



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Eduarda Cristina Queirós Ribeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Esclerose Múltipla: mecanismos moleculares, da patologia aos alvos terapêuticos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Ana Vinagre Marques da Silva, da Dra. Ana Maria Ramos Neves e da Professora Doutora Maria Celeste Fernandes Lopes apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2019



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Eduarda Cristina Queirós Ribeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Esclerose Múltipla: mecanismos moleculares, da patologia aos alvos terapêuticos” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Ana Vinagre Marques da Silva, da Dra. Ana Maria Ramos Neves e da Professora Doutora Maria Celeste Fernandes Lopes e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho de 2019

Eu, Eduarda Cristina Queirós Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014181701, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágios e Monografia intitulada “Esclerose múltipla: mecanismos moleculares, da patologia aos alvos terapêuticos.” 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, esta referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de julho de 2019.

Eduarda Cristina Queirós Ribeiro

(Eduarda Cristina Queirós Ribeiro)

*“To develop a complete mind:*

*Study the science of art;*

*Study the art of science;*

*Learn how to see.*

*Realize that everything*

*Connects to everything else.”*

**Leonardo Da Vinci**

## **Agradecimentos**

A toda a equipa dos **Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto**, pelos ensinamentos e conhecimentos transmitidos, ao longo do meu estágio, e em especial à **Dra. Ana Vinagre** por toda a sua disponibilidade e compreensão.

À equipa da **Farmácia Positiva**, pelos conhecimentos e conselhos que me transmitiram, colocando-me “à vontade” desde o início, tornando mais fácil a minha integração. Agradeço, de igual forma, à **Dra. Ana Neves** pela orientação prestada e pela possibilidade de realizar o meu estágio nesta farmácia.

À **Professora Doutora Maria Celeste Fernandes Lopes**, por todos os conselhos, pela orientação, paciência e disponibilidade na elaboração da monografia. Um enorme e sincero obrigada!

Aos **meus pais**, pois sem eles não seria possível realizar este sonho. Por todos os sacrifícios, conselhos, apoio e dedicação ao longo destes longos 5 anos de trabalho, esforço e luta!

Ao **meu irmão**, por todo o apoio, ajuda e compreensão.

À minha cunhada, **Eduarda Barata**, por me compreender, sempre, nos momentos mais difíceis e por se mostrar disponível a ajudar sempre que necessário.

Aos **meus amigos**, especialmente ao **Patrick Pereira**, pelo apoio, compreensão e amizade que desde sempre demonstrou, mostrando-me que era capaz de ultrapassar todos os obstáculos que me surgiam pelo caminho.

Ao “**Mento**”, **Ana Pinheiro**, por sempre acreditar em mim, mostrando-me que era capaz de me superar, por todos os conselhos, apoio, noitadas e gargalhadas que me proporcionou ao longo desta caminhada. Obrigada!

À minha irmã de coração, **Bárbara Magalhães**, pela amizade incondicional, pela ajuda em todos os momentos da minha vida, pelas gargalhadas e noitadas inesquecíveis. Obrigada de coração!

Às **minhas colegas de casa** que se revelaram uma peça fundamental para que esta caminhada fosse, ainda mais, especial e marcante.

**A Coimbra**, a cidade que me acolheu ao longo de 5 anos, pela oportunidade de conhecer pessoas que, para sempre, irão ficar no coração, e por aqui viver os melhores anos da minha vida.

## Índice

### Parte A- Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

<b>Abreviaturas</b> .....	2
<b>1. Introdução</b> .....	3
<b>2. Hospital CUF Porto</b> .....	4
2.1 <i>Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto</i> .....	4
<b>3. Análise SWOT</b> .....	5
3.1. <b>Pontos Fortes</b> .....	6
3.1.1. Integração na equipa.....	6
3.1.2. Interação com outros profissionais de saúde .....	6
3.1.3. Organização do estágio.....	6
3.1.4. Revisão e preparação da medicação para os carros de emergência .....	10
3.1.5. Gestão de stock: método Kanban.....	11
3.1.6. Realização de inventários.....	11
3.2. <b>Pontos Fracos</b> .....	11
3.2.1 Ambulatório .....	11
3.2.2. Duração do estágio.....	12
3.3. <b>Oportunidades</b> .....	12
3.3.1. Facto de ser uma unidade privada.....	12
3.3.2. Contacto com medicamentos de uso exclusivamente hospitalar e material de penso .....	13
3.4. <b>Ameaças</b> .....	13
3.4.1. Dificuldade de acesso à área hospitalar .....	13
<b>4. Conclusão</b> .....	14
<b>5. Referências Bibliográficas</b> .....	15
<b>6. Anexos</b> .....	16

### Parte B - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

<b>Abreviaturas</b> .....	24
<b>1. Introdução</b> .....	25
<b>2. Farmácia Positiva</b> .....	26
<b>3. Análise SWOT</b> .....	27
3.1. <b>Pontos Fortes</b> .....	28
3.1.1. Equipa.....	28

3.1.2. Existência de Cashguard.....	28
3.1.3. Inexistência de robô.....	28
3.1.4. Autonomia na realização de tarefas.....	29
3.1.5. Serviços prestados pela farmácia .....	29
3.1.6. Multiplicidade de tarefas.....	30
3.1.7. Sistema informático- Sifarma 2000® .....	31
3.1.8. VALORMED .....	31
<b>3.2. Pontos Fracos.....</b>	<b>32</b>
3.2.1. Aconselhamento de produtos cosméticos, dermofarmácia, puericultura e veterinária.....	32
3.2.2. Existência de “tempos mortos” e número excessivo de estagiários.....	32
3.2.3. Número reduzido de farmacêuticos.....	33
3.2.4. Reduzida preparação de manipulados.....	33
3.2.5. Desconhecimento de nomes comerciais.....	33
<b>3.3. Oportunidades.....</b>	<b>34</b>
3.3.1. Formações.....	34
3.3.2. Ações educativas em escolas primárias.....	34
3.3.3. Participação na organização física da farmácia .....	35
<b>3.4. Ameaças .....</b>	<b>35</b>
3.4.1. Existência de medicamentos esgotados .....	35
3.4.2. Constante actualização de preços.....	36
3.4.3. Erros de stock.....	36
3.4.4. Receitas manuais.....	37
<b>4. Casos Clínicos.....</b>	<b>38</b>
<b>5. Conclusão .....</b>	<b>39</b>
<b>6. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>40</b>
<b>7. Anexos.....</b>	<b>41</b>
<b>Parte C - Monografia - Esclerose Múltipla: mecanismos moleculares, da patologia aos alvos terapêuticos</b>	
<b>Abreviaturas.....</b>	<b>46</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>48</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>49</b>
<b>I. Introdução .....</b>	<b>50</b>
1.1 Esclerose Múltipla.....	50

1.2 Etiologia.....	51
1.2.1 Fatores genéticos.....	51
1.2.2 Fatores ambientais.....	52
1.2.3 Fatores dietéticos e estilo de vida.....	52
1.3 Sintomas.....	53
1.4 Tipos de Esclerose Múltipla .....	55
1.5 Diagnóstico.....	56
<b>2. Mecanismos moleculares da patologia.....</b>	<b>58</b>
<b>3. Principais opções terapêuticas e alvos terapêuticos.....</b>	<b>60</b>
3.1 Terapias injetáveis .....	60
3.2 Terapias orais .....	62
<b>3.3 A Curcumina: forte candidato terapêutico na EM.....</b>	<b>65</b>
3.3.1. A curcumina .....	65
3.3.2 Alvos terapêuticos da curcumina .....	66
<b>4. Perspectivas Futuras .....</b>	<b>68</b>
<b>5. Conclusão .....</b>	<b>69</b>
<b>6. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>71</b>



## **Índice de figuras e tabelas**

### **Parte A- Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

#### **Figuras**

**Figura 1** - Resumo da minha análise SWOT .....5

### **Parte B- Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

#### **Figuras**

**Figura 1** - Resumo da minha análise SWOT .....27

### **Parte C- Monografia: Mecanismos moleculares, da patologia aos alvos terapêuticos**

#### **Tabelas**

**Tabela 1** - Locais de lesão e principais sinais/sintomas da EM.....54

**Tabela 2** - Comparação dos critérios de diagnóstico de McDonald 2010 e 2017.....57

#### **Figuras**

**Figura 1** - Estrutura génica do antígeno leucocitário humano.....51

**Figura 2** - Resumo dos principais fatores de risco na EM.....53

**Figura 3** - Neurónio desmielinizado VS Neurónio saudável.....54

**Figura 4** - Sintomatologia padrão que definem os subtipos de EM.....56

**Figura 5** - Diferenciação dos linfócitos T CD4+.....58

**Figura 6** - Teoria autoimune da patogénese da EM.....59

**Figura 7** - Processos envolvidos na fisiopatologia da EM e potenciais alvos de fármacos.....64

**Figura 8** - Principais alvos terapêuticos da curcumina.....67

**Parte A - Relatório de Estágio em Farmácia  
Hospitalar  
Hospital CUF Porto**

***Orientadora:*** Dra. Ana Maria Vinagre Marques da Silva

## **Abreviaturas**

**DCI** - Denominação Comum Internacional

**HCP** - Hospital CUF Porto

**JCI** - *Joint Commission Internacional*

**SF** - Serviços Farmacêuticos

**SWOT** - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities e Threats.*

**UPC** - Unidade de Preparação de Citotóxicos

## I. Introdução

O papel do farmacêutico é cada vez mais importante para a sociedade, e a nível hospitalar tem-se evidenciado cada vez mais.

O farmacêutico hospitalar integra uma vasta equipa multidisciplinar de saúde, estando diretamente envolvido na aquisição e boa gestão dos medicamentos, na sua preparação e distribuição pelos blocos e enfermarias. Os diretores técnicos das farmácias hospitalares são, por isso, farmacêuticos especialistas pela Ordem dos Farmacêuticos, que desenvolveram competências nas várias fases do circuito de medicamento no hospital e que assumem liderança e elevada responsabilidade na terapêutica que é administrada aos doentes<sup>1</sup>

Optei por realizar parte do meu estágio em Farmácia Hospitalar, pois sempre tive uma enorme curiosidade e interesse em perceber de forma mais real qual o papel do farmacêutico nesta área.

