verificação por outro profissional, de modo a reduzir a probabilidade de erro. A validação final deve ser sempre feita por um farmacêutico (Ordem dos Farmacêuticos, 2018).

Destaco este serviço por ter realizado várias PIM's durante o meu estágio. A quantidade de medicação prescrita a determinados utentes, aliada muitas vezes à idade avançada e à reduzida literacia, acaba por facilitar a ocorrência de esquecimentos ou enganos na toma da medicação. Com a PIM, é feita uma preparação semanal da medicação do utente, dividindo-se pelas refeições e ao deitar, o que ajuda a diminuir a taxa de não adesão à terapêutica (Anexo 2).

2.2 Oportunidades

A. Integração numa equipa profissional

No decorrer do MICF, existe a aquisição de conhecimentos científicos e tecnológicos, com o objetivo de preparar cada estudante para o mercado de trabalho, bem como a consciencialização de que haverá uma constante convivência com outros profissionais de saúde, havendo a necessidade de o estudante desenvolver capacidades de trabalho em equipa e gestão de conflitos.

Neste estágio, tive a oportunidade de ser parte integrante de uma equipa com uma vasta experiência na atividade farmacêutica, que me deu a oportunidade de conhecer de perto o

papel do farmacêutico na sociedade. Além da vertente científica, foi uma mais-valia para o desenvolvimento de relações interpessoais e de métodos de trabalho permitindo-me assim crescer muito a nível profissional.

B. Contacto com os utentes

O principal aspeto diferenciador da Farmácia Comunitária é o contacto constante com os utentes, exigindo uma elevada responsabilidade e profissionalismo por parte do farmacêutico. Compete a cada farmacêutico realizar o melhor aconselhamento possível, evitando que persistam quaisquer dúvidas ou lacunas para o utente.

Como já referi, com a minha evolução foi-me dada a oportunidade de realizar atendimentos, inicialmente com supervisão e, após algum tempo, com alguma autonomia. Desde cedo, a Dra. Cláudia Silvestre e restante equipa, incutiram em mim a importância de criar uma relação de confiança com o utente e de saber comunicar de forma eficaz. Mais do que a dispensa dos medicamentos, a farmácia deve ser um local de confiança onde o utente deve receber um atendimento personalizado e, por vezes, até uma palavra de conforto.

A variedade de utentes com que contactei deu-me a oportunidade de aprender a reformular e adaptar o meu discurso e a linguagem, consoante a pessoa que estava a atender, para além de me ajudar a desenvolver a componente humana que é uma das características que considero mais importantes para formar um bom profissional de saúde.

C. Preparação de manipulados

Segundo o INFARMED I.P., os medicamentos manipulados são preparados no contexto das farmácias (comunitárias ou hospitalares), sob a responsabilidade do farmacêutico. Estes medicamentos destinam-se a satisfazer as necessidades de um doente, quando a Indústria Farmacêutica não possui soluções para determinada situação (Infarmed, 2004).

Assim, tive a oportunidade de elaborar, com supervisão, a Suspensão Oral de Propranolol, para doentes hipertensos na faixa pediátrica. Esta oportunidade de realizar manipulados foi importante para a prática de técnicas de laboratório, o cumprimento das boas práticas de manipulação, conhecimento dos procedimentos e também inteirar-me dos motivos pelos quais eram solicitados os manipulados. Apesar de ainda existirem situações para as quais é necessário recorrer à manipulação de medicamentos, nem todas as farmácias possuem este serviço, pelo que destaco, pela positiva, a sua existência na Farmácia de Celas.

D. Formações dedicadas a determinadas gamas de produtos

No decorrer do estágio, tive a oportunidade de estar presente em diversas formações prestadas por delegados de saúde no âmbito da cosmética, higiene buco-dentária, infeções vaginais e também da área Bebê Mamã. Além de serem um complemento muito útil no ato do aconselhamento, estas palestras contribuem para a continuação da nossa formação académica e preenchem algumas lacunas que são evidentes no plano de estudos do MICF. Destaco a formação em dermocosmética como tendo sido uma das mais valorizadas pela minha parte, uma vez que é uma área na qual tinha muitas dificuldades inicialmente.

Outro aspeto positivo destas formações é o facto de serem realizadas em alturas pertinentes. Como iniciei o estágio abril, acabei por perder formações mais relacionadas com o gripes e constipações, típicas das estações mais frias, como o inverno. Em vez disso foram dinamizadas palestras formativas mais relacionadas com o sol e os cuidados a ter com a exposição e alergias solares, de forma a preparar os profissionais para a época balnear.

2.3 Ponto Fraco

A. Grande variedade de produtos disponíveis no mercado

A Farmácia de Celas caracteriza-se por possuir no seu *stock* uma elevada variedade de medicamentos, suplementos, dispositivos médicos, cosméticos, entre outros. Isto advém da existência de inúmeros produtos no mercado e da vontade da farmácia satisfazer as necessidades dos utentes que a ela recorrem, o que é realmente vantajoso para a farmácia.

Para mim, enquanto estagiária, isto trouxe desvantagens, na medida em que não tinha pleno conhecimento sobre determinadas gamas de produtos e respetivas indicações, pelo que, em várias situações, senti dificuldades em aconselhar o produto mais adequado ao utente, tendo mesmo sido necessário recorrer a outro membro da equipa da farmácia para me auxiliar.

De modo a tentar ultrapassar estas dificuldades, procurei estudar o *stock* da farmácia para melhorar o meu desempenho nos atendimentos subsequentes. Com isto verifiquei melhorias na minha prestação, pelo que considero que a falta de experiência profissional é um fator preponderante neste aspeto.

2.4 Ameaças

A. Desconhecimento da origem do medicamento genérico na comunidade

Os medicamentos genéricos caracterizam-se por possuírem a mesma composição qualitativa e quantitativa do medicamento de referência e a sua eficácia e segurança é garantida através de estudos de bioequivalência. Por não estarem sujeitos a ensaios pré-clínicos e clínicos, os custos associados ao seu desenvolvimento são bastante mais reduzidos, o que permite a sua comercialização a um preço mais acessível (Minas, 2014). Esta redução de custos é vantajosa principalmente para os doentes que possuem dificuldades económico-financeiras.

No entanto, foi muito frequente verificar que as pessoas não confiam nos medicamentos genéricos devido à diferença de preços. Em vários atendimentos que realizei, procurei esclarecer a origem e a razão para tal acontecer. A receptividade à explicação varia muito entre os utentes. Algumas pessoas de facto sentem-se esclarecidas e mais confiantes, mas noutros casos há uma elevada resistência ao assunto e mesmo com todas as explicações, insistem que os medicamentos genéricos não são eficazes. Isto acaba por ser limitador uma vez que as pessoas preferem parar a terapêutica em detrimento de optarem pelo genérico, quando a marca não está disponível por algum motivo.

Continua a ser crucial mudar este paradigma e apostar no diálogo com o utente, dando a oportunidade a que assuntos como estes sejam debatidos e devidamente esclarecidos.

B. Iliteracia em saúde e fontes pouco fidedignas de informação

É cada vez mais frequente depararmo-nos com utentes que procuram esclarecer as suas questões através da *internet*, mesmo antes de consultar algum profissional com experiência na área da saúde. O problema reside sobretudo no desconhecimento de fontes fidedignas para encontrar informações relacionadas com questões de saúde e do medicamento.

Com informações, muitas vezes erróneas, pré-formadas, torna-se ainda mais complicado desmistificar determinados assuntos, o que pode tornar-se num entrave no desempenho das funções do farmacêutico. A questão é ainda pior quando esta tentativa de comunicação é feita por parte de um estagiário, uma vez que a sociedade ainda não deposita totalmente a sua confiança nos estagiários. Neste aspeto senti algumas dificuldades em expressar-me sobre determinados assuntos, tendo sido muitas vezes necessário solicitar a ajuda de outra pessoa para que pudesse transmitir a mesma informação.

C. Medicamentos esgotados e rateados

Apesar de este ser um assunto já bastante debatido, continua a ser uma ameaça constante para as farmácias. Durante os quatro meses fui verificando vários medicamentos a ficarem indisponíveis nos fornecedores e o esforço que era feito para tentar anular estas falhas, seja pela obtenção de uma maior variedade de genéricos, diferentes dosagens e mesmo o desenvolvimento de estratégias para averiguar a disponibilidade diária destes medicamentos, de forma a proceder à sua encomenda assim que fosse possível.

Um dos casos que considerei mais preocupantes, foi referente à Nifedipina, uma vez que tanto o medicamento de marca como o medicamento genérico estiveram esgotados durante algum tempo, obrigando mesmo os utentes a suspender o tratamento. Considerando as indicações terapêuticas e o facto de ser uma medicação crónica, o impacto foi enorme, uma vez que os doentes ficaram sem alternativas para continuar o tratamento.

Em situações idênticas a esta, por muito esforço que seja feito por parte das farmácias, não é possível satisfazer as necessidades dos utentes.

3. Caso Clínico

Uma jovem na faixa dos 20 anos dirige-se à Farmácia de Celas para comprar Oscillococinum[®], afirmando sentir-se com sintomas gripais. Após algumas questões apercebi-me que os sintomas eram sobretudo congestão nasal, dor de cabeça e uma ligeira dor de garganta. Quando questionada sobre já ter feito alguma medicação para o efeito, referiu que já teria tomado Griponal[®] e sentido algumas melhorias, no entanto a congestão nasal estava a ter um efeito negativo na sua qualidade de sono, pelo que um amigo lhe teria recomendado tomar o Oscillococinum[®]. Acrescentou ainda que quando conseguia aliviar a congestão nasal, as dores de cabeça aliviavam.

Face a esta situação, sugeri que optasse por uma terapêutica específica para a congestão nasal, uma vez que iria aliviar também a dor de cabeça associada. Assim recomendei a utilização de uma água do mar isotónica, com o objetivo de ajudar a eliminar as secreções nasais e o Vibrocil ActilongDuo[®] (cloridrato de xilometazolina + brometo de ipratrópio) em spray, alertando para que não inclinasse a cabeça para traz na sua aplicação, para evitar que o medicamento fosse para a garganta. Para as dores de garganta, sugeri pastilhas como o Strepfen[®], sendo que a jovem referiu que teria essas pastilhas em casa.

4. Conclusão

O farmacêutico comunitário tem um papel preponderante na sociedade, uma vez que a farmácia é, muitas das vezes, o primeiro local que o utente escolhe para a resolução de problemas menores, evitando deslocações aos hospitais e centros de saúde. Isto demonstra uma crescente valorização do papel do farmacêutico e está a levar à mudança do paradigma das farmácias, consideradas normalmente como um local onde apenas se dispensam os medicamentos sujeitos a receita médica.

No entanto ainda se impõe a problemática da urgência que as pessoas demonstram para resolver as suas questões na farmácia. Em vários momentos foi notório que muitos utentes não dispensam o tempo devido na farmácia, preferindo um atendimento rápido em detrimento de um aconselhamento adequado, o que impediu que pudesse prestar todas as informações que considerava necessárias.

O balanço que faço deste estágio é muito positivo. Além do meu interesse e gosto pelo atendimento ao público e contacto com os utentes, pude aprender questões relacionadas com a gestão das farmácias e as problemáticas que têm vindo a pôr em risco o cumprimento das funções do farmacêutico, e estratégias para contrariar estas situações. Foi uma experiência, de facto, muito enriquecedora e que me preparou para a realidade do mercado de trabalho e me deu a conhecer a posição do farmacêutico enquanto agente de saúde pública e promotor do uso racional do medicamento. Destaco toda a amabilidade com que fui recebida e o tratamento de igual para igual que foi feito desde o início, por parte da equipa da Farmácia de Celas.

5. Bibliografia

FARMÁCIA DE CELAS – **Farmácia de Celas**. [Acedido a 9 de agosto de 2019] Disponível na Internet: <https://www.farmaciadecelas.pt/index/index/page/inaicio>

GLINTT – **Consultoria de Projeto**. 2016. [Acedido a 9 de agosto de 2019] Disponível na Internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/BusinessConsulting/Paginas/Consultoria-de-Projeto.aspx>

INFARMED I.P. – **Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho: Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar**. 2004. [Acedido a 17 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a

INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento - MENOPUR 1.200 UI**. 2013. [Acedido a 17 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=48845&tipo_doc=rcm

INTERNACIONAL PHARMACEUTICAL STUDENTS' FEDERATION – **The Role Of Pharmacists in Health Systems**. 2019. [Acedido a 5 de agosto de 2019] Disponível na Internet: <https://www.ipsf.org/article/role-pharmacists-health-systems>

MINAS, R. – **Regulamentação Farmacêutica na garantia da qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos genéricos**. Ordem dos Farmacêuticos. 2014.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **A Farmácia Comunitária**. [Acedido a 5 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Norma Geral: Preparação Individualizada da Medicação**. 2018. [Acedido a 16 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/nova-norma-geral-sobre-preparacao-individualizada-da-medicacao/>

PARTE C

Mecanismos Moleculares Subjacentes à Neurodegeneração na Esclerose Múltipla

Lista de Abreviaturas e Acrónimos

ADP – Adenosina Difosfato

AMPA – Amino-3-Hidroxi-5-Metil-4-Isoxazolepropionato

APC – Células Apresentadoras de Antígenos (do inglês *Antigen Presenting Cells*)

ATP – Adenosina Trifosfato

BHE – Barreira Hemato-Encefálica

CTE – Cadeia Transportadora de Eletrões

EAAT – Transportador de Aminoácidos Excitatórios (do inglês *Excitatory Amino Acid Transporters*)

EAE – Encefalomielite Autoimune Experimental

EBV – Vírus Epstein-Barr

EM – Esclerose Múltipla

EMA – Agência Europeia do Medicamento

EMPP – Esclerose Múltipla Primária Progressiva

EMRR – Esclerose Múltipla Remitente Recorrente

EMSP – Esclerose Múltipla Secundária Progressiva

FDA – *Food and Drug Administration*

IL – Interleucina

INF – Interferão

iNOS – Sintase do Óxido Nítrico Indutível

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

MBP – Proteína Básica da Mielina (do inglês *Myelin Basic Protein*)

MHC – Complexo Major de Histocompatibilidade (do inglês *Major Histocompatibility Complex*)

MMP – Metaloproteinases da Matriz

MnSOD – Superóxido Dismutase Dependente de Manganésio

mtDNA – DNA Mitocondrial

mtNOS – Sintase do Óxido Nítrico Mitocondrial

NMDA – N-Metil-D-Aspartato

NOS – Sintase do Óxido Nítrico

NRF-2 – Do inglês *Nuclear Factor E2 p45-Related Factor 2*

PA – Potenciais de Ação

RCM – Resumo das Características do Medicamento

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

RNS – Espécies Reativas de Azoto

ROS – Espécies Reativas de Oxigênio

SNC – Sistema Nervoso Central

SOD – Superóxido Dismutase

TNF – Fator de Necrose Tumoral (do inglês *Tumor Necrosis Factor*)

VCAM-1 – Molécula-1 de Adesão Celular Vascular (do inglês *Vascular Cell Adhesion Protein-1*)

Resumo

A Esclerose Múltipla é uma doença autoimune inflamatória que afeta o Sistema Nervoso Central e que se caracteriza, essencialmente, por desmielinização, morte dos oligodendrócitos e destruição axonal. Trata-se de uma doença extremamente incapacitante e que afeta, principalmente, jovens adultos.

À semelhança de outras doenças neurodegenerativas, como a Doença de Parkinson e a Doença de Alzheimer, a sua etiologia não se encontra ainda completamente esclarecida. É, no entanto, amplamente aceite que o seu desenvolvimento resultará de uma resposta anormal por parte do sistema imune aos antigénios da mielina, em indivíduos geneticamente suscetíveis, após exposição a determinados fatores ambientais, o que resulta na destruição da bainha de mielina. Este acontecimento causa alterações fisiológicas e metabólicas profundas nos axónios desmielinizados, com efeitos diretos na transmissão nervosa.

A acumulação de células do sistema imune no SNC, nomeadamente de linfócitos Th1 e Th17 e linfócitos TCD8, resulta na libertação de diversas citocinas pró-inflamatórias que ativam as células da microglia, astrócitos e macrófagos, os quais produzem mais mediadores inflamatórios e uma elevada concentração de espécies reativas de oxigénio e azoto, levando a neuroinflamação, stresse oxidativo e disfunção mitocondrial.

Desencadeia-se assim uma cascata de eventos que se interligam e que conduzem à desmielinização e destruição axonal observadas na EM.

Apesar da intensa investigação, a EM não tem cura, sendo o principal objetivo das terapias farmacológicas atualmente utilizadas, diminuir a sintomatologia e os episódios de recorrência.

A presente monografia visa, essencialmente, abordar alguns dos mecanismos moleculares relevantes no desenvolvimento da EM.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla, Neuroinflamação, Stresse Oxidativo, Disfunção Mitocondrial, Excitotoxicidade, Neurodegeneração.

Abstract

Multiple sclerosis is an inflammatory autoimmune disease that affects the central nervous system and is essentially characterized by demyelination, oligodendrocyte death and axonal destruction. It is an extremely disabling disease that mainly affects young adults.

Similar to other neurodegenerative diseases, such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease, its etiology is not fully understood yet. It is, however, widely accepted, that its development results from an abnormal response by the immune system to myelin antigens, in genetically susceptible individuals, after exposure to certain environmental factors, which results in the destruction of the myelin sheath. This event causes deep physiological and metabolic changes in the demyelinated axons, with direct effects on neurotransmission.

The accumulation of immune system cells in the CNS, namely Th1 and Th17 lymphocytes and TCD8 lymphocytes, results in the release of several pro-inflammatory cytokines that activate microglial cells, astrocytes and macrophages, which produce more inflammatory mediators and a high concentration of reactive oxygen and nitrogen species, leading to neuroinflammation, oxidative stress and mitochondrial dysfunction.

This triggers a cascade of interconnecting events leading to demyelination and axonal destruction observed in MS.

Despite intense research, MS has no cure and the main objective of the pharmacological therapies used currently is to reduce symptoms and recurrence episodes.

This dissertation essentially aims to address some of the relevant molecular mechanisms in the development of MS.

Keywords: Multiple Sclerosis, Neuroinflammation, Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, Excitotoxicity, Neurodegeneration.

I. Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crónica que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC), de carácter autoimune, que se caracteriza por um processo de inflamação e desmielinização, associados a neurodegeneração (Friese, *et al.*, 2014).

No decurso da doença observa-se a destruição da bainha de mielina, a morte dos oligodendrócitos e a degeneração dos axónios que, no seu conjunto, comprometem a transmissão de impulsos nervosos e levam a uma perda progressiva das funções neurológicas (Ghanaatian *et al.*, 2018; Kozin, *et al.*, 2018).

A EM afeta, principalmente, jovens adultos entre os 20 e os 40 anos, apresentando o dobro da frequência no sexo feminino. Trata-se de uma doença com um impacto muito negativo na qualidade de vida dos doentes, e a nível socioeconómico, e que acarreta a necessidade de cuidados de saúde multidisciplinares continuados (Çinar e Yorgun, 2018; Mao e Reddy, 2010; Thompson *et al.*, 2018). Estima-se que, em novembro de 2018, o número total de doentes em todo o mundo era cerca de 2,5 milhões (Multiple Sclerosis Trust, 2018).

A etiologia da EM, à semelhança do que se verifica nas restantes doenças neurodegenerativas, permanece largamente por esclarecer. No entanto, existem fortes evidências de que a EM poderá resultar de uma complexa interação entre diversos fatores, nomeadamente, fatores genéticos, imunes e ambientais (Lassmann *et al.*, 2012; Thompson *et al.*, 2018). Efetivamente, a teoria mais amplamente aceite pela comunidade científica é de que a EM resultará de uma resposta anormal do sistema imunitário a antigénios da mielina em indivíduos geneticamente suscetíveis, após exposição a agentes causais ainda não identificados.

O tabagismo, défice de vitamina D e o contacto com o vírus Epstein-Barr (EBV) são considerados alguns dos fatores de risco no desenvolvimento da EM. Por outro lado, a nível genético foram identificados diversos polimorfos do complexo major de histocompatibilidade (MHC), estando alguns deles associados à probabilidade de desenvolver EM, como é o caso do polimorfo DRB1*15:01 (Baecher-Allan *et al.* 2018).

I.1 Formas de apresentação da Esclerose Múltipla

A apresentação da doença varia de doente para doente, sendo que o fenótipo mais comum corresponde ao tipo remitente recorrente (EMRR), que afeta cerca de 85 % a 90 % do total de doentes (Ghanaatian *et al.*, 2018). Neste caso, o curso da doença caracteriza-se

pelo aparecimento de surtos¹, seguidos de uma recuperação total ou parcial das lesões, havendo restauração da bainha de mielina e da integridade dos axónios (Figura 1) (Kantarci, 2019; Lassmann, 2019).

Quando o SNC perde a capacidade de recuperar das lesões provocadas pelos surtos, ocorre acumulação de défices neurológicos e a doença adquire um estado progressivo, deixando de existir qualquer tipo de recuperação entre eles. Designa-se, então, de EM secundária progressiva (EMSP) (Figura 1) (Baecher-Allan, 2018). Adicionalmente, podem ser identificados casos em que a doença apresenta carácter progressivo desde o início, designando-se de EM primária progressiva (EMPP) (Figura 1) (Lassmann, 2019).