Desta forma, e considerando que é uma mais valia para a minha formação académica e profissional, o estágio decorreu nos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto, que faz parte do grupo privado **José Mello Saúde**. Este teve a duração de 2 meses, começando a 1 de outubro de 2018 e terminando a 27 de novembro de 2018, sob a orientação da Dra. Ana Vinagre, diretora técnica dos Serviços Farmacêuticos do hospital.

Assim, este relatório será apresentado e analisado sob a forma de uma análise *SWOT*, que é uma ferramenta muito utilizada para identificar os Pontos Fortes (*Strenghts*), os Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) que experienciei ao longo do estágio.

## 2. Hospital CUF Porto

Os Hospitais CUF pertencem ao grupo privado **José Mello Saúde** e encontram-se espalhados de Norte a Sul do país, garantindo a segurança e qualidade na prestação de cuidados de saúde ao doente.

O Hospital CUF Porto (HCP), inaugurado em 2010, destaca-se por ser o maior hospital privado do Norte do país, dispondo de 35 especialidades de cuidados de saúde. Destaca-se, também, por ser a primeira unidade privada do grupo a receber a acreditação pela *Joint Commission Internacional (JCI)*, a mais prestigiada entidade acreditadora independente a nível mundial<sup>2</sup>.

É importante referir que o Hospital dispõe de Maternidade, Cuidados Intensivos Neonatais, Atendimento Permanente a Crianças e Adultos e Oncologia (HOSPITAL DIA), permitindo um serviço de excelência desde o diagnóstico ao tratamento do doente.

### 2.1 Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto

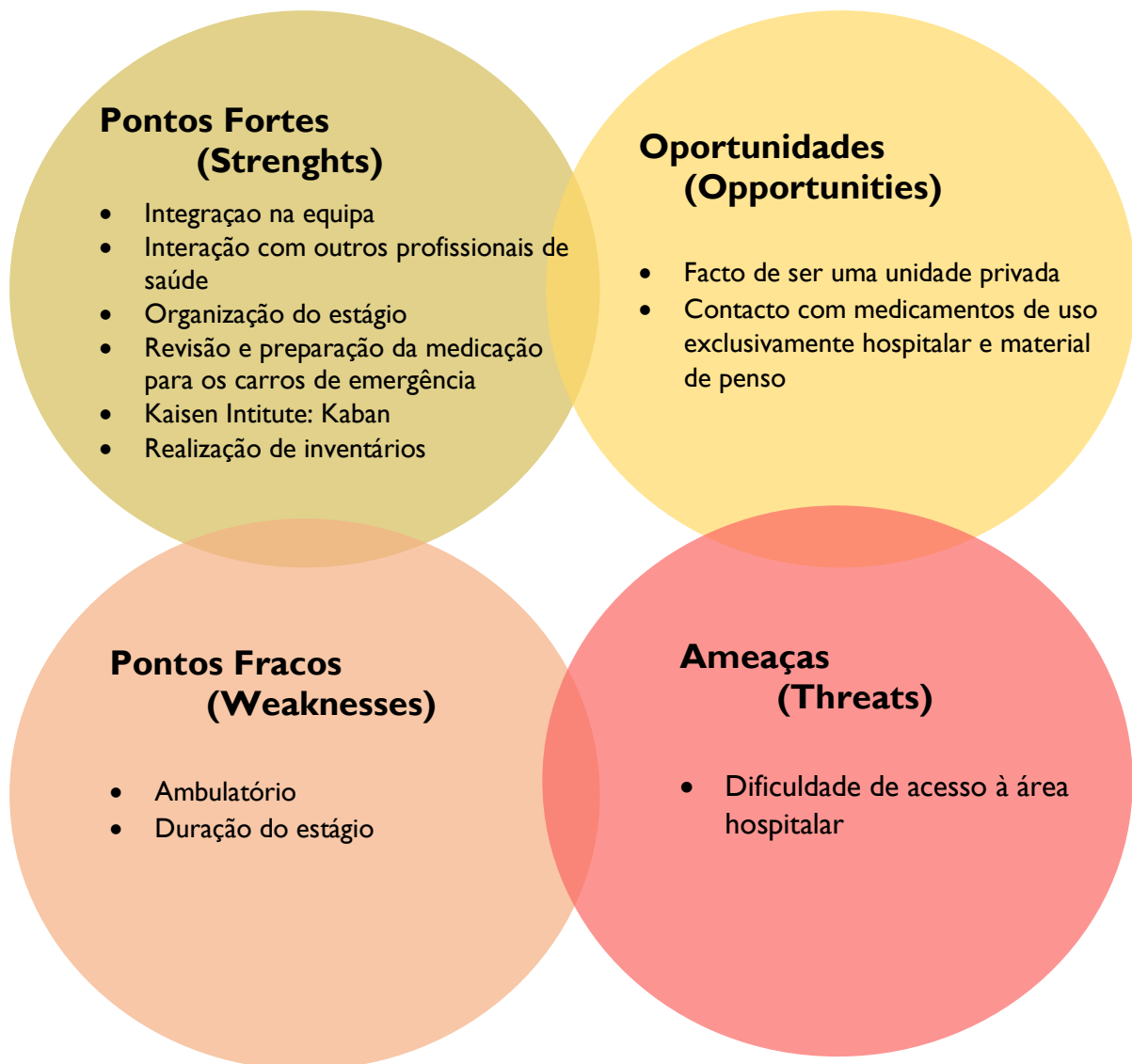
Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares são responsáveis por assegurar a terapêutica medicamentosa aos doentes, a qualidade, a eficácia e segurança dos medicamentos, integrando equipas de cuidados de saúde, por forma a promover ações de investigação científica e de ensino<sup>3</sup>.

Em particular, os Serviços Farmacêuticos (SF) do HCP são constituídos pela Diretora Técnica, Dra. Ana Vinagre, seis farmacêuticos e cinco auxiliares de ação médica. Estes localizam-se no piso -I, de forma a privilegiar o acesso dos medicamentos a todos os serviços do hospital.

Além disso, encontram-se divididos em áreas distintas, que vão desde a distribuição da medicação para os serviços, unidade de preparação de citotóxicos, preparações galénicas estéreis e não estéreis e reembalagem da medicação, até à sala onde se dá o manuseamento de medicamentos psicotrópicos, estupefacientes e hemoderivados.

Finalmente, é importante referir que o HCP trabalha em conjunto com o Instituto CUF, sendo que este último apenas funciona como local de armazenamento de medicamentos, que todas as semanas são repostos por um auxiliar de ação médica.

### 3. Análise SWOT



**Figura I** - Resumo da minha análise SWOT

### **3.1. Pontos Fortes**

#### **3.1.1. Integração na equipa**

A equipa dos SF do hospital caracteriza-se por ser uma equipa jovem e dinâmica, que desde o início mostrou completa disponibilidade para responder a todas as dúvidas que pudessem surgir durante o meu estágio. No primeiro dia, fui acompanhada por uma farmacêutica que me deu a conhecer as instalações dos SF, dando também uma breve explicação do seu funcionamento/da sua logística.

Para além dos farmacêuticos, os auxiliares de ação médica também tiveram um importante papel ao longo destes dois meses, mostrando-se recetivos a ajudar sempre que necessitei. A cooperação entre todos estes profissionais é imprescindível, de modo a contribuir para a promoção da saúde e bem-estar do doente.

#### **3.1.2. Interação com outros profissionais de saúde**

Em meio hospitalar, é muito importante existir uma equipa multidisciplinar, formada por um grupo de profissionais de saúde que cooperam entre si em prol de responderem às necessidades do doente e de lhe prestarem os cuidados adequados.

No HCP, existe, por isso, uma dinâmica de relacionamento entre médicos, enfermeiros, farmacêuticos e nutricionistas, com o objetivo de culminar conhecimentos, traduzindo-se numa vantagem para o doente. Para isso, todas as manhãs eram feitas reuniões constituídas por um profissional de cada área, sendo dadas as informações necessárias de todos os doentes que tinham dado entrada na UCIP (Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente) e na ala de pediatria. Da parte da tarde, essas reuniões abrangiam os pisos de internamento.

Além disso, diariamente tanto médicos como enfermeiros contactavam com os SF a fim de esclarecerem possíveis dúvidas relativamente a doses ou modos de administração de medicamentos, remetendo para a importância de existir uma relação de colaboração, dinâmica e harmoniosa, no seio de equipas de cuidados de saúde.

Uma equipa multidisciplinar é, por isso, uma mais valia para a promoção da saúde do doente, dando respostas mais eficientes e eficazes na resolução de problemas de saúde.

#### **3.1.3. Organização do estágio**

Um dos fatores que valorizei imenso durante a realização do estágio, foi o cuidado tido por parte da Dra. Ana Vinagre em elaborar um plano de estágio, focado na passagem pelas

diversas áreas da farmácia, fazendo com que todos os estagiários pudessem ter contacto com cada uma delas. Sendo assim, na primeira semana aconselharam-me a ler os manuais de procedimentos **José Mello Saúde (Anexo 1)**, que explicavam as normas de trabalho, a legislação e o funcionamento dos SF do HCP, para que posteriormente fosse mais fácil realizar as tarefas que me iam ser propostas. Após ter um conhecimento mais teórico decorrente da leitura dos manuais, dado que éramos 2 estagiárias, comecei por realizar tarefas em áreas diferentes, como:

- **Distribuição de medicamentos para os diferentes serviços;**
- **Preparações galénicas não estéreis;**
- **Reembalagem de medicamentos;**
- **Manuseamento de medicamentos psicotrópicos, estupefacientes e hemoderivados.**

Na área da distribuição, as prescrições médicas tinham de ser sempre validadas pelo farmacêutico e só depois se podia proceder à preparação das gavetas que seguiam para os diferentes serviços. Nesta fase, pude, em conjunto com os auxiliares, proceder à preparação de gavetas com a medicação respeitante a cada doente, estando estas identificadas com o seu nome, número da cama e o serviço para onde seguiam. Se houvesse alteração na prescrição médica, esta também tinha de ser conferida pelo farmacêutico, sendo que a validação ocorria em dois momentos do dia, uma de manhã e outra ao fim da tarde. Toda a medicação que não era administrada, por algum motivo, regressava à farmácia onde era novamente colocada em stock no sistema, e repostada por um auxiliar.

Já na área das preparações galénicas não estéreis, tive a oportunidade de realizar algumas delas, nomeadamente soluções assépticas e papéis medicamentosos para doentes com sonda. A execução destas preparações, realizadas de acordo com as normas do Formulário Galénico, eram precedidas de uma explicação por parte do farmacêutico. Depois de preparadas, eram rotuladas e enviadas para o respetivo serviço.

Como referido, procedi à preparação de algumas destas formulações, a referir, Soluções de Hidrato de Coral, Álcool a 50% e a 70%, Solução de Ácido Tricloroacético a 25%, Bochechos de Nistatina Compostos (**Anexo 2**), para doentes em regime oncológico, e papéis medicamentosos de Quetiapina, Sinvastatina e Bisoprolol.

Também nesta área se encontrava a máquina para a reembalagem de medicamentos. A reembalagem de medicamentos tem de ser feita quando, por um lado, estes são dispensados em doses individuais- **DIDDU (Dispensa Individual em Dose Unitária)** - , não sendo



visível no blister o lote, a validade e o nome (DCI) ou, por outro lado, quando a dose prescrita pelo médico não existe comercializada, sendo que se tem de proceder ao fracionamento do medicamento. O auxiliar de ação médica é o responsável pela execução desta tarefa, bem como pela impressão de uma nova etiqueta contendo todas as informações acerca do medicamento, tais como a DCI, o lote, a validade e forma farmacêutica. É importante salientar que todo este processo é sempre supervisionado e assinado por um farmacêutico.

Finalmente, também procedi ao manuseamento de medicamentos psicotrópicos, estupefacientes e hemoderivados.

Na farmácia, existia uma sala própria para o manuseio deste tipo de medicamentos, sala esta, que continha um cofre para o seu armazenamento. Como se tratam de medicamentos especiais, o seu circuito era também diferente de todos os outros, e feito mediante o preenchimento do Anexo X (**Anexo 3**) para psicotrópicos e estupefacientes, e um outro documento para medicamentos hemoderivados (**Anexo 4**), assegurando, assim, o *stock* destes medicamentos em todos os serviços do hospital.

O Anexo X trata-se de um impresso em duplicado, no qual se encontra escrito o nome do medicamento que o acompanha, a forma farmacêutica, a dosagem, e a assinatura do farmacêutico que realiza a dispensa. Este dispõe de uma tabela que deve ser preenchida pelo enfermeiro, que realiza a administração do medicamento, com o nome do doente e quantidade que por ele foi utilizada, bem como a sua assinatura e data da administração.

Os medicamentos hemoderivados ou derivados do plasma contêm muitas proteínas que após a extração, purificação e formulação tem uma enorme importância médica<sup>4</sup>. Desta maneira, também a dispensa de hemoderivados está sujeita ao preenchimento de um documento de modo a controlar a administração terapêutica e deteção de doença infecciosa transmissível pelo sangue<sup>5</sup>. Este documento trata-se de um duplicado, constituído pela “Via farmácia” e “Via serviço”. A “Via farmácia” fica arquivada nos SF e a “Via serviço” fica arquivada ao processo do doente. Após o preenchimento destes dois documentos, os psicotrópicos, estupefacientes e hemoderivados são transportados por um auxiliar que traz consigo um manual de transporte com o registo de todos os medicamentos, sendo que quando chegam ao respetivo serviço, são assinados pelo enfermeiro responsável.

Após passar por todos estes setores, nas semanas seguintes, contactei com:

- **Unidade de preparação de citotóxicos (UPC)**
- **Preparação de formas farmacêuticas estéreis.**

Na UPC, tal como acontece na distribuição, o farmacêutico tem de validar a prescrição que é enviada pelo médico para os SF, prescrição essa que em oncologia é feita de acordo com *guidelines* internacionais, representativas de consensos de especialistas, das quais se destacam as *guidelines* da NCCN (“NCCN” – *National Comprehensive Cancer Network*) e BCCA (BC Cancer Agency).

Após a validação, procede-se à emissão dos mapas de produção e os seus respetivos rótulos. Nestes mapas é sempre registado o lote, a validade, a dosagem e, se necessário, o laboratório correspondente a cada um dos fármacos utilizados. De seguida, procede-se à preparação dos tabuleiros que contêm tudo o que é necessário para se fazer a preparação do fármaco (seringas, sistema de soros, agulhas, bombas infusoras ...). Quando estão totalmente equipados, são enviados através de transferes para o interior da sala que contém o isolador.

Antes de entrar na sala de preparação de estéreis, o farmacêutico deve respeitar um conjunto de regras de higienização garantindo a sua própria segurança e proteção, bem como a assepsia do meio de preparação. Após realizada a compressão destes procedimentos, o farmacêutico está apto para entrar na sala de estéreis (**Anexo 5**).

O facto do HCP estar equipado com um isolador, permitiu-me compreender quais as suas vantagens quando comparado com uma câmara de fluxo laminar vertical. Sendo assim, pude constatar que este apresenta uma pressão negativa, responsável por proporcionar uma maior proteção para o operador. Assim, essa proteção é conferida pela circulação do ar na zona de trabalho, isto é, o ar que entra é filtrado, protegendo a preparação, e ar que sai passa igualmente por um filtro, prevenindo a contaminação do ambiente de trabalho (**Anexo 6**).

Quando o manipulado está terminado, é muito importante ter-se em conta o acondicionamento que cada um tem de ter. Assim, no caso do citotóxico se tratar de um fármaco fotossensível, este é revestido com papel de prata, e no caso de se tratar de um fármaco que necessite de estar no frio, tem obrigatoriamente de conter uma etiqueta que identifique que necessita de refrigeração.

É importante ressaltar que todos estes fármacos não só têm de ser todos rotulados, como têm de conter sempre uma etiqueta de fundo roxo de forma a identificar que se trata de um medicamento citotóxico.

Posteriormente, as preparações são novamente colocadas em tabuleiros que através de transferes são recebidos pelo farmacêutico, responsável pela libertação do lote, que irá proceder a sua validação.

Quando todo este processo está terminado, os medicamentos citotóxicos são colocados dentro de uma caixa térmica, que mantém a temperatura, e são transportados por

um auxiliar de ação médica até ao Hospital Dia, onde se encontram os doentes oncológicos que irão receber o tratamento.

Paralelamente à preparação de citotóxicos, pude também assistir à preparação de formas farmacêuticas estéreis como, por exemplo, nutrições parentéricas.

A nutrição parentérica trata-se da forma mais sofisticada e complexa de nutrição artificial em que se administram os nutrientes essenciais por via intravenosa, ultrapassando-se assim a ingestão, digestão, absorção, estimulação de hormonas digestivas e a primeira passagem do metabolismo hepático<sup>6</sup>.

Este tipo de preparações eram realizadas numa sala contendo, igualmente, um isolador, mas de pressão positiva, de maneira a garantir a proteção total da preparação, dado que neste caso, não há risco de contaminação do operador, como acontece na preparação de citotóxicos.

A validação da prescrição é também realizada pelo farmacêutico, e todos os procedimentos de preparação acondicionamento e transporte eram realizados de modo semelhante aos medicamentos citotóxicos.

#### **3.1.4. Revisão e preparação da medicação para os carros de emergência**

O “carro de emergência” é uma estrutura móvel que contém um conjunto de equipamentos, fármacos e outros materiais, indispensáveis para a reanimação cardíoro-respiratória. A sua existência, bem como de todo o seu material e a sua organização, constituem ferramentas importantes para o sucesso da abordagem de um doente grave<sup>7</sup>.

É da responsabilidade dos SF, fazer o planeamento e manutenção de todos os carros de emergência do hospital, verificando tanto os *stocks* como a validade dos medicamentos.

Assim, para cada serviço era impresso um documento onde se encontravam registadas as validades e lotes dos respetivos produtos de cada carro. Como esta revisão era realizada periodicamente, todos os medicamentos, com validades prestes a terminar, eram substituídos por novos medicamentos, tendo de se atualizar os dados referentes às novas validades e lotes.

Considero que o facto de poder realizar este tipo de tarefa me ajudou a perceber o quão importante é ter este tipo de equipamentos nos diversos serviços dos hospitais, de forma a auxiliar em situações de emergência, proporcionando ao utente uma assistência rápida, segura e com qualidade.

### **3.1.5. Gestão de stock: método Kanban**

O Kaizen Institute Consulting Group é uma empresa multinacional que tem como objetivo conferir vantagens competitivas às empresas e instituições públicas através, por exemplo, do aumento de produtividade, rentabilização e motivação de recursos, eliminação de desperdícios, redução de tempos de produção ou otimização de equipamentos<sup>8</sup>.

No hospital utilizavam-se os Kanbans (**Anexo 7**), um método que foi desenvolvido através do Kaizen Institute. Os Kanbans tratam-se de uns cartões atribuídos a cada produto com a indicação do ponto de encomenda, correspondente ao *stock* mínimo, e da quantidade de produto a encomendar. Quando o *stock* mínimo era atingido, o Kanban tinha de ser retirado e colocado num local apropriado para que, posteriormente, o auxiliar responsável pudesse proceder à realização da encomenda, assegurando desta forma, que um dado medicamento nunca estivesse em falta na farmácia.