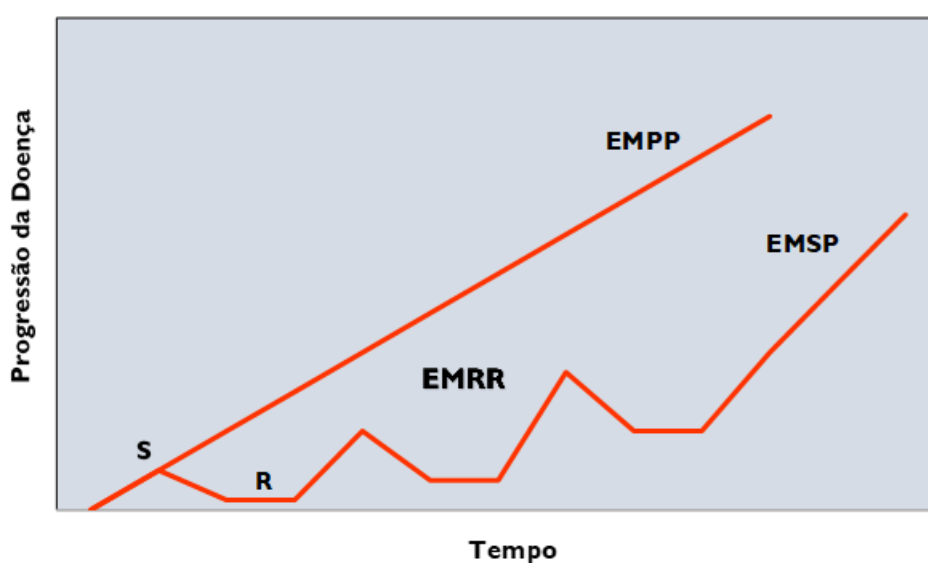


Figura 1 – Caracterização esquemática das formas de apresentação da doença e correlação com a sua progressão no tempo (Adaptado de Kozin *et al.*, 2018).

(**Legenda:** S – Surto; R – Remissão; EMPP – Esclerose Múltipla Primária Progressiva; EMRR – Esclerose Múltipla Remitente Recorrente; EMSP – Esclerose Múltipla Secundária Progressiva)

1.2 Sintomas

Na EM, com a destruição da bainha de mielina, os impulsos nervosos são conduzidos de forma mais lenta, o que resulta no aparecimento de diversos sintomas, os quais variam, essencialmente, de acordo com a área cerebral afetada.

¹ Os surtos correspondem ao aparecimento de novos sintomas ou agravamento de sintomas pré-existent. Possuem uma duração mínima de vinte e quatro horas, podendo manter-se durante dias ou semanas (Ortiz *et al.*, 2017).

Os sintomas podem ser sensoriais ou motores e incluem fraqueza, fadiga generalizada, tonturas, perda de sensibilidade e dormência nas extremidades do corpo, neurite ótica, entre outros (Baecher-Allan, *et al.*, 2018).

Numa fase mais tardia da doença, os sintomas podem incluir ainda desequilíbrio que afeta a capacidade de marcha do doente, incontinência urinária, alterações no trânsito intestinal, perda de visão e incapacidade generalizada (Galetta e Bhattacharyya, 2018).

1.3 Diagnóstico

O diagnóstico da EM pode ser obtido através do conjunto de dados imagiológicos, resultados laboratoriais e informação clínica.

A Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é um dos métodos mais sensíveis utilizados no diagnóstico. Através da análise das imagens, é possível avaliar a presença ou ausência de lesões características da doença, nomeadamente, a existência de placas de desmielinização (Galetta e Bhattacharyya, 2018; Thompson, *et al.*, 2018). Na execução da RMN, é utilizado o gadolínio, o qual ao ser captado pelas lesões, permite que estas surjam fluorescentes nas imagens, permitindo a sua visualização (Figura 2). Também através da RMN, é possível observar a perda de neurónios e axónios, a qual se traduz numa redução do volume cerebral e que indica sobretudo o grau de neurodegeneração (Thompson *et al.*, 2018).

A avaliação da constituição do líquido cefalorraquidiano (LCR) de doentes com EM, revelou a presença de marcadores inflamatórios em 85 % dos casos, pelo que se considera também um bom complemento ao diagnóstico (Garg e Smith, 2015).

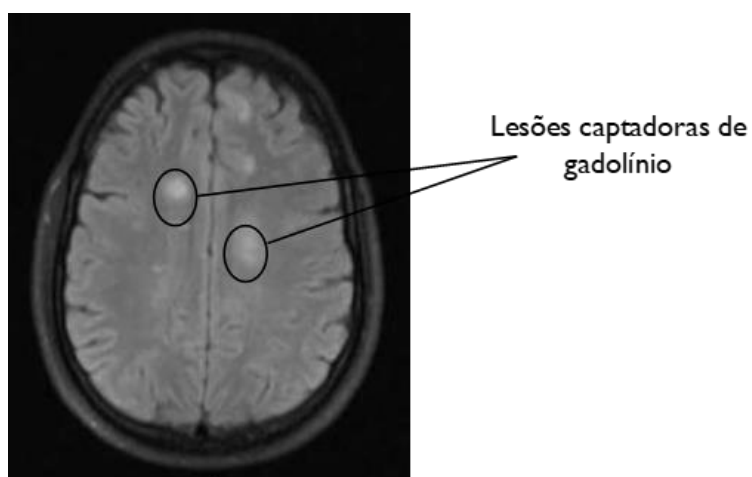


Figura 2 – Imagem obtida através de RMN ao cérebro de um doente com EMRR, com evidência de lesões ativas na substância branca (Anexo 3).

2. Mecanismos Moleculares Relevantes na Patogénese da Esclerose Múltipla

A patogénese da EM é complexa e não se encontra ainda completamente esclarecida. O conhecimento obtido até ao momento sobre a EM, deve-se em grande parte ao recurso ao modelo de Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE). Este modelo animal é obtido através da imunização periférica induzida com a utilização de componentes das proteínas da mielina. Nele observam-se fenómenos como a desmielinização, perda de oligodendrócitos e mielina, semelhante ao que acontece na EM (Garg e Smith, 2015).

Estudos conduzidos neste modelo animal e estudos *postmortem*, evidenciam fortemente que a neuroinflamação, a disfunção mitocondrial, o stresse oxidativo e a excitotoxicidade, de uma forma concertada, contribuirão, de forma relevante, para a desmielinização dos axónios, disfunção e morte de oligodendrócitos, destruição axonal e morte neuronal, que caracterizam a EM e que estão diretamente relacionados com a perda de funções neurológicas e a acumulação de incapacidade nos doentes (Correale *et al.*, 2017).

Os mecanismos supracitados serão abordados nos capítulos seguintes.

2.1 Neuroinflamação

A patogénese da EM envolve a desmielinização dos axónios por processos inflamatórios, mediados por células T reativas à mielina, que são ativadas à periferia e que, posteriormente, migram para o SNC, provocando a rutura da barreira hematoencefálica (BHE) (Minagar e Alexander, 2003; Racke, 2009).

As células T autorreativas à mielina estão presentes tanto nos indivíduos saudáveis como nos doentes com EM. A diferença é que nos doentes, ao contrário dos indivíduos saudáveis, estas células estão ativadas ou são de memória, possuindo a capacidade de migrar para o SNC (Frohman *et al.*, 2006).

O motivo pelo qual ocorre ativação periférica de células T é ainda uma questão que está a ser estudada. Alguns autores defendem que, em indivíduos mais suscetíveis, pode haver perda de tolerância às proteínas da mielina devido a um processo designado por mimetismo molecular. Isto corresponde a uma situação de reatividade cruzada entre proteínas patogénicas exógenas (de um vírus como o EBV, por exemplo) e proteínas endógenas, como a proteína básica da mielina (MBP), o que leva à libertação de autoantígenos no contexto de uma infeção e ativação das células T autorreativas (Figura 3) (Garg e Smith, 2015; Ma, 2016).

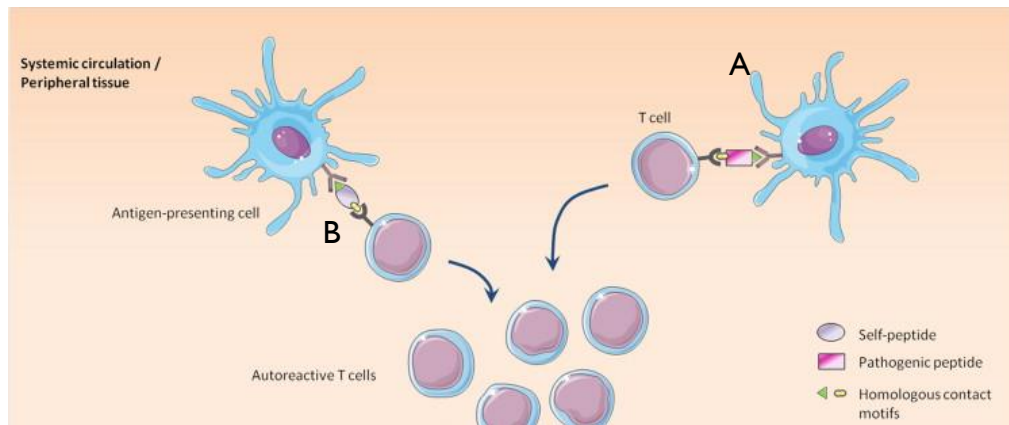


Figura 3 – Esquemática do mimetismo molecular decorrente da reatividade cruzada entre a ativação de células T por proteínas patogênicas exógenas (A), e ativação por proteínas endógenas (B), o que leva à libertação de células T autorreativas (Adaptado de Schaeffer *et al.*, 2015).

O processo inflamatório inicia-se então após ativação periférica das células T e infiltração de linfócitos e monócitos através da BHE. A migração das células para o SNC deve-se primariamente à adesão da integrina $\alpha 4\beta 1$, expressa nas células T, e posterior interação com a molécula-I de adesão celular vascular (VCAM-1), presente nas células endoteliais cerebrovasculares da BHE (Inglese, 2006). Este processo é facilitado pela ação das citocinas libertadas pelas células T, que induzem a expressão de genes inflamatórios nas células endoteliais e posterior regulação das moléculas de adesão e, também, pela libertação de metaloproteínas da matriz (MMP) (Figura 4) (Cascais, 2010; Garg e Smith, 2015; Kantarci, 2019).

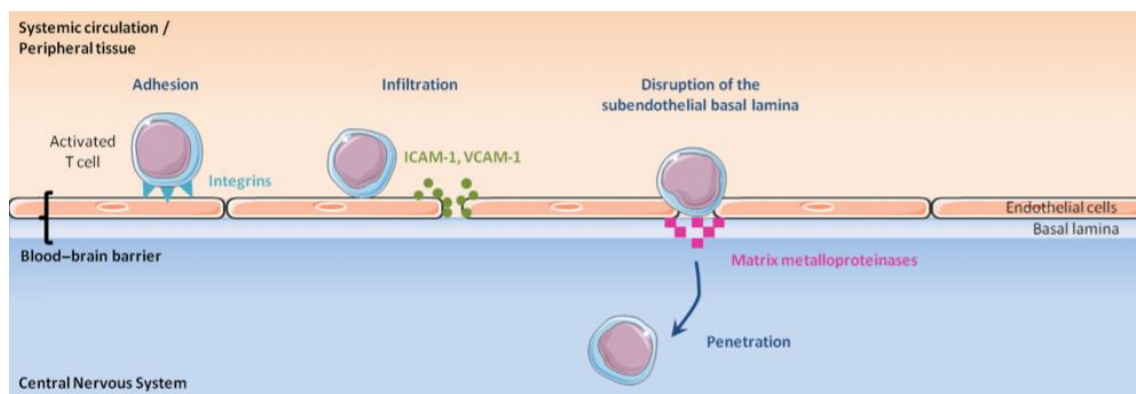


Figura 4 – Processo de migração das células do sistema imune através da BHE (Adaptado de Schaeffer *et al.*, 2015).

Quando chegam ao parênquima cerebral, as células T necessitam de ser reativadas pelas proteínas da mielina reconhecidas como autoantígenos. Para que isto aconteça, é necessário que existam células apresentadoras de antígenos (APC) que expressam moléculas do complexo major de histocompatibilidade (MHC) à sua superfície. No contexto da EM, esta função é, essencialmente, da responsabilidade de células como a microglia e células dendríticas (Costanza, 2019; Galetta e Bhattacharyya, 2018; Minagar e Alexander, 2003).

Após reativação de células T, inicia-se uma cascata inflamatória com libertação de citocinas, quimiocinas, diferenciação de linfócitos e recrutamento de mais células do sistema imune (Garg e Smith, 2015; Inglese, 2006).

Vários estudos evidenciam a importância das células T *helper* (Th1 e Th17), das células T citotóxicas (TCD8⁺) e dos linfócitos B na patogénese da EM. Estes linfócitos produzem uma série de citocinas que ativam a microglia, astrócitos e macrófagos, os quais, por sua vez, produzem mais mediadores inflamatórios e espécies reativas de oxigénio (ROS) e de nitrogénio (RNS) (Tabela 1) (Baecher-Allan, *et al.*, 2018). Os linfócitos B também produzem anticorpos contra diferentes componentes da mielina e axónios, contribuindo para a desmielinização e degeneração axonal (Lazibat *et al.*, 2018). Uma desregulação na função supressora das células T reguladoras (T_{reg}) parece, também, desempenhar um papel importante no desenvolvimento da doença (Paiva, 2012; Thompson *et al.*, 2018).

Tabela 1 – Resumo das principais citocinas libertadas pelas células do sistema imune com papel relevante na Esclerose Múltipla (Costanza, 2019; Kozin *et al.*, 2018; Lassmann, 2019; Voet *et al.*, 2019).

Linfócitos	Citocinas
Células Th1	TNF- α INF- γ
Células Th17	IL-17, 21, 22 INF- γ
Células TCD8	IL-17 INF- γ
Células B	TNF- α IL-6

Os processos autoimunes e a inflamação são mais evidentes na fase inicial da doença. Estes estão implicados sobretudo na destruição das bainhas de mielina, assim como, na morte dos oligodendrócitos e disfunção axonal (Kozin *et al.*, 2018; Lassmann *et al.*, 2012).

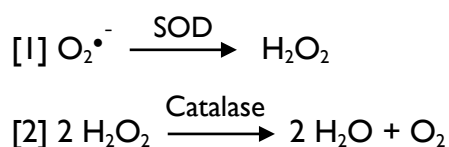
2.2 O Stresse Nitroxidativo

Citocinas pró-inflamatórias produzidas por linfócitos, incluindo o TNF- α , INF- γ e diversas interleucinas, tal como atrás referido, estão envolvidas na ativação da microglia, astrócitos e macrófagos, os quais uma vez ativados produzem citocinas inflamatórias e uma elevada concentração de ROS e RNS, incluindo o radical anião superóxido ($O_2^{\bullet-}$) e o óxido nítrico ($\bullet NO$), nomeadamente, através da ativação da NADPH oxidase e da indução da sintase do óxido nítrico indutível (iNOS), respetivamente. (Correale *et al.*, 2017).

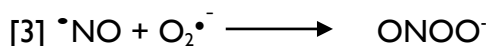
O óxido nítrico ($\bullet NO$) é um radical livre produzido por uma família de enzimas, as sintases do óxido nítrico (NOS). Em condições fisiológicas normais, o $\bullet NO$ apresenta propriedades antioxidantes, neurotransmissoras e imunorreguladoras muito importantes no SNC.

Nas células da glia e nos macrófagos ativados ocorre a indução da isoforma indutível da sintase do óxido nítrico (iNOS), a qual produz uma grande concentração de $\bullet NO$, durante longos períodos de tempo (Ortiz *et al.*, 2017). Além do mais, as células endoteliais da BHE, também, aumentam a produção de agentes vasodilatadores, incluindo o $\bullet NO$, para tentar colmatar a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral típica nos doentes com EM, o que acontece devido ao desenvolvimento de lesões à volta dos vasos sanguíneos, decorrente da ação dos processos inflamatórios (Costanza, 2019; Miljkovic e Spasojevic, 2013). O $\bullet NO$, em elevada concentração, tem sido implicado no desenvolvimento de stresse oxidativo, sobretudo pela sua conversão em outras espécies reativas de azoto (RNS) (Nunes, 2008).

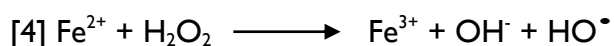
Em circunstâncias normais, o $O_2^{\bullet-}$ formado sofre dismutação espontânea ou catalisada pela superóxido dismutase (SOD), originando H_2O_2 (reação 1), sendo este, através da ação da catalase ou da glutatião peroxidase, convertido em H_2O (reação 2) (Mendes, 2009; Miljkovic e Spasojevic, 2013; Nunes, 2008).



No entanto, o $\bullet NO$ quando em elevada concentração, consegue competir eficazmente com a SOD, reagindo com o $O_2^{\bullet-}$, formando-se peroxinitrito ($ONOO^-$) (reação 3), espécie reativa oxidante e nitrante, nefasta para a célula (Nunes, 2008).



Adicionalmente, o H_2O_2 que escapa da degradação enzimática poderá reagir com íons metálicos, como o Fe^{2+} ou o Cu^+ , formando-se o radical hidroxilo ($\text{HO}\cdot$), extremamente reativo, capaz de oxidar diversas biomoléculas (reação 4) (Miljkovic e Spasojevic, 2013).



Este aumento da concentração de ROS e RNS conduz a uma situação de stresse nitroxidativo com desregulação de importantes vias de sinalização celular e/ou modificações estruturais e funcionais de diversas biomoléculas como lípidos, proteínas e ácidos nucleicos, o que tem um forte impacto na função celular (Mao e Reddy, 2010). Neste contexto, vários estudos têm reportado a presença de marcadores de stresse nitroxidativo em doentes com EM. Efetivamente, os doentes com EM apresentam, relativamente, a indivíduos saudáveis, um grande número de grupos carbonilo em proteínas plasmáticas, elevados níveis séricos de metabolitos do $\cdot\text{NO}$ (nitrato e nitrito) e níveis elevados de 3-nitrotirosina, um marcador bioquímico da formação de ONOO^- (Kostic *et al.*, 2013a).

As ROS/RNS em elevada concentração podem estar envolvidas na morte dos oligodendrócitos, na destruição da bainha de mielina e na degeneração axonal, desempenhando um papel importante na patogénese da EM.

2.2.1 O Stresse Nitroxidativo e a Disfunção Mitocondrial

Na EM, como aliás nas restantes doenças neurodegenerativas, é bastante evidente o contributo não só do stresse nitroxidativo mas, também, da disfunção mitocondrial na perda de funções neurológicas associada à degeneração axonal e neuronal (Kozin *et al.*, 2018).

Estudos *postmortem* têm revelado a existência de mitocôndrias disfuncionais nos neurónios de doentes com EM. Estas mitocôndrias exibiram alterações ao nível do DNA mitocondrial (mtDNA) e, nos doentes com a forma progressiva da doença, foi particularmente evidente o decréscimo de atividade dos complexos I e III, os quais são parcialmente codificados por mtDNA (Mao e Reddy, 2010). Estes resultados podem ser explicados por um aumento da concentração de ROS/RNS que ocorre na EM, tal como discutido acima, e pela capacidade que algumas destas espécies têm de modificar diversas biomoléculas, tais como, lípidos,

proteínas e mtDNA, bem como de inibir a cadeia transportadora de elétrons (CTE) em vários locais (Mao e Reddy, 2010; Mendes, 2009; Miljkovic e Spasojevic, 2013).

A mitocôndria é um organelo que se encontra presente no citoplasma de todas as células eucarióticas, e que, para além de produzir ATP (Mao e Reddy, 2010), possui outras importantes funções, nomeadamente, na manutenção da homeostase do cálcio intracelular, na sobrevivência e morte celular, entre outras (Ortiz *et al.*, 2016; Wu *et al.*, 2019).

A mitocôndria produz cerca de 95 % de todo o ATP consumido pela célula, através da fosforilação oxidativa (Ortiz, *et al.*, 2017). A CTE, localizada na membrana interna mitocondrial, é constituída por quatro complexos enzimáticos (C-I ao C-IV), que catalisam sucessivas reações de oxidação-redução, ao transferir elétrões de substratos como o NADH e o FADH₂ até ao seu aceitador final, o O₂, o qual, por sua vez, é convertido em H₂O. Este processo gera a energia necessária para os complexos I, III e IV ejetarem prótons da matriz mitocondrial para o espaço intermembranar, criando uma diferença de potencial eletroquímico, utilizado pelo complexo V (ATP sintase) na formação de ATP, a partir de ADP e fosfato inorgânico (Pi) (Figura 5) (Kozin *et al.*, 2018).