### **3.1.6. Realização de inventários**

A realização de um inventário é feita mediante a contagem e verificação física de todos os medicamentos existentes na farmácia, o que permite saber qual o *stock* real de cada um.

Sendo assim, foi-me proposto fazer a contagem física dos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, existentes no cofre.

Antes de realizar esta tarefa, foi-me dada uma breve explicação de como o fazer, remetendo para a importância de se realizarem contagens físicas, de modo a garantir um maior controlo dos medicamentos na farmácia. À medida que ia fazendo esta contagem verificava, também, o prazo de validade dos medicamentos, com o objetivo de garantir uma gestão otimizada das validades, e assim assegurar que os de validade mais curta eram utilizados primeiro.

## **3.2. Pontos Fracos**

### **3.2.1 Ambulatório**

No âmbito da política do medicamento e do acesso à prestação de cuidados de saúde, o Serviço Nacional de Saúde (SNS) assegura a utentes em regime de ambulatório hospitalar a dispensa de medicamentos, através dos Serviços Farmacêuticos hospitalares. Estas situações especiais, devidamente regulamentadas, resultam da necessidade de existir um maior controlo e vigilância em determinadas terapêuticas, em consequência dos seus efeitos secundários graves, da necessidade de assegurar a adesão dos utentes ao tratamento e também, do facto

da comparticipação de certos medicamentos ser integral apenas quando dispensados em meio hospitalar<sup>9</sup>. Os doentes que são abrangidos por estes regimes são normalmente aqueles que apresentam doenças crónicas e doenças raras, como SIDA, Esclerose Múltipla e/ou Artrite Reumatóide.

No HCP, tratando-se de um hospital privado, isto não se verifica uma vez que os medicamentos que fazem parte do regime de ambulatório são essencialmente analgésicos e anti-inflamatórios cedidos a doentes vindos de consultas externas ou de acidentes de trabalho.

Pessoalmente, considero este facto como um ponto negativo no meu estágio, uma vez que não tive a possibilidade de ter contacto com esta realidade, que é mais usual no âmbito de hospitais públicos.

### **3.2.2. Duração do estágio**

O estágio em farmácia hospitalar teve a duração de 2 meses, o que considero pouco tempo para que consiga realizar as tarefas de forma completamente autónoma.

Esta fase foi mais de adaptação e de aprendizagem de uma nova realidade com a qual nunca lidámos durante toda a nossa formação académica, sendo que as tarefas que me iam sendo propostas eram realizadas com a ajuda do farmacêutico e sempre sob supervisão.

Contudo, como no HCP há um número reduzido de setores, quando comparado com um hospital público, tornou-se possível fazer a passagem por todos eles e perceber um pouco mais sobre o funcionamento de cada um.

## **3.3. Oportunidades**

### **3.3.1. Facto de ser uma unidade privada**

Realizar o estágio nos SF do HCP foi, para mim, muito importante não só porque é um hospital de excelência no âmbito de cuidados de saúde, mas também porque me permitiu lidar com uma realidade um pouco diferente de um hospital público.

O facto de ser uma unidade privada permitiu-me, também, ter um acompanhamento maior por parte da equipa, fora de um ambiente mais atarefado característico de hospitais públicos, permitindo-me, assim, adquirir conhecimentos e aprofundá-los de forma mais organizada.

### **3.3.2. Contacto com medicamentos de uso exclusivamente hospitalar e material de penso**

Um dos pontos que realço durante estes dois meses de estágio foi, sem dúvida, o facto de ter tido a oportunidade de contactar com medicamentos de uso exclusivamente hospitalar, que jamais iria poder contactar em farmácia comunitária.

Além disso, como membro de uma equipa pluridisciplinar, o farmacêutico hospitalar tem como função escolher o material de penso com ação terapêutica mais adequado, assim como, opinar sobre a orientação do tratamento do doente<sup>10</sup>.

Considero relevante e vantajosa a explicação que me foi feita acerca de material de penso pois, para mim era uma área em que encontrava algumas lacunas em termos de conhecimento.

Nesta linha de raciocínio, para promover a autonomia dos estagiários, a equipa dava a possibilidade de ser um de nós a atender telefonemas de pessoal de enfermagem a solicitar, aos SF, os mais diversos medicamentos/materiais, daí ser necessário possuímos o mínimo de conhecimento acerca de todos eles, respondendo a todos os pedidos de forma rápida, eficaz e eficiente.

## **3.4. Ameaças**

### **3.4.1. Dificuldade de acesso à área hospitalar**

Atualmente, o acesso à carreira de farmacêutico hospitalar é ainda muito difícil. Para além de só poderem enveredar por este caminho farmacêuticos que tenham especialidade em farmácia hospitalar, a atual situação económica do país não permite que haja a abertura de concursos, que possibilitem o contrato de mais profissionais deste setor e, assim, poderem-se preencher as lacunas existentes nos hospitais, respeitante aos recursos humanos.

Cada vez é mais importante marcar a posição do farmacêutico no seio hospitalar, garantindo o uso racional do medicamento, de modo a promover a saúde e bem-estar do doente. Por isso, devemos lutar pelos nossos direitos, pelo descongelamento das carreiras e, assim, garantir a nossa valorização enquanto profissionais de saúde.

#### **4. Conclusão**

O estágio no HCP foi muito enriquecedor para mim, tanto a nível pessoal como para a minha formação académica. Durante este tempo, pude perceber como funcionam os SF de um hospital, e como é importante a sua existência. Possibilitou-me também perceber, ainda mais, que o farmacêutico tem um papel muito ativo no meio hospitalar contribuindo para o bem-estar do doente.

Além disso, saliento a importância das relações com os restantes membros da equipa, que foram fulcrais no contributo para um bom percurso neste estágio, facilitando a minha integração e permitindo a superação das minhas inseguranças iniciais.

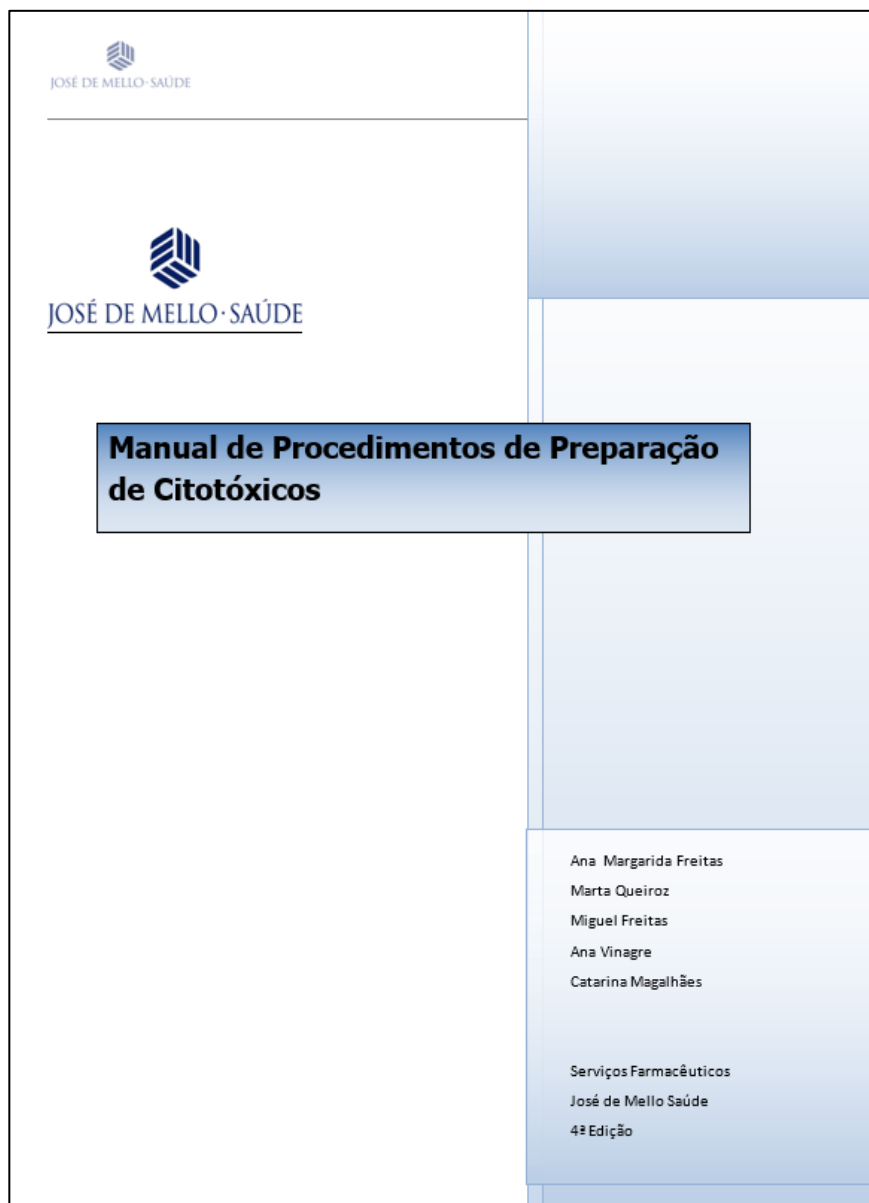
Assim, o contacto com esta área fez-me crescer a nível pessoal e profissional, permitindo-me adquirir/aprofundar conhecimentos e perceber que o farmacêutico é uma peça fulcral no circuito do medicamento, e na promoção do seu uso responsável e racional.