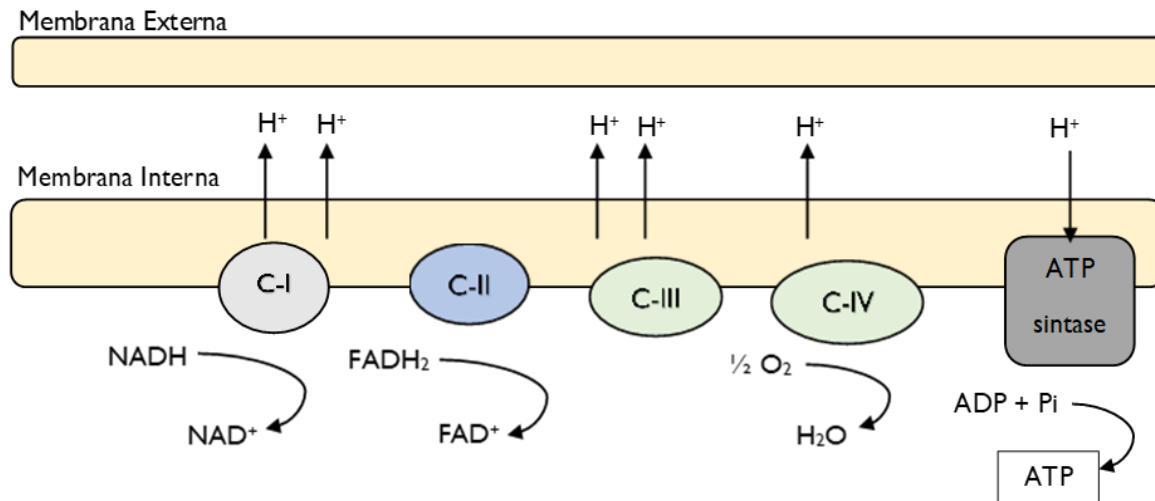


Figura 5 – Representação esquemática do mecanismo de fosforilação oxidativa que decorre na membrana interna da mitocôndria e que é responsável pela produção de ATP (Adaptado de Kozin *et al.*, 2018).

O número de mitocôndrias varia consoante a necessidade energética de cada célula. No corpo humano, os tecidos mais ricos em mitocôndrias são o coração e o cérebro, devido à sua elevada exigência energética (Ortiz *et al.*, 2016). Em particular, estima-se que o cérebro

seja responsável por consumir cerca de 20 % de todo o oxigênio do organismo (Wu *et al.*, 2019).

Em condições fisiológicas normais, cerca de 1 a 2 % do oxigênio consumido é reduzido a $O_2^{\bullet-}$, o qual, como já referido anteriormente, sofre dismutação espontânea ou catalisada pela SOD, originando H_2O_2 , sendo, portanto, a mitocôndria uma importante fonte de ROS, que em circunstâncias normais, funcionam como moléculas sinalizadoras, participando em inúmeras cascatas de sinalização. Uma inibição dos complexos da CTE resultará num aumento da produção de ROS pela mitocôndria (Mendes, 2009; Miljkovic e Spasojevic, 2013; Nunes, 2008).

O $\bullet NO$, quando em elevada concentração, pode, não só inibir o complexo IV e o complexo III da CTE, como, tal como já referido, poderá competir eficazmente com a SOD, reagindo com o $O_2^{\bullet-}$, levando à formação de $ONOO^-$ (reação 3).

O $ONOO^-$, por sua vez, pode inibir o complexo I e IV da cadeia respiratória mitocondrial, bem como a ATP sintase, comprometendo a síntese de ATP e levando a um aumento da produção de ROS mitocondrial. Além do mais, o $ONOO^-$ pode nitrar a SOD dependente de manganésio (MnSOD), localizada na mitocôndria, levando à sua inativação e, conseqüentemente, ao aumento da concentração de $O_2^{\bullet-}$, o qual ao reagir com o $\bullet NO$, leva à formação de mais $ONOO^-$, estabelecendo-se, assim, um ciclo vicioso com conseqüências catastróficas a nível cerebral (Miljkovic e Spasojevic, 2013; Nunes, 2008). Além da inibição dos complexos da CTE, o $ONOO^-$ pode também oxidar o mtDNA, o que pode conduzir à acumulação de mutações e deleções, comprometendo de forma grave e gradual a função mitocondrial. Adicionalmente, o $ONOO^-$ pode levar à morte celular por apoptose, devido à sua capacidade de induzir o poro de permeabilidade transitória mitocondrial, e conseqüente libertação de fatores apoptogénicos para o citosol (Nunes, 2008).

Muitos outros mecanismos subjacentes à potencial ação nefasta do $ONOO^-$, poderão ser ainda referidos, incluindo a oxidação do glutatião (GSH), um antioxidante extremamente relevante, inclusive no SNC (Ortiz *et al.*, 2016), iniciação da peroxidação lipídica e o aumento da permeabilidade da BHE (Nunes, 2008).

Pelo exposto neste capítulo, torna-se claro que uma situação de stresse nitroxidativo pode conduzir a disfunção mitocondrial, a qual, por sua vez, é responsável por um aumento da produção de ROS/RNS, gerando-se um ciclo vicioso, que poderá levar a disfunção e morte celular.

2.2.2 O Stresse Nitroxidativo e os Oligodendrócitos

É importante destacar que, no contexto do stresse nitroxidativo, há uma diferente suscetibilidade celular ao dano induzido por ROS e RNS.

Os oligodendrócitos são as células responsáveis pela síntese da bainha de mielina que envolve e protege os axónios, em conjunto com outras células gliais (Ma, 2016). Na EM, são as primeiras células a sofrerem os efeitos do stresse nitroxidativo, logo seguidas dos neurónios mielinizados. A sua elevada suscetibilidade ao dano induzido por ROS/RNS dever-se-á à sua baixa capacidade antioxidante e ao seu elevado conteúdo em ferro (Miljkovic e Spasojevic, 2013). Já os astrócitos e a microglia são as células mais resistentes ao dano nitroxidativo, o que parece ser devido à sua elevada capacidade antioxidante, possuindo, nomeadamente, elevadas concentrações de GSH e α -tocoferol (Nunes, 2008).

Os oligodendrócitos e a bainha de mielina constituem importantes reservatórios de ferro no cérebro pelo que, quando os oligodendrócitos morrem e/ou ocorre desmielinização, ocorre libertação de Fe^{2+} para o espaço extracelular, sendo este captado pela microglia e pelos macrófagos (Frieze *et al.*, 2014). No entanto, quando a microglia possui uma elevada quantidade de Fe^{2+} torna-se distrófica e pode mesmo fragmentar, levando a uma segunda onda de libertação de Fe^{2+} para o espaço extracelular (Lassmann *et al.*, 2012). No meio extracelular, o Fe^{2+} poderá ser responsável por um aumento da produção de radicais livres contribuindo para o stresse oxidativo (Bagnato *et al.*, 2011). A título de exemplo, e como já referido, o H_2O_2 pode, através de uma reação catalisada por Fe^{2+} , ser reduzido a HO^\bullet (reação 4), espécie extremamente reativa capaz de danificar lípidos, proteínas e o DNA.

As ROS em elevada concentração parecem, também, afetar a expressão de genes que codificam a mielina nos oligodendrócitos (Gruber *et al.*, 2015).

Com a degeneração e morte dos oligodendrócitos, decorrente da ação do stresse nitroxidativo, o processo de remielinização fica, obviamente comprometido (Miljkovic e Spasojevic, 2013). Além do mais, as ROS e RNS em conjunto com a ação do sistema imune, contribuem para a degradação da bainha de mielina, promovendo a desmielinização dos axónios. A sua constituição principalmente à base de lípidos insaturados e o seu elevado conteúdo em ferro, tornam a mielina um importante alvo de ROS/RNS, o que propicia a sua destruição por mecanismos de oxidação (Ortiz *et al.*, 2016).

Após desmielinização dos axónios, estes ficam expostos ao *stresse oxidativo*, despoletando-se uma cascata de eventos que leva à disfunção dos axónios, terminando com a morte neuronal (Miljkovic e Spasojevic, 2013).

2.3 Importância da Bainha de Mielina na Transmissão dos Impulsos Nervosos

A transmissão de impulsos nervosos, que permite a comunicação entre neurónios, é um processo rápido e que requer energia (Mendes, 2009). Num neurónio saudável, os impulsos nervosos são gerados apenas nos Nódulos de Ranvier, que são pequenos segmentos desmielinizados, localizados entre as bainhas de mielina. Isto permite a ocorrência de uma condução rápida e de forma saltatória dos potenciais de ação (PA) (Figura 6) (Levin *et al.*, 2014).

Além de aumentar a velocidade de propagação do impulso, a existência de mielina nos axónios permite à célula poupar energia. A bomba de Na^+/K^+ - ATPase, que é responsável por repor o gradiente iónico na membrana após a passagem dos PA, utiliza praticamente metade da energia gerada no cérebro para o desempenho das suas funções (Wu *et al.*, 2019). Normalmente, esta ATPase existe apenas nos Nódulos de Ranvier, o que reduz consideravelmente a sua quantidade e a energia dispensada para as suas funções, uma vez que nos locais mielinizados não há necessidade de repor o gradiente eletroquímico (Kozin *et al.*, 2018).

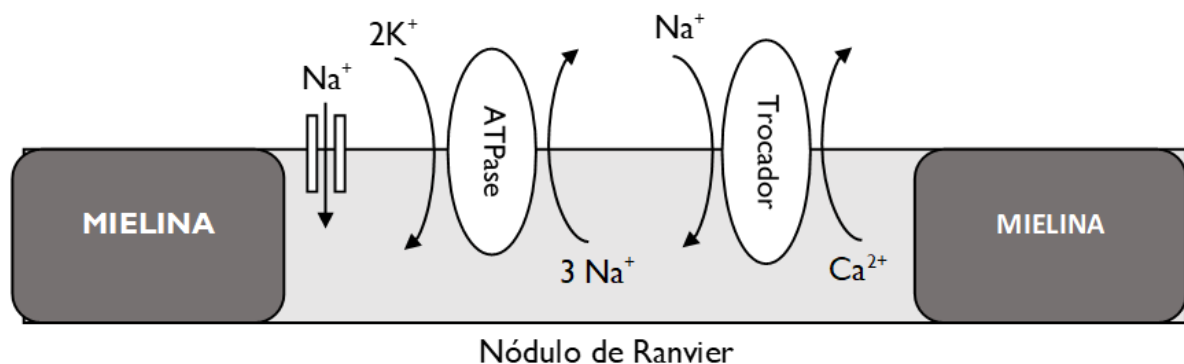


Figura 6 – Esquemática da disposição dos canais iónicos num axónio mielinizado. Na transmissão nervosa há influxo de Na^+ para o axoplasma que induz a despolarização. Após a passagem do PA, há repolarização com recurso à Na^+/K^+ - ATPase, que repõe o Na^+ trocando-o pelo K^+ e mantém o potencial de repouso.

Pelo exposto acima, é evidente que a desmielinização de axónios vai comprometer a comunicação eficaz entre os neurónios, pelo decréscimo da velocidade de transmissão dos PA. A ausência de mielina vai também aumentar a necessidade energética celular numa tentativa de se manter a neurotransmissão (Campbell e Mahad, 2018), o que será discutido no capítulo seguinte.

2.4 Disfunção Mitocondrial e Défice Energético: Desenvolvimento de Mecanismos Compensatórios

Quando por algum motivo, há alteração no funcionamento das mitocôndrias, as células neuronais são largamente afetadas, uma vez que são altamente dependentes do ATP produzido nestes organelos (Mao e Reddy, 2010; Wu *et al.*, 2019).