## 5. Referências Bibliográficas


1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmácia Hospitalar** [Consult. 16 de abril de 2019] Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar>
2. HOSPITAL CUF PORTO - **O Hospital** [Consult 17 de abril de 2019] Disponível na Internet: <https://www.saudecuf.pt/unidades/porto-hospital/o-hospital/apresentacao>
3. BROU, M. H. L.; FEIO, J. A. L.; MESQUITA, E.; RIBEIRO, R. M. P. F.; BRITO, M. C. M.; CRAVO, C.; PINHEIRO, E.- **Manual da Farmácia Hospitalar**. Lisboa: março de 2005 [Consult. 26 de abril de 2019] Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
4. EMA - **Guideline on plasma-derived medicinal products** [Consult. 06/05/2019] Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/ Guideline+on+plasma-derived+medicinal+products.pdf/162fd351-7bb6-4f70-89b9-1c776199181f](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Guideline+on+plasma-derived+medicinal+products.pdf/162fd351-7bb6-4f70-89b9-1c776199181f)
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Despacho conjunto n.º 1051/2000 de 14 de setembro – Registo de Medicamentos derivados do plasma, de 30 de outubro de 2000**. Diário da República. n.º 251 - 2ª série (2000). Disponível na internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/despacho\\_1051-2000.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/despacho_1051-2000.pdf)
6. AGUIAR, M - **Nutrição parentérica em meio hospitalar. Prescrição, produção e acompanhamento clínico. Estudo observacional sobre o impacto do imc e da ingestão calórico-proteica no resultado clínico**. Lisboa: Universidade de Lisboa, 2016. [Consult. 07/05/2019]. Disponível na Internet: [http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/32872/1/11298\\_Tese.pdf](http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/32872/1/11298_Tese.pdf)
7. ORIENTAÇÃO DA DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE - **Organização do material de emergência nos serviços e unidades de Saúde**. Lisboa, março de 2011.
8. KAISEN INSTITUTE - **Sobre o Kaizen Institute** [Consult. 01/05/2019] Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/kaizen-institute.html>
9. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 210/2018, de 27 de março - Regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição eletrónica de medicamentos a utentes em regime de ambulatório hospitalar no âmbito do Serviço Nacional de Saúde**. Diário da República. n.º 61 – 2ª série, 8976-8977.
10. COLÉGIO DE ESPECIALIDADE EM FARMÁCIA HOSPITALAR - **Manual de material de penso com ação terapêutica**. Lisboa: Ordem dos farmacêuticos, julho de 2012. [Consult. 07/05/2019] Disponível na Internet em [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual\\_penso\\_11560958035941257871dcb.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_penso_11560958035941257871dcb.pdf)



## 6. Anexos



**Anexo I** - Manual de procedimentos de preparação de citotóxicos.



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

JOSÉ DE MELLO SAÚDE

---

Medicamento: **BOCHECHOS DE NISTATINA COMPOSTOS**

Teor em substância activa: 3 000 000 U.I. de Nistatina      Forma Farmacêutica: Suspensão oral

Data de Preparação: \_\_\_\_\_

Nº de Lote:   /  /        Quantidade a preparar: 500ml

Doente/ Serviço: \_\_\_\_\_

Médico: \_\_\_\_\_

**COMPOSIÇÃO:**

Matéria-prima	Lote	Fornecedor	Farmacopeia	Quantidade p/100ml	Quantidade calculada	Quantidade medida	Rubrica operador e data	Rubrica do supervisor e data
BICARBONATO DE SÓDIO 1,4% 500 ML			F.P.	1.4 g	450 ml			
NISTATINA SOL. ORAL			BP2000	600 000 UI	30 ml			
CLOROHEXIDINA (0,10%)+ CLOROBUTANOL (0,50%) [Eludril Classic®]					20 ml			

**PREPARAÇÃO:**

	Rubrica do Operador
1) Num copo graduado de 500 ml misturar 20 ml de Eludril com 30 ml de nistatina	
2) Junta-se 450ml da solução de bicarbonato de sódio 1,4%	
3) Completa-se o volume até 500 ml	
4) Transferir para frasco de capacidade adequada e rotular	

**Colar Rótulo**

**ROTULAGEM:**

Proceder à elaboração do rótulo:

Colar Rótulo

Forma Farmacêutica

Composição: Nistatina 3 000 000 U.I./500 ml + Clorobutanol 0,50% + Cloro-hexidina 0,10%

Observações: \_\_\_\_\_

Preparado por: \_\_\_\_\_

Validade: J.J./J.J.

Preparado em: \_\_\_\_\_

**EQUIPAMENTO:**

Não se aplica.

**Anexo 2 -** Ficha de preparações Galénicas não estéreis- preparação de bochechos de Nistatina Compostos.

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º \_\_\_\_\_ **Anexo X**

Serviços Farmacêuticos do \_\_\_\_\_

SERVIÇO SALA \_\_\_\_\_ Código \_\_\_\_\_

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código		


Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
		<i>Total</i>			<i>Total</i>	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. legível) _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____ Recebido por (ass. legível) _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____
---	---	--

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

**Anexo 3 - Anexo X.**

Número de série 2632385 VIA FARMÁCIA



**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**  
**REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO**  
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos!)

HOSPITAL \_\_\_\_\_  
 SERVIÇO \_\_\_\_\_

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

**REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA** (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____ <small>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</small> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____	<b>QUADRO B</b>
--	-----------------

**REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º** \_\_\_\_\_ (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cart. INFARMED

Enviado \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Farmacêutico \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

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

Recebido \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Serviço requisitante (Assinatura) \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

**I. Instruções relativas à documentação:**

A requisição, constituída por **2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO)**, é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

**VIA SERVIÇO** – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

**VIA FARMÁCIA** – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. *Exceionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

**II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:**

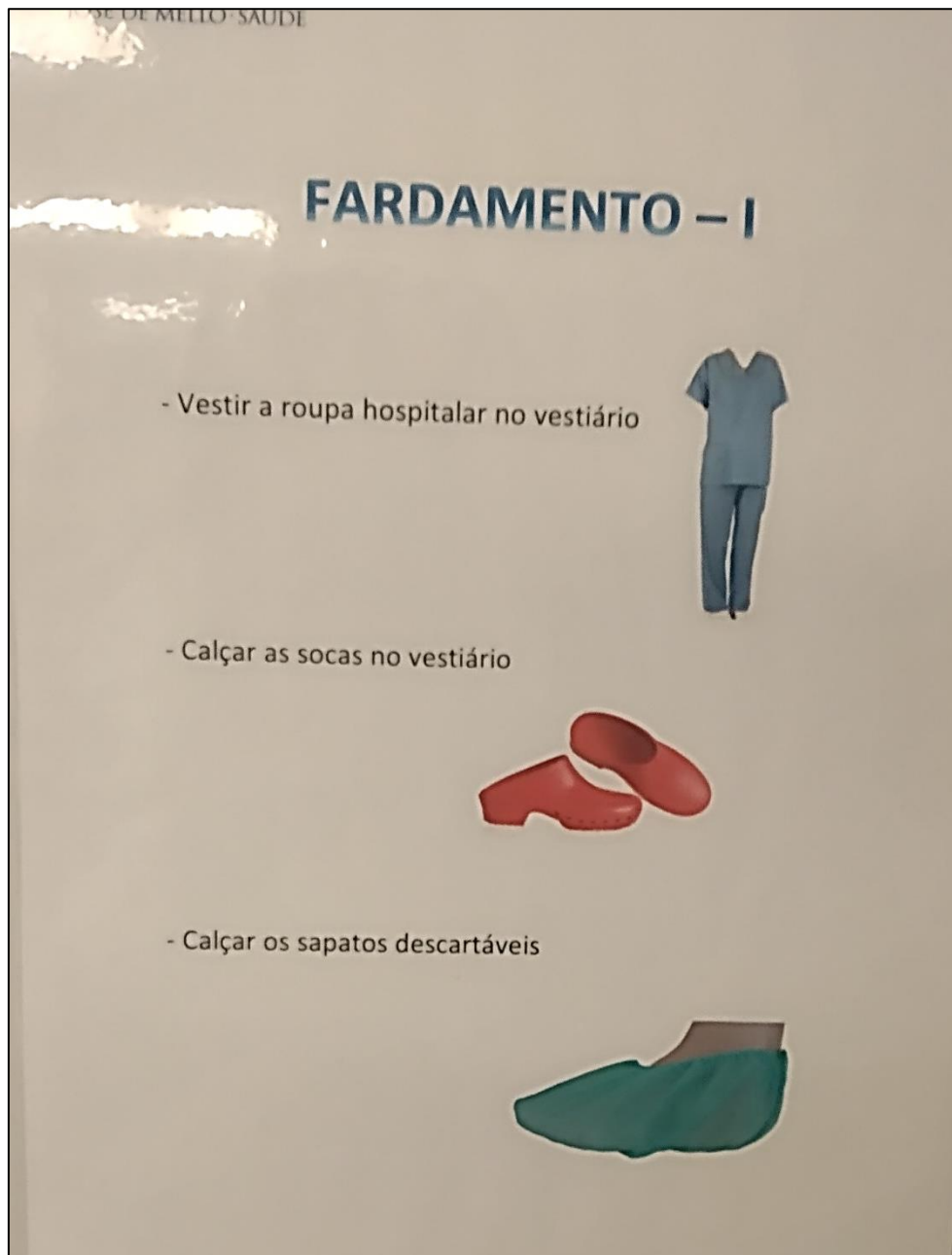
a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;

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

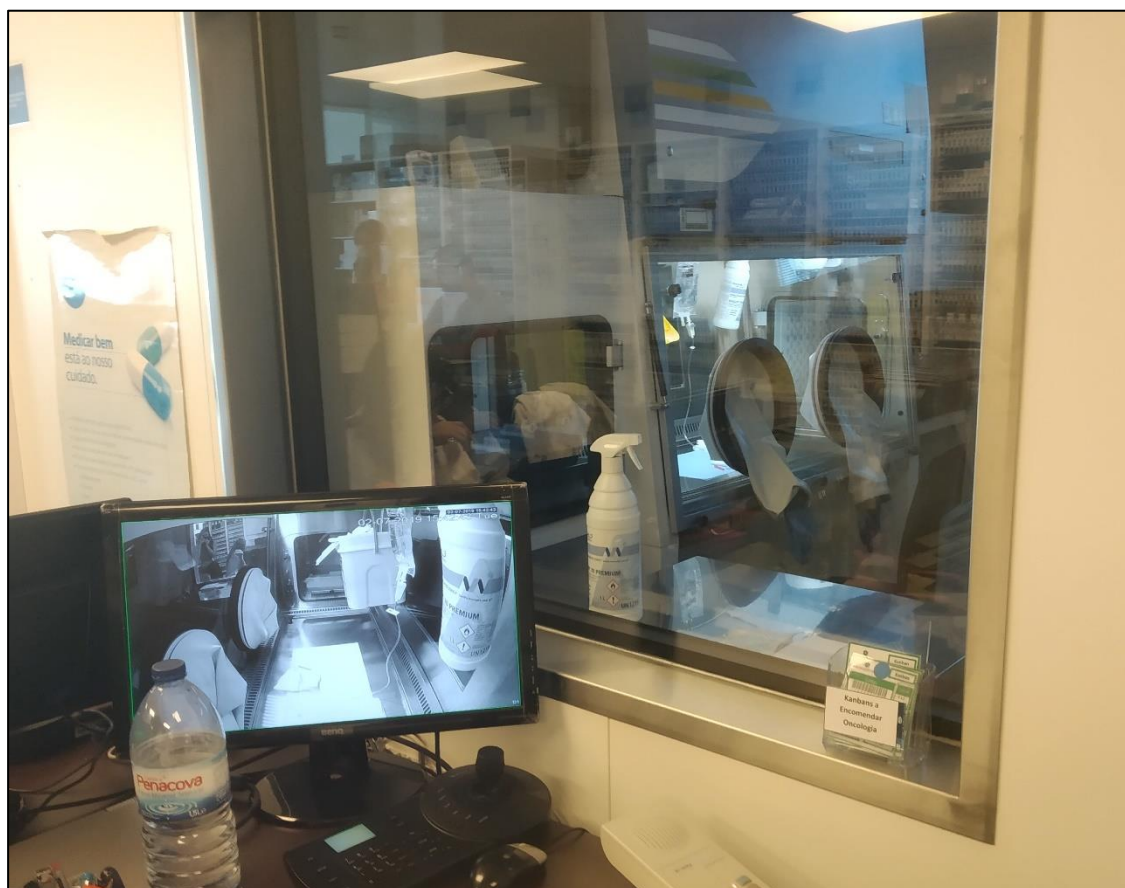
Modelo n.º 1804 (Extrato da INCM, S. A.) **INCM**

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

**Anexo 4** - Ficha de requisição de hemoderivados- Via farmácia.



**Anexo 5** - Regras de higienização: Fardamento.



**Anexo 6** - Zona de validação de medicamentos citotóxicos e isolador.



 JOSÉ DE MELLO SAUDE		<b>Kanban</b>	
<b>Código</b>  * 1 0 0 0 0 3 4 6 7 *		<b>Local</b> Es.1.2	
<b>Designação</b> Alprazolam 1 mg Comp OR ✕			
<b>Pto. de Encomenda</b> <del>30</del> 30		<b>Qtd. Encomenda</b> 60	

Anexo 7 - Kanban.

**Parte B - Relatório de Estágio em Farmácia  
Comunitária  
Farmácia Positiva**

***Orientadora:*** Dra. Ana Maria Ramos Neves



## **Abreviaturas**

**FP** - Farmácia Positiva

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** - Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica

**SWOT** - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities e Threats.*

## I. Introdução

O farmacêutico comunitário tem uma posição privilegiada no contributo em áreas como a gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis. O farmacêutico é altamente competente em farmacoterapia, sendo, por isso, determinante o seu contributo na promoção do uso responsável do medicamento, em articulação com os restantes profissionais de saúde<sup>1</sup>.

Enquanto estudantes de Ciências Farmacêuticas, é importante a realização de um estágio em Farmácia Comunitária, de modo a haver um maior contacto com o doente, pondo em prática a intervenção farmacêutica.

Neste seguimento, optei por realizar este estágio na **Farmácia Positiva** em Marco de Canaveses, com início a 10 de dezembro de 2018 e término a 19 de abril de 2019, sob a orientação da Dra. Ana Maria Ramos Neves, directora técnica da farmácia.

Assim, o presente relatório apresentar-se-á sob a forma de análise *SWOT* expondo os Pontos Fortes (*Strengths*), os Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) que experienciei ao longo destes 4 meses de estágio.

## 2. Farmácia Positiva

A Farmácia Positiva (FP) faz parte do grupo **ADDO PHARM** e situa-se na cidade de Marco de Canaveses, distrito do Porto e é composta por uma equipa de nove elementos, composta por três farmacêuticos, dois técnicos de farmácia e quatro técnicos auxiliares de farmácia.

O facto de se situar numa zona com aldeias próximas e longe da agitação do centro, faz com que abranja clientes de todos os pontos da cidade, proporcionando uma relação farmacêutico/utente mais vincada e com maior confiança. A farmácia abre às 8.30h da manhã e encerra pelas 22h, sendo que de 4 em 4 dias, de forma rotativa com as restantes farmácias do concelho, faz horário noturno, respondendo às necessidades dos clientes.

Assim, a **Farmácia Positiva** preocupa-se sempre com o bem-estar do doente, disponibilizando um conjunto de serviços personalizados para a promoção da sua saúde.

### 3. Análise SWOT



Figura I- Resumo da minha análise SWOT

### **3.1. Pontos Fortes**

#### **3.1.1. Equipa**

Durante o estágio fui bem recebida e acolhida por toda a equipa, o que para mim foi imprescindível, fazendo-me sentir integrada num ambiente completamente novo. Dado que foi o meu primeiro contacto com a farmácia comunitária, tudo para mim era uma novidade, a descontração e o “à vontade” transmitido por parte dos diferentes membros da equipa, desde farmacêuticos e técnicos de farmácia até técnicos auxiliares, contribuiu para que desde logo se estabelecesse uma relação de maior proximidade e confiança, tornando mais fácil a minha adaptação.

A integração nesta equipa jovem e dinâmica foi um ponto alto no meu estágio, porque desde o primeiro dia, todos demonstraram a sua total disponibilidade para responderem às dúvidas que iam surgindo, conduzindo, apesar das minhas inseguranças, a que me tornasse numa estagiária mais proativa, autónoma e com uma maior confiança na realização das tarefas propostas.

#### **3.1.2. Existência de Cashguard**

O *Cashguard* trata-se de um sistema que permite a obtenção quase instantânea e automática do dinheiro. A existência deste sistema na farmácia é muito vantajosa, porque permite um menor gasto de tempo de atendimento, principalmente em dias de maior afluência de clientes possibilitando, não só, uma maior segurança no controlo e fluxo de dinheiro, como também, evita o fecho da caixa ao fim do dia por parte do farmacêutico. Para mim, a sua existência traduziu-se numa vantagem, porque me possibilitou uma maior dedicação e foco no cliente, sem ter de me preocupar com o troco, reduzindo o tempo de espera em cada atendimento.

#### **3.1.3. Inexistência de robô**

O facto de uma farmácia possuir um robô pode ser visto como uma grande vantagem, dado que o processo de armazenamento e de dispensa de medicamentos é feito de forma automática e mais rápida, permitindo um maior controlo sob o prazo de validade e gestão de *stocks*.

Em contrapartida, na minha perspetiva, a inexistência de robô foi uma vantagem, dado que pude estabelecer um maior contacto com as caixas dos medicamentos começando a associar o nome do princípio ativo ao nome comercial e, como já referi, dado que este foi o

primeiro contacto com a farmácia de oficina, tal facto contribuiu ainda mais para a minha aprendizagem e crescimento profissional.

#### **3.1.4. Autonomia na realização de tarefas**

Ao longo destes quatro meses, qualquer tarefa que me era proposta era precedida de uma explicação por parte do farmacêutico ou do técnico de farmácia. Desde sempre que a equipa da FP promoveu a autonomia e proatividade dos seus estagiários, mostrando disponibilidade todas as vezes que existiam dúvidas, fazendo um acompanhamento mais rigoroso no início.

Assim, com o desenvolver das mais diversas tarefas, foi depositada em mim uma maior confiança na realização da receção e conferência de encomendas, no armazenamento de medicamentos, na organização do espaço da farmácia e, mais importante, no atendimento, o que considero ter sido fundamental para a minha aprendizagem e para o meu crescimento enquanto profissional de saúde.

#### **3.1.5. Serviços prestados pela farmácia**

A determinação dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos permite a medição de indicadores para avaliação do estado de saúde do doente<sup>2</sup>.

A FP, oferece um vasto e variado conjunto de serviços farmacêuticos, desenvolvidos a pensar nas necessidades do utente contribuindo para a promoção da sua saúde e bem-estar. Nesta linha de pensamento, a farmácia dispõe de um gabinete próprio (**Anexo I**) para a determinação destes parâmetros, que são:

- Medição da pressão arterial
- Administração de injetáveis e vacinas
- Colesterol total
- Triglicédeos
- Glicémia
- Testes de gravidez
- Consultas de nutrição
- Consultas de podologia
- Depilação a laser

Após me ter sido feita uma explicação acerca do funcionamento destes serviços, pude posteriormente, realizar alguns deles, de forma completamente autónoma.

A execução deste tipo de tarefas revelou-se de extrema importância, porque desta maneira pude estabelecer uma relação de maior proximidade com o utente, ajudando-o a interpretar os resultados das suas medições, aconselhando-o a tomar medidas não farmacológicas que pudessem ajudar a melhorá-los.

Além disso, no que respeita à administração de injetáveis, e sempre que o utente permitia, tive a oportunidade de acompanhar o farmacêutico ou técnico durante a administração.

Saliento, por isso, a importância destes serviços, uma vez que durante medições da pressão arterial, a título de exemplo, consegui perceber que muitos dos utentes não tomavam a medicação para o efeito. Sendo assim, foi-me possível intervir de forma ativa explicando a importância de fazer a toma da medicação, elucidando para os riscos inerentes a uma pressão arterial elevada, promovendo assim a adesão à terapêutica.