Como referido anteriormente, na EM a mitocôndria encontra-se particularmente afetada devido aos efeitos nefastos, provocados, nomeadamente, por radicais livres e outras espécies oxidantes, que afetam o seu normal funcionamento. As mitocôndrias disfuncionais vão perdendo gradualmente a sua capacidade de cobrir as necessidades energéticas inerentes à neurotransmissão, devido à diminuição de produção de ATP (Levin *et al.*, 2014).

Consequentemente, ocorre uma falha energética que vai afetar sobretudo a capacidade de manter a homeostase iónica nos neurónios (Kozin *et al.*, 2018). Face a isto, são desenvolvidos mecanismos compensatórios, como a redistribuição de canais iónicos que, apesar de representar solução eficaz a curto prazo, progressivamente vai contribuir para a disfunção e morte neuronal (Correale *et al.*, 2017; Kantarci, 2019).

2.4.1 Redistribuição de canais iónicos

Após a destruição da bainha de mielina, ocorre uma redistribuição dos canais de Na⁺ dependentes de voltagem, os quais se difundem a partir dos Nódulos de Ranvier ao longo do axónio. Assim, ocorre um aumento da bomba de Na⁺/K⁺ - ATPase ao longo do axónio desmielinizado, de modo a garantir a despolarização e repolarização da membrana e a normal passagem dos PA (Levin *et al.*, 2014; Ortiz *et al.*, 2016), o que, dado o seu funcionamento ser altamente dependente de ATP, irá aumentar as exigências energéticas (Levin *et al.*, 2014).

No entanto, devido à disfunção mitocondrial, a produção de ATP está diminuída e por esse motivo as mitocôndrias não conseguem suprir as necessidades energéticas das células, o

que vai afetar particularmente a funcionalidade da Na^+/K^+ - ATPase (Kozin *et al.*, 2018; Levin *et al.*, 2014).

A falha da Na^+/K^+ - ATPase, resulta num grande aumento de Na^+ no axoplasma, que gera um desequilíbrio no potencial de membrana, e afeta diretamente a transmissão nervosa (Correale *et al.*, 2017). Quando a acumulação de Na^+ intracelular ultrapassa um determinado limite (20 mM), ocorre uma reversão do trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ de forma a contrariar esta situação. Deste modo, este trocador, em vez de retirar Ca^{2+} do interior da célula e de promover o influxo de Na^+ , vai fazer o contrário, o que provoca a acumulação de cálcio intracelular (Figura 7) (Barcelos *et al.*, 2019).

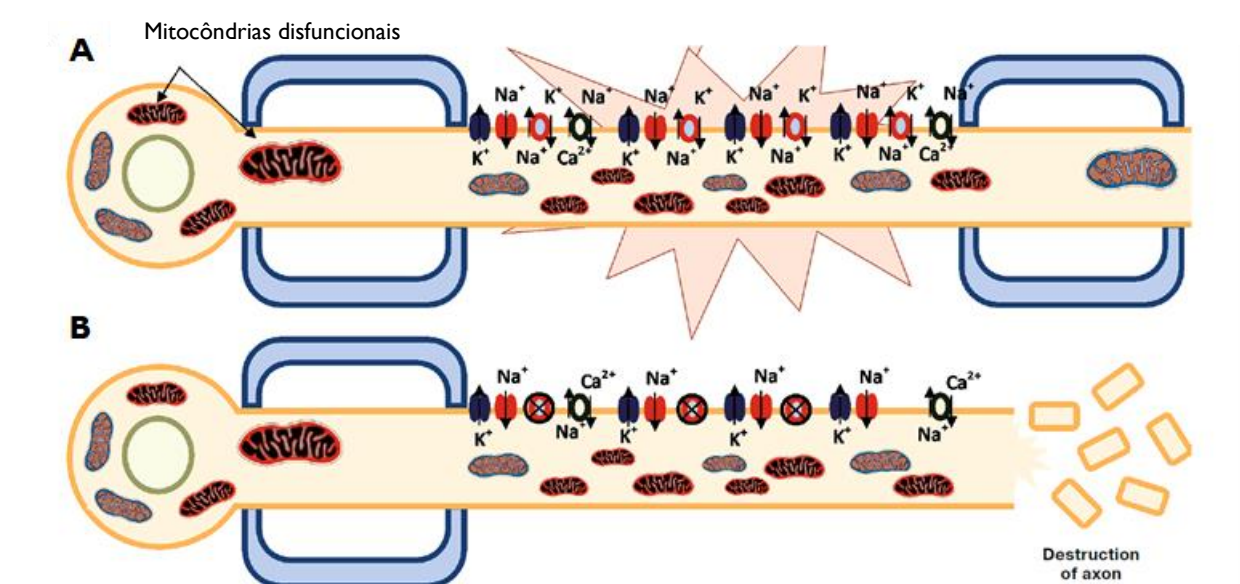


Figura 7 – A desmielinização dos axónios provoca redistribuição de canais Na^+ e da bomba de Na^+/K^+ - ATPase ao longo de todo o axónio, o que aumenta a exigência energética de ATP (A). Devido à disfunção mitocondrial, a bomba de Na^+/K^+ - ATPase perde a funcionalidade, há um intenso influxo de Na^+ e ocorre inversão de funções do trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, com aumento de Ca^{2+} intracelular, que vai levar à destruição dos axónios (B), como explanado no capítulo seguinte (Adaptado de Kozin *et al.*, 2018).

2.5 Excitotoxicidade e Influxo de Cálcio

A fisiopatologia da EM é complexa e envolve uma série de eventos que decorrem no SNC. Além da neuroinflamação, disfunção mitocondrial e stresse oxidativo, a excitotoxicidade possui também um papel importante na neurodegeneração (Stojanovic *et al.*, 2014).

O glutamato é um dos principais neurotransmissores excitatórios do SNC desempenhando um papel crucial na comunicação entre neurónios, astrócitos, oligodendrócitos e microglia (Pinto e Resende, 2014; Stojanovic *et al.*, 2014). O glutamato é armazenado no terminal pré-sináptico em vesículas, sendo, após um estímulo apropriado, libertado na fenda sináptica, ligando-se posteriormente aos seus recetores específicos na célula pós-sináptica, ativando-os. Estes recetores podem ser metabotrópicos ou ionotrópicos. Estes últimos incluem os recetores AMPA (amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato) e cainato, permeáveis fundamentalmente ao Na^+ , e os recetores NMDA (N-metil-D-aspartato), permeáveis principalmente ao Ca^{2+} . A concentração de glutamato na fenda sináptica é devidamente controlada através de um transportador, o transportador de aminoácidos excitatórios (EAAT) existente maioritariamente nos astrócitos circundantes, que remove o glutamato, protegendo o cérebro da sua potencial toxicidade (Danbolt, 2001). Um aumento da concentração de glutamato na fenda sináptica, resulta numa estimulação excessiva dos seus recetores, em especial os NMDA, no neurónio pós-sináptico, podendo levar a dano neuronal. Este fenómeno designa-se de excitotoxicidade (Figura 8) (Kostic *et al.*, 2013b).

Neste contexto, um estudo conduzido por Sarchielli e colegas, identificou um aumento dos níveis de glutamato no LCR dos doentes com EMRR, especialmente nas fases de surtos, em comparação com indivíduos sem evidência de doença ativa. Estes resultados sugerem que de facto este neurotransmissor está envolvido nos processos de neurodegeneração na EM.

O aumento da concentração extracelular de glutamato na EM tem sido atribuído, essencialmente, a um aumento da libertação de glutamato, a uma disfunção do EAAT com o conseqüente comprometimento do *reuptake* de glutamato e a uma função alterada de enzimas que participam no metabolismo do glutamato (Rajda *et al.*, 2017).

Uma excessiva e/ou persistente ativação dos recetores NMDA resulta num grande influxo de Ca^{2+} , o qual chega a atingir concentrações intracelulares muito elevadas. Além disto, a inversão de funções do trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, atrás referida, também contribui para a acumulação de cálcio na célula (Campbell e Mahad, 2018; Rajda *et al.*, 2017).

O excesso de cálcio na célula é tóxico e vai ativar diversos mecanismos que estão associados à degeneração e morte neuronal. De entre as ações mediadas pelo cálcio, destacam-se a ativação de cascatas apoptóticas despoletadas pela ativação de endonucleases e proteases, tais como caspases e calpaínas. A ativação de algumas proteases intra-axonais resulta na degradação de proteínas do citoesqueleto dos axónios e na alteração dos microtúbulos e neurofilamentos. O Ca^{2+} promove também a ativação da NOS, conduzindo à

formação de mais $\bullet\text{NO}$ o qual, como descrito anteriormente, pode levar à produção de mais espécies reativas, nomeadamente, de ONOO^- que contribuem para o stresse oxidativo (Correale *et al.*, 2019; Stojanovic *et al.*, 2014). Adicionalmente, o cálcio acumula-se na mitocôndria, levando, não só a um aumento da produção de superóxido, como, também, de $\bullet\text{NO}$, devido à ativação da NOS mitocondrial (mtNOS), resultando em disfunção mitocondrial.

Em suma, a excitotoxicidade desencadeada por um aumento da concentração de glutamato na fenda sináptica, poderá contribuir de forma importante para a degeneração e morte neuronal.

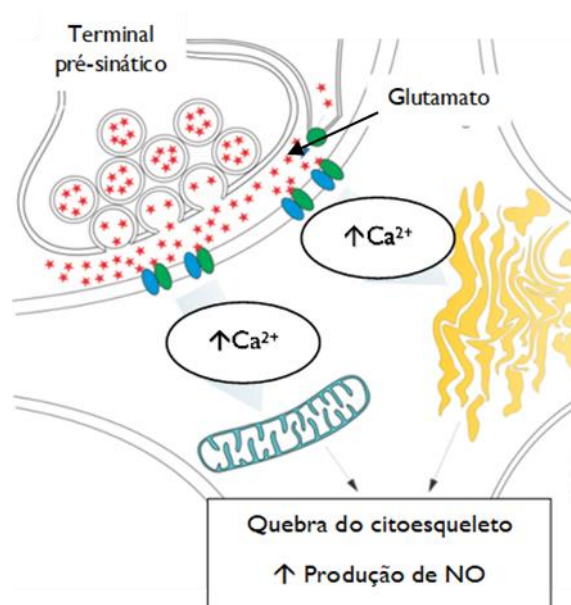


Figura 8 – Fenómenos como a excessiva libertação de glutamato e a disfunção do EAAT, estão implicados no aumento da concentração de glutamato na fenda sináptica e sobreestimulação de recetores NMDA. Isto leva ao aumento do influxo de Ca^{2+} nos neurónios, o qual em excesso tem efeitos neurotóxicos (Adaptada de Pinto e Resende, 2014).

3. Desafios no Tratamento da Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla é uma doença sem cura, pelo que os esquemas terapêuticos utilizados apenas procuram melhorar a sintomatologia, controlar os surtos e minimizar as lesões cerebrais (Direção Geral da Saúde, 2012). Vários ensaios clínicos permitiram concluir ser vantajoso utilizar um medicamento com ação imunomoduladora associado a um medicamento com proteção contra a neurodegeneração (Cohen, 2009).