### **3.1.6. Multiplicidade de tarefas**

Durante o tempo de estágio pude desenvolver uma variedade de tarefas na farmácia, que permitiram uma aprendizagem mais completa e diversificada.

Deste modo, tive um papel muito ativo em atividades de *back office*, a referir, receção e conferência de encomendas (**Anexo 2**), gestão de devoluções, verificação de *stocks* e validades, e respetiva regularização. Tive também oportunidade de participar na organização da farmácia, nomeadamente, na disposição de medicamentos nos lineares, sendo que as minhas sugestões eram sempre tidas em consideração por toda a equipa. Estas tarefas eram realizadas diariamente e eram, quase exclusivamente, realizadas por mim e pelas restantes estagiárias nos momentos de maior fluxo de utentes.

É importante referir que, nas primeiras semanas/meses apenas me era possível concretizar este tipo de tarefas, dado que para a realização de um bom atendimento é necessário um maior conhecimento e experiência.

Contudo, apesar das minhas inseguranças, tive sempre um espírito proativo tentado acompanhar farmacêuticos e técnicos no momento da dispensa, para que posteriormente me fosse mais fácil conduzir um atendimento de forma autónoma, responsável e confiante.

### **3.1.7. Sistema informático- Sifarma 2000®**

Durante o MICF, pude ter um primeiro contacto, mais teórico, com sistema Sifarma 2000®. Contudo, só pude vir a aprofundar conhecimentos explorando este software, de forma mais prática, no decorrer do estágio em farmácia comunitária.

O Sifarma 2000® é uma ferramenta que permite auxiliar quer na gestão (gestão de stocks e encomendas), quer no atendimento, uma vez que não só oferece toda a informação científica, (posologia, indicação terapêutica, reações adversas, contraindicações, etc...) acerca de dado medicamento no ato da dispensa, como também oferece um sistema de segurança, feito através da leitura ótica dos medicamentos dispensados, evitando possíveis erros no momento da venda e garantindo o foco, fundamental, no bom aconselhamento ao utente<sup>3</sup>.

### **3.1.8. VALORMED**

A FP é uma das várias farmácias aderentes ao programa VALORMED. Este foi criado com objetivo de organizar a gestão dos resíduos gerados pelo setor farmacêutico, colocando ao serviço dos cidadãos um sistema cómodo e seguro para que estes se possam libertar de embalagens vazias e medicamentos fora de uso, de origem doméstica, contribuindo de uma forma significativa para a proteção do meio ambiente<sup>4</sup>.

Durante os atendimentos, pude perceber que hoje em dia há uma maior consciencialização para se entregarem embalagens de medicamentos fora de uso na farmácia, uma vez que eram vários os utentes que nos faziam chegar essas embalagens.

Contudo, continuei sempre a alertar os utentes para a importância de verificarem os prazos de validade dos medicamentos que tinham em casa ou outros que por algum motivo já não eram utilizados, fazendo-os chegar a farmácia para que no âmbito deste programa pudessem ter o fim adequado.



## **3.2. Pontos Fracos**

### **3.2.1. Aconselhamento de produtos cosméticos, dermofarmácia, puericultura e veterinária**

Uma das minhas maiores barreiras ao longo do estágio foi, sem dúvida, o aconselhamento de produtos de dermofarmácia e cosmética, puericultura e veterinária. Apesar de ao longo do MICF existirem unidades curriculares que contemplam estas áreas, é impossível conseguir-se explorar todas elas de forma adequada, para que futuramente seja possível responder melhor as necessidades do utente.

No que diz respeito à área de dermofarmácia e cosmética, as minhas maiores dificuldades resultaram do facto de existir uma enorme diversidade de marcas com diferentes gamas, tornando-se muito difícil adquirir conhecimentos rápidos acerca de cada produto e de cada marca. Já na área de puericultura e veterinária, essas dificuldades mostraram-se ser maiores, uma vez que foram áreas pouco exploradas, o que me levou a fazer uma pesquisa sobre os produtos que existiam na farmácia, para que assim pudesse fazer um melhor aconselhamento ao utente no ato da compra.

Além disso, saliento a extrema importância de ter uma equipa com grande experiência, que desde logo se mostrou disponível para fazer uma pequena apresentação das gamas dos produtos, de modo a tornar, o meu atendimento mais completo e independente.

### **3.2.2. Existência de “tempos mortos” e número excessivo de estagiários**

A FP, como referido anteriormente, situa-se à entrada da cidade de Marco de Canaveses. Por se tratar de uma cidade relativamente pequena, existiam alturas do dia, em que a afluência de pessoas à farmácia era diminuída, levando à existência de “tempos mortos”.

O facto de existirem três estagiárias, por um lado, foi muito importante, porque possibilitou a entajuda aquando da superação de dificuldades que pudéssemos encontrar, promovendo a troca de ideias, e conhecimentos, mas por outro lado, traduziu-se, também, num ponto fraco, uma vez que, por exemplo, quando existiam “tempos mortos” o trabalho de *backoffice* era apenas realizado por uma estagiária.

No entanto, sempre que tal acontecia, esse tempo livre era rentabilizado para adquirir conhecimentos em áreas, cujas fragilidades, eram mais vincadas, sendo o caso, essencialmente, da dermocosmética. Utilizava, ainda, esse tempo para relembrar alguns grupos farmacológicos de medicamentos, e quando necessário, organizava os lineares repondo MNSRM em falta.

### **3.2.3. Número reduzido de farmacêuticos**

A equipa da FP, como já referenciado, é constituída por três farmacêuticos sendo que destes três, apenas, dois trabalham no ativo, uma vez que o terceiro elemento se trata da diretora técnica, que só assume papel ativo em dias de maior afluência de utentes.

Apesar de toda a equipa ser muito dinâmica e prestável, o meu acompanhamento era na maioria das vezes, realizado por técnicos auxiliares ou técnicos de farmácia.

Posto isto, considero este um ponto fraco, tendo em conta que gostaria de aprender um pouco mais sobre as tarefas do farmacêutico no âmbito da farmácia comunitária, por forma a não me cingir apenas ao trabalho de *backoffice* e atendimento.

### **3.2.4. Reduzida preparação de manipulados**

Os medicamentos manipulados (MM), consistem na preparação de medicamentos, segundo as “Boas Práticas de Farmácia”. A manipulação de medicamentos ocorre quando há necessidade de se adaptar a terapêutica medicamentosa de um utente, nos casos em que não exista disponível, no mercado, alternativas que satisfaçam requisitos face a:

- Substância ativa ou combinação de substâncias ativas;
- Dose adaptada à indicação terapêutica e características metabólicas do utente;
- Intolerância a um ou mais dos componentes da fórmula industrial;
- Forma farmacêutica viável, ou adesão à terapêutica<sup>5</sup>.

Na FP pude apenas proceder à preparação de Vaselina Salicilada a 2% e à reconstituição de antibióticos e suspensões orais.

Assim, esta reduzida ou quase nula preparação de MM, acabou por se refletir num ponto negativo, uma vez que não tive oportunidade de experienciar outro tipo de manipulações, de forma a colocar em prática conhecimentos teóricos apreendidos durante o meu percurso académico.

Para responder às necessidades dos utentes, que procuravam estas formulações de MM, a farmácia solicitava a sua preparação a outras farmácias, via internet ou telefone.

### **3.2.5. Desconhecimento de nomes comerciais**

Uma outra grande dificuldade durante o estágio foi associar o nome DCI ao nome comercial do medicamento. Tal era importante, uma vez que a nível do atendimento, a maioria dos utentes apenas conhece o medicamento pelo seu nome comercial, e muitas vezes não o pronuncia corretamente, o que para mim, no início, foi difícil de gerir. Com o decorrer do

estágio, fui fazendo várias vezes a receção de encomendas, bem como a posterior arrumação dos medicamentos nas gavetas, o que me auxiliou imenso a fixar o design das diferentes embalagens, bem como nomes comerciais, respondendo às necessidades do utente de forma mais automática.

### **3.3. Oportunidades**

#### **3.3.1. Formações**

Um dos aspetos que saliento ao longo do meu estágio foi, sem dúvida, a possibilidade de participar em formações. Existiam dois tipos de formações: aquelas que eram dadas em locais fora da farmácia e aquelas que eram tidas na própria farmácia, promovidas por delegados de informação médica.

No que respeita a formações fora da farmácia, não me foi possível participar fisicamente, contudo muitas dessas formações possuíam inscrição online permitindo-me, assim, a possibilidade de fazer parte delas, e evoluir enquanto futura profissional. Já nas formações promovidas pelos delegados de informação médica, estive presente em todas elas nomeadamente em formações da marca Vichy®, Curaprox®, Nestlé®, entre muitas outras, que visavam dar a conhecer novas gamas de produtos e campanhas promocionais.

Considero que as formações às quais assisti, foram cruciais para que conseguisse manter-me atualizada face a novas gamas, podendo com isso aprender um pouco mais acerca das marcas e dos seus produtos, constituindo um enorme apoio no momento do atendimento ao utente.

#### **3.3.2. Ações educativas em escolas primárias**

A FP preocupa-se com saúde da população de forma a instruí-la, através de palestras de sensibilização.

A pedido da direção técnica da farmácia, foi-me proposto fazer uma ação de formação em escolas primárias de vários pontos do concelho. Nessa apresentação foram abordados dois temas: um sobre saúde oral e outro sobre proteção solar (**Anexo 3**). Esta apresentação foi dirigida a alunos entre o 1º e 4º ano de escolaridade, bem como a toda a comunidade escolar. Assim sendo, em conjunto com outra estagiária, para além da apresentação propriamente dita, preparámos também, brindes e jogos interativos, para que fosse mais fácil captar a atenção de todos, e tornar o trabalho mais didático e dinâmico.

Considero, assim, que realizar esta atividade me deu um gosto especial, não só porque pude pôr à prova, mais uma vez, a capacidade de comunicação em público, e de que forma posso melhorá-la, mas também, porque pude partilhar alguns conhecimentos com as crianças ajudando-as a crescer a nível pessoal e escolar/curricular.