A terapêutica é personalizada e baseia-se no conhecimento do estado fisiológico do doente, considerando as suas comorbilidades e o estado de progressão da doença. Para a escolha dos fármacos é avaliada a razão custo/eficácia, de modo a que seja selecionado um medicamento seguro, eficaz e bem tolerado pelo doente. Face aos custos elevados inerentes a estes medicamentos e ao rácio benefício/risco, é necessário manter uma monitorização farmacoterapêutica constante, de modo a avaliar a adesão e a evolução do estado clínico dos doentes (Infarmed, 2017).

Existem dois tipos de esquemas terapêuticos que podem ser utilizados, consoante o estado da doença aquando do diagnóstico:

1. Escalonamento

Esta opção é utilizada em doentes com a doença moderadamente ativa. A terapêutica inicia-se com recurso a fármacos de primeira linha, como o Interferão β ou Acetato de Glatirâmero, até que se verifique que o doente já não responde aos tratamentos. A partir deste momento, inicia-se a utilização de fármacos cada vez mais eficazes, mas que em contrapartida, apresentam menor segurança e mais efeitos secundários. O escalonamento implica monitorização da resposta do doente, de forma a evitar que haja progressão da doença.

2. Indução

O esquema terapêutico por indução é utilizado nos casos mais graves, relacionados com surtos agressivos e rápida progressão da EM. De forma a reverter estas situações são usados logo desde o início os fármacos de segunda linha, como é o caso do Natalizumab, uma vez que, neste caso, os benefícios para o doente vão ser superiores ao risco (Gajofatto e Benedetti, 2015).

3.1 Opções terapêuticas

O primeiro medicamento aprovado para a EM, tanto pela FDA como pela EMA foi o Interferão- β , um imunomodulador, cujo mecanismo de ação passa pela redução da apresentação antigénica e da proliferação de células T.

Atualmente, com o crescente conhecimento da patogénese desta doença, têm surgido cada vez mais medicamentos com o objetivo de reduzir a inflamação e proteger contra a neurodegeneração (Chisari *et.al.*, 2019).

Na Tabela 2 encontram-se descritos alguns medicamentos atualmente disponíveis e utilizados no tratamento da EM.

Tabela 2 – Identificação de fármacos utilizados no tratamento da EM e elucidação do seu respetivo mecanismo de ação. Esta tabela foi construída com recurso à consulta dos respetivos RCM, no *website* do INFARMED, I.P e da Agência Europeia do Medicamento.

	Fármaco	Mecanismo de Ação
Fármacos de 1ª linha	Interferão β -1A e β -1B	Regulação de genes e fatores de transcrição com ação imunomoduladora e anti-inflamatória.
	Acetato de Glatirâmero	Induz a secreção de citocinas anti-inflamatórias a partir de células do sistema imune.
	Teriflunomida	Inibe a enzima mitocondrial dihidroorotato desidrogenase, e conseqüentemente a síntese da pirimidina, implicada na rápida proliferação de linfócitos T e B.
	Fumarato de Dimetilo	Participa na ativação da transcrição do fator nuclear tipo-2 (Nrf-2), que regula a expressão de genes antioxidantes.
Fármacos de 2ª linha	Fingolimod	Atua como análogo da esfingosina-1-fosfato, reduzindo a libertação de linfócitos a partir dos nódulos linfáticos.
	Natalizumab	Bloqueia a ligação da cadeia α 4 da integrina α 4 β 1 às VCAM-1, o que previne a migração das células do sistema imune para o SNC e a disfunção da BHE.
	Alemtuzumab	Liga-se ao CD52 (antígeno de superfície celular), que é amplamente expresso nos linfócitos B e T, induzindo a sua citólise.
	Ocreolizumab	Liga-se ao antígeno de superfície CD20 presente nos linfócitos B, induzindo fagocitose, citotoxicidade e apoptose de linfócitos B.
	Cladribina	Induz a morte de linfócitos T e B com elevada atividade da desoxicitidina cinase, por interferir com o metabolismo do DNA e provocar apoptose.

4. Conclusão

A Esclerose Múltipla é uma doença que tem sido alvo de intensa investigação, com o objetivo de clarificar a sua patogénese para que possam ser descobertos novos medicamentos cada vez mais eficazes. Esta é uma doença que envolve o esforço de vários profissionais de saúde, desde neurologistas, fisioterapeutas, enfermeiros e farmacêuticos, com o objetivo de continuar a promover a melhor qualidade de vida possível ao doente, face à sua condição.

O conhecimento que temos até agora, indica uma enorme heterogeneidade de mecanismos, que estão todos interligados e provocam a instalação de um ciclo vicioso de destruição no SNC.

A ativação de linfócitos T à periferia parece estar na origem da doença e a sua migração para o SNC promove a neuroinflamação, que está diretamente ligada à destruição das bainhas de mielina, comprometendo assim a normal transmissão de potenciais de ação. As citocinas pró-inflamatórias libertadas pelos linfócitos, além de promoverem a manutenção de um estado inflamatório, estimulam a produção de ROS e RNS, nomeadamente através da ativação da microglia e astrócitos, levando a stresse nitroxidativo e disfunção mitocondrial com comprometimento da síntese de ATP.

Um défice de ATP a nível cerebral tem implicações graves, uma vez que este órgão é altamente dependente de energia, pelo que a preservação da mitocôndria é um meio muito importante para contrariar a neurodegeneração.

Com o comprometimento da função da bomba Na^+/K^+ ATPase devido à depleção de ATP, e também, devido à desmielinização dos axónios, desenvolvem-se mecanismos compensatórios que procuram manter a neurotransmissão. No entanto, estes mecanismos acabam por levar a um grande aumento da concentração de cálcio intracelular, o qual ao ativar uma série de enzimas como proteases, fosfolipases, endonucleases e a NOS, vai despoletar uma série de eventos que culminam na degeneração e morte neuronal.

Face à gravidade da doença e diversidade de mecanismos patológicos, a terapêutica é planeada e personalizada para cada doente, de modo a que sejam escolhidos os fármacos mais eficazes e mais toleráveis, com o objetivo de se obterem resultados clínicos satisfatórios.

Só com o conhecimento claro de todos os mecanismos envolvidos na patogénese, é possível continuar a desenvolver medicamentos e terapêuticas capazes de preservar as funções neurológicas dos doentes, durante o maior tempo possível. Apesar de ainda restarem algumas

dúvidas, deve ser enaltecida toda a investigação feita até agora e que permitiu o conhecimento de uma das doenças mais incapacitantes em jovens adultos.

5. Referências Bibliográficas

AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO – **Resumo das Características do Medicamento: Ocrevus**. 2018. [Acedido a: 28 de agosto de 2019]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_pt.pdf

AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO – **Resumo das Características do Medicamento: Lemtrada**. 2018. [Acedido a: 27 de agosto de 2019]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_pt.pdf

AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO – **Resumo das Características do Medicamento: Tecfidera**. 2018. [Acedido a: 27 de agosto de 2019]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_pt.pdf

AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO – **Resumo das Características do Medicamento: Aubagio**. 2018. [Acedido a: 27 de agosto de 2019]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_pt.pdf

BAECHER-ALLAN, C., KASKOW, B. J., WEINER, H. L. – **Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy**. *Neuron*. 97, 4 (2018), 742-768.

BAGNATO, F., HAMETNER, S., YAO, B., GELDEREN, P., MERKLE, H., CANTOR, F. K., LASSMANN, H., DUYN, J. H. – **Tracking iron in multiple sclerosis: a combined imaging and histopathological study at 7 Tesla**. *Brain*. 134 (2011), 3609–3615.

BARCELOS, I. P., TROXELL, R. M., GRAVES, J. S. – **Mitochondrial Dysfunction and Multiple Sclerosis**. *Biology (Basel)*. 8, 37 (2019), 1-17.

CAMPBELL, G., MAHAD, D. – **Neurodegeneration in Progressive Multiple Sclerosis**. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 8,10 (2018), a028985.

CASCAIS, M. J. M. – **Lipoproteínas e Inflamação na Esclerose Múltipla**. Lisboa: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, 2010. Tese de Doutoramento.

CHISARI, C. G., TOSCANO, S., D'AMICO, E., FERMO, S., ZANGHI, A. ARENA, S., ZAPPIA, M., PATTI, F. – **An update on the safety of treating relapsing-remitting multiple sclerosis.** Expert Opinion on Drug Safety. (2019), 1-24.

ÇINAR, B. Pı., & YORGUN, Y. G. – **What We Learned from The History of Multiple Sclerosis Measurement: Expanded Disability Status Scale.** Arch Neuropsychiatry. 55, 1 (2018), 69–75.

COHEN, J. A. – **The future of multiple sclerosis treatment.** Journal of the Neurological Sciences. 277, 51 (2009), 55-61.

CORREALE, J., GAITÁN, M. I., YSRRAELIT, M. C., FIOL, M. P. – **Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment.** Brain. 140, 3 (2017), 527–546.

CORREALE, J., MARRODAN, M., YSRRAELIT, M. C. – **Mechanisms of Neurodegeneration and Axonal Dysfunction in Progressive Multiple Sclerosis.** Biomedicines. 7, 14 (2019), 1-23.

COSTANZA, M. – **Type 2 Inflammatory Responses in Autoimmune Demyelination of the Central Nervous System: Recent Advances.** Hindawi Journal of Immunology Research. (2019), 1-10.

DANBOLT, N. C. – **Glutamate uptake.** Progress in Neurobiology. 65, 1 (2001), 1–105.

DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE – **Norma n° 005/2012: Terapêutica Modificadora da Esclerose Múltipla em Idade Pediátrica e no Adulto.** 2012. [Acedido a 23 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0052012-de-04122012-png.aspx>

FERRET-SENA, V., CAPELA, C., & SENA, A. – **Metabolic Dysfunction and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR) in Multiple Sclerosis.** Int. J. Mol. Sci. 19, 1639 (2018), 1-25.

FRIESE, M. A., SCHATTLING, B., FUGGER, L. – **Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis.** Nat. Rev. Neurol. 10, 4 (2014), 225–238.

FROHMAN, E. M., RACKE, M. K., RAINE, C. S. – **Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis.** N. Engl. J. Med. 354, 9 (2006), 942–955.

- GAJOFATTO, A., BENEDETTI, M. D. – **Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop?**. World J Clin Cases. 3, 7 (2015), 545-555
- GALETTA, K. M. BHATTACHARYYA, S. – **Multiple Sclerosis and Autoimmune Neurology of the Central Nervous System**. Medical Clinics of NA. 103, 2 (2018), 325-336.
- GARG, N., SMITH, T. W. – **An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis**. Brain and Behavior. 5, 9 (2015), 1-13.
- GHANAATIAN, N., LASHGARI, N., ABDOLGHAFFARI, A. H., RAJAEI, S. M., PANAHI, Y., BARRETO, G. E., BUTLER, A. E., SAHEBKAR, A. – **Curcumin as a therapeutic candidate for multiple sclerosis: Molecular mechanisms and targets**. J Cell Physiol. 234, 8 (2018), 12237-12248.
- GRUBER, R. C., LARocca, D., MINCHENBERG, S. B., CHRISTOPHI, G. P., HUDSON, C. A., RAY, A. K., SHAFIT-ZAGARDO, B., MASSA, P. T. – **The control of reactive oxygen species production by SHP-1 in oligodendrocytes**. Glia. 63, 10 (2015), 1753–1771.
- INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento: Copaxone**. 2019. [Acedido a: 27 de agosto de 2019]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=37219&tipo_doc=rcm
- INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento: Leustatin**. 2018. [Acedido a: 28 de agosto de 2019]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4995&tipo_doc=rcm
- INFARMED, I.P. – **Utilização de fármacos para o tratamento da esclerose múltipla**. Orientações Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Nº4 março/2017.
- INGLESE, M. – **Multiple sclerosis: new insights and trends**. AJNR Am. J. Neuroradiol. 27 (2006), 954–957.
- KANTARCI, O. H. – **Phases and Phenotypes of Multiple Sclerosis**. Continuum (Minneapolis, Minn.). 25, 3 (2019), 636–654.
- KOSTIC, M. S., RAJKOVIC, J. S., FLORANOVIC, M. S. P., DIMOV, I. D., PAVLOVIC, D. D. (2013a) – **Multiple Sclerosis and Oxidative Stress - A Clinical Perspective**. Neurochemical Journal. 7, 1 (2013), 76–86.

- KOSTIC, M., ZIVKOVIC, N., STOJANOVIC, I. (2013b) – **Multiple Sclerosis and glutamate excitotoxicity**. *Rev. Neurosci.* 24, 1 (2013), 71–88.
- KOZIN, M. S., KULAKOVA, O. G., FAVOROVA, O. O. – **Involvement of Mitochondria in Neurodegeneration in Multiple Sclerosis**. *Biokhimiya.* 83, 7 (2018), 1002-1021.
- LASSMANN, H. – **Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis**. *Front. Immunol.* 9, 3116 (2019), 1-14.
- LASSMANN, H., HORSSSEN, J., MAHAD, D. – **Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis**. *Nat. Rev. Neurol.* 8, 11 (2012), 647–656.
- LAZIBAT, I., RUBINIĆ-MAJDAK, M., ŽUPANIĆ, S. – **Multiple Sclerosis: New Aspects of Immunopathogenesis**. *Acta Clin Croat.* 57, 2 (2018), 352–361.
- LEVIN, M. C., DOUGLAS, J. N., MEYERS, L., LEE, S., SHIN, Y., GARDNER, L. A. – **Neurodegeneration in multiple sclerosis involves multiple pathogenic mechanisms**. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease.* 4 (2014), 49–63.
- MA, M. E. – **Elucidating the Molecular Basis of Multiple Sclerosis and Understanding the Disease Pathophysiology**. *Eiman, Immunome Research.* 12, 3 (2016), 1-12.
- MAO, P., & REDDY, H. – **Is Multiple Sclerosis a Mitochondrial Disease?**. *Biochim Biophys Acta.* 1802, 1 (2010), 66–79.
- MENDES, C.E.F. – **Avaliação da atividade enzimática da cadeia respiratória mitocondrial na esclerose múltipla**. Coimbra: FCTUC. Tese de Mestrado. 2009.
- MILJKOVIC, D., SPASOJEVIC, I. – **Multiple Sclerosis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities**. *Antioxidants & Redox Signaling.* 19, 18 (2013), 2286–2334.
- MINAGAR, A., ALEXANDER, J. S. – **Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis**. *Multiple Sclerosis.* 9, 6 (2003), 540-549.
- MULTIPLE SCLEROSIS TRUST. – **Prevalence and incidence of multiple sclerosis**. 2018. [Acedido a 13 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.mstrust.org.uk/a-z/prevalence-and-incidence-multiple-sclerosis>
- NUNES, C. M. S. – **Novas vias de morte celular com implicações na doença de Parkinson envolvendo o óxido nítrico e o metabolismo da dopamina**. Coimbra:

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Tese de Doutoramento. 2008.

ORTIZ, G. G. MOISÉS, F. P. P., MIRELES-RAMÍREZ, M., FLORES-ALVARADO, L. J., GONZÁLEZ-USIGLI, H., SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, V. J., SÁNCHEZ-LÓPEZ, A., SÁNCHEZ-ROMERO, L., DÍAZ-BARBA, E. I., SANTOSCOY-GUTIÉRREZ, J. F., RIVERO-MORAGREGA, P. – **Oxidative Stress: Love and Hate History in Central Nervous System**. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. (2017), 1876-1623.

ORTIZ, G.G., PACHECO-MOISÉS, F. P., TORRES-SÁNCHEZ, E. D., SORTO-GÓMEZ, T. E., MIRELES-RAMÍREZ, M., LEÓN-GIL, A., GONZÁLEZ-USIGLI, H., FLORES-ALVARADO, L. J., GONZÁLEZ-RENOVATO, E. D., SÁNCHEZ-LÓPEZ, A. L., CID-HERNÁNDEZ, M., VELÁZQUEZ-BRIZUELA, I. E. – **Multiple Sclerosis and Its Relationship with Oxidative Stress, Glutathione Redox System, ATPase System, and Membrane Fluidity**. *Trending Topics in Multiple Sclerosis*. 5 (2016), 150-166.

PAIVA, F. G. A. – **Esclerose Múltipla: Uma Doença Primariamente Inflamatória ou Neurodegenerativa?**. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2012. Dissertação de Mestrado.

PINTO, M. C. X., RESENDE, R.R. – **Excitotoxicidade e Doenças Neurológicas**. *Nanocell News*. 2, 4 (2014).

RACKE, M. K. – **Immunopathogenesis of multiple sclerosis**. *Ann Indian Acad Neurol*. 12, 4 (2009), 215–220.

RAJDA, C., PUKOLI, D., BENDE, Z., MAJLÁTH, Z., VÉCSEI, L. – **Excitotoxins, Mitochondrial and Redox Disturbances in Multiple Sclerosis**. *Int. J. Mol. Sci*. 18, 353 (2017), 1-28.

SARCHIELLI, P., GRECO, L., FLORIDI, A., FLORIDI, A., GALLAI, V. – **Excitatory amino acids and multiple sclerosis: evidence from cerebrospinal fluid**. *Arch Neurol*. 60, 8 (2003), 1082–1088.

SCHAEFFER, J., COSSETTI, C., MALLUCCI, G., PLUCHINO, S. – **Multiple Sclerosis**. *Biological Basis of Neurological and Psychiatric Disorders*. 30 (2015), 497-520.

STOJANOVIC, I. R., KOSTIC, M., LJUBISAVLJEVIC, S. – **The role of glutamate and its receptors in multiple sclerosis**. *J Neural Transm*. 121, 8 (2014), 945-955.

THOMPSON, A. J., BARANZINI, S. E., GEURTS, J., HEMMER, B., CICCARELLI, O. –

Multiple sclerosis. Lancet. 391, 10130 (2018), 1622–1636.

VOET, S., PRINZ, M., & LOO, G. – **Microglia in Central Nervous System Inflammation and Multiple Sclerosis Pathology.** Trends in Molecular Medicine. 25, 2 (2019), 112-123.

WU, Y., CHEN, M., JIANG, J. – **Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and drug targets via apoptotic signaling.** Mitochondrion. 49 (2019), 35-45.

Anexos

Anexo I – Preenchimento das tabelas presentes no Caderno do Estagiário do CHUC.

Avaliação da Preparação em Radiofarmácia

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Componentes	Lote	Técnica de controlo	Conservação e Validade
Tecnécio metaestável (^{99m}Tc)	Dose: 30 mCi Frequência: Toma única Via: Intravenosa	1. Cintigrafia das glândulas salivares. 2. Cintigrafia da tireóide.	^{99m}Tc em solução de NaCl 0,9 %, formando o sal <u>pertecnato</u> de sódio.	9596	Cromatografia em camada fina, características FQ, concentração de	PV: 28/01/2019 Conservar à temperatura ambiente

3. Questões Práticas da Distribuição

Responda de forma sucinta e direta a cada uma das questões.

Grupo Farmacoterapêutico	Novos inibidores da aromatase
Quantos medicamentos fazem parte deste grupo no teu hospital? Cita alguns princípios ativos.	Três. Anastrozol, Exemestano, Letrozol.
Qual a principal indicação para que é usado no teu hospital?	Tratamento do cancro da mama pós-menopausa, refratário a antiestrogénios.
Alguns dos medicamentos do grupo estão sujeitos a medidas de maior controlo ou restrição? Quais? E o que propõe essa medida?	NA
Quais os medicamentos mais usados do grupo?	Anastrozol e Exemestano
Para esse medicamento mais usado, para quem é que maioritariamente é dispensado?	Mulheres pós-menopáusicas com carcinoma mamário
Relativamente a esse medicamento sabes qual o principal efeito adverso? E interação major? Durante o estágio observas-te alguma?	Afrontamentos. Tamoxifeno. Observei queixas relativas ao efeito adverso.
Qual a alternativa a esse medicamento?	Algum dentro do mesmo grupo.
Outras observações	Tratamento para ser efetuado num longo período de tempo (cerca de 7 anos)

Anexo 2 – Caixa de Preparação Individualizada da Medicação.



Anexo 3 – Autorização de utilização de imagem de RMN"

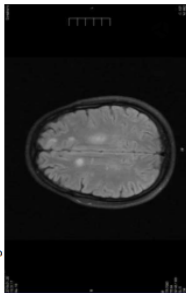
Pedido de utilização de imagem Caixa de entrada x

Ana Catarina <acatarinavi@para.isabelcampelo >

Boa tarde Dr^a Isabel Campelo,

Sou a Catarina, realizei estágio consigo no mês de fevereiro no CHUC. Espero que esteja tudo bem consigo. Envio-lhe este e-mail para questionar se poderei utilizar a imagem da RMN da doente de Esclerose Múltipla, sobre a qual fiz um caso clínico. Seria para utilizar no âmbito da realização da minha monografia ("Neurodegeneração em Esclerose Múltipla") para ilustrar o subcapítulo sobre o diagnóstico.

A imagem é esta:



Desde já agradeço a sua atenção e aguardo resposta. Com os meus melhores cumprimentos,

Ana Catarina Dinis

Isabel Campelo
para eu >

Bom dia Catarina!

Desde que não apareça qq identificação da doente, estás perfeitamente à vontade!!!

Bom trabalho e boa férias!!!

bjnh

...

< > 📄

☆

19/08/2019, 19:16

< > ☆

20/08/2019, 09:08