### **3.3.3. Participação na organização física da farmácia**

Ter uma farmácia bem organizada beneficia tanto a sua imagem e aspeto físico, como promove o bem-estar do utente no seu interior. As estratégias de marketing são bastante importantes neste contexto, de forma a promover a disposição correta de MNSRM e outros produtos nos lineares.

Assim sendo, em conjunto com a equipa, pude trabalhar a forma mais correta de posicionar os produtos em locais estratégicos, tendo em conta as zonas quentes e as zonas frias, de maneira a torná-los acessíveis a todos os clientes. Existia, ainda, um espaço dedicado a produtos do mês, ou seja, produtos que naquele mês tinham descontos de 25%, 50% ou 75%.

Além disso, a organização do armazém era também muito importante para que todo o trabalho de *backoffice* pudesse ser realizado com qualidade. Por esta razão, durante os “tempos mortos”, em que o fluxo de clientes era menor, era possível proceder à organização e arrumação deste espaço, aproveitando também para fazer a reposição de medicamentos nas gavetas, respeitando a premissa de que os medicamentos de menor prazo de validade são colocados à frente sendo, por isso, estes os primeiros a sair.

## **3.4. Ameaças**

### **3.4.1. Existência de medicamentos esgotados**

Uma das situações mais complicadas pelas quais passei durante o atendimento, centrava-se no facto de existirem medicamentos esgotados ou rateados (medicamentos que os armazenistas possuem, mas em pouca quantidade para serem fornecidas às farmácias). Nestes casos, era necessário explicar ao utente que o medicamento que procurava estava esgotado, a nível, nacional sendo esse um problema alheio à farmácia. Contudo, era muito difícil haver compreensão por parte do cliente, responsabilizando, não só a farmácia, mas também os profissionais de saúde por esta falta, o que conduzia à diminuição da confiança no farmacêutico, acarretando inconvenientes para a farmácia.

Quando me deparava com estas situações, tentava encontrar uma solução junto do utente apresentando-lhe outras opções do mercado, como medicamentos genéricos equivalentes ao medicamento de marca que se encontrava esgotado, ou outros medicamentos genéricos equivalentes ao genérico que se encontrava esgotado.

No entanto, na maior parte das vezes, o cliente mostrava-se irredutível, ficando privado de dar continuidade à terapêutica o que acabava por gerar conflito, com repercussões na credibilidade da farmácia e na satisfação do utente.

### **3.4.2. Constante atualização de preços**

O preço dos medicamentos, bem como a sua comparticipação está constantemente a ser alterado, o que na maioria das vezes gera conflitos entre utente/farmacêutico. Esta alteração acontece quando surge no mercado um medicamento genérico equivalente ao respetivo medicamento de marca.

Durante os atendimentos surgiram várias situações em que utentes, principalmente aqueles que fazem medicação crónica, não compreendem o motivo das subidas de preço, mesmo quando explicadas pelo farmacêutico, assumindo que este aumento é responsabilidade da farmácia.

Além disso, outra situação que conduz a este tipo de conflitos prende-se com o facto das receitas eletrónicas trazerem, discriminado, o preço dos medicamentos. Este é um problema, que conduz, novamente, à desconfiança por parte dos utentes, dado que o preço de um medicamento na altura da dispensa, pode não ser equivalente ao preço em vigor aquando da data de prescrição da receita.

Assim, considero que fazer esta gestão de conflitos nem sempre foi fácil para mim, dado que a maioria dos utentes fazem parte de uma faixa etária um pouco mais avançada, e por isso, tornava-se complicado fazê-los entender tais situações/ocorrências.

### **3.4.3. Erros de stock**

Os erros de *stock* eram uma constante na farmácia, o que levava ao descontentamento do utente no momento da aquisição de um determinado produto.

Os *stocks* eram normalmente atualizados aquando da receção de encomendas, ou seja, sempre que era dada a entrada de encomendas através do sistema informático, a quantidade de produtos em *stock* era automaticamente atualizada.

Dada esta atualização automática de *stocks* torna-se possível, no momento do atendimento, verificar se a farmácia tinha ou não determinado medicamento, de forma a agilizar todo o processo.

No entanto, por vezes o *stock* que era dado pelo *software* não correspondia ao *stock* real existente na farmácia, o que acabava por causar um inconveniente para o utente e para o farmacêutico, que teria de explicar toda esta situação, levando o utente a ter de se deslocar a outra farmácia para fazer a sua aquisição.

Para controlar estes erros, sempre que algum elemento da equipa se deparava com algum *stock* errado, apontava num documento apropriado, o nome do produto, forma farmacêutica, dosagem e laboratório, para que posteriormente o farmacêutico responsável por esta tarefa pudesse analisar todas as situações, isoladamente, de forma a perceber o motivo do erro. No fim de todos os produtos seres analisados, o mesmo farmacêutico procedia à correção do *stock* no sistema informático atualizando-o, não induzindo o cliente em erro no ato da venda.

#### **3.4.4. Receitas manuais**

A prescrição de receitas manuais, embora escassa, ainda acontece nas farmácias comunitárias com alguma frequência. Este tipo de receitas implicam uma dupla verificação, uma vez que estão muito suscetíveis a erros.

Torna-se necessário fazer-se a verificação do nome do utente, número do beneficiário da entidade financeira responsável quando aplicável, a exceção legal aplicada, a vinheta do médico, identificação do medicamento, posologia e duração do tratamento, o número de embalagens, data de validade da prescrição (30 dias), assinatura do médico prescriptor e, ainda a ausência de rasuras ou caligrafias diferentes. Além disso, aquando da conclusão da venda, no verso da receita é necessária a impressão de todos os medicamentos dispensados, a assinatura do utente e do profissional de saúde que fez a venda, bem como a data e o respetivo carimbo.

Após concluídas as vendas, as receitas manuais eram colocadas num local apropriado para que posteriormente um farmacêutico procedesse a uma segunda verificação. A dupla verificação tem de ser feita, obrigatoriamente, de modo a garantir que não ocorreu nenhum erro, para que o Estado possa reembolsar a farmácia de acordo com as participações, para que isso não resulte em prejuízos monetários.

Em forma de conclusão, é importante referenciar que as receitas manuais acarretam alguns perigos, porque a segurança do utente fica comprometida devido aos erros humanos por parte do médico prescriptor ou do profissional na altura da dispensa.

## **4. Casos Clínicos**

**4.1. Mulher de aproximadamente 33 anos dirige-se à farmácia, explicando que se tinha esquecido de tomar a pílula na hora habitual, tendo relações sexuais nas horas seguintes, questionando-me acerca da possibilidade de poder estar grávida.**

- ❖ Mediante estas informações comecei por perguntar à utente se, após a relação sexual, realizou a toma da pílula, ao que esta me respondeu que sim.
- ❖ Mediante esta afirmação, questionei-a acerca do tempo que durou o esquecimento da pílula, ao que a utente respondeu que tomou a pílula 6h depois da hora habitual.
- ❖ Sendo assim, expliquei-lhe que como o esquecimento era inferior a 12h não há redução da proteção contraceptiva, acrescentando que após esta toma, deveria acabar os restantes comprimidos do blister à hora habitual.

**4.2. Rapariga com aproximadamente 25 anos dirige-se à farmácia queixando-se de dores de barriga e diarreia, procurando algo que lhe pudesse aliviar os sintomas.**

- ❖ Comecei por perguntar à utente se para além desses sintomas, tinha tido febre ou vómitos, ao que ela me respondeu que apenas tinha cólicas e diarreia.
- ❖ Seguidamente, questionei-a acerca de poder ter comido alguma coisa que não fizesse parte da sua alimentação habitual e que lhe pudesse ter causado a má disposição, ao que me respondeu também que não, e que, normalmente, fazia refeições ligeiras.
- ❖ Finalmente, acabei por perguntar se tinha contactado, recentemente, com alguém que tivesse tido uma virose ou uma gastrite, ao que prontamente se lembrou que tinha estado com uma criança com gastrite uns dias antes.
- ❖ Sendo assim, alertei a utente para o facto de poder ter também uma gastrite, decorrente do contacto com a criança, e aconselhei-a a tomar Buscopan® de forma a aliviar o desconforto gastrointestinal que apresentava, bem como Atyflor® para restabelecer o equilíbrio da flora intestinal, proporcionado uma sensação de bem-estar.
- ❖ Após explicar a posologia dos dois medicamentos, referi que se os sintomas não desaparecessem deveria consultar um médico de forma a solucionar o problema.

## **5. Conclusão**

Realizar o estágio em farmácia comunitária foi deveras fulcral, e um marco importante na minha vida enquanto futura farmacêutica.

O estágio curricular foi o culminar de todos os conhecimentos adquiridos durante estes 5 anos no MICF, permitindo coloca-los à prova e assim ter uma visão mais alargada de como é a realidade do trabalho.

Na FP pude, entre várias outras coisas, perceber a importância de ter uma equipa unida, sempre pronta a ajudar e perceber, também, que um farmacêutico para além de intervir no aconselhamento ao utente, deve ser um profissional preparado para saber ouvi-lo, pois muitas vezes pode fazer diferença na vida de muitos utentes, em geral mais idosos, que todos os dias vem a farmácia.

Concluo, afirmando que consegui, efetivamente, ter uma outra prespetiva acerca do que é ser farmacêutico, que o seu papel é muito importante na sociedade, fazendo a ligação entre o medicamento e o utente. Acrescento ainda que, apesar de haver um longo caminho a percorrer, todos os ensinamentos que me foram proporcionados, contribuíram, sem dúvida, para a minha evolução enquanto profissional de saúde, com uma vontade enorme de me tornar cada vez melhor no desempenho das minhas funções, e desta forma proporcionar um atendimento de excelência ao utente.



## 6. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária** [Consult 17 de maio de 2019] Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. SANTOS, H.J., CUNHA, I., COELHO, P., CRUZ, P., BOTELHO, R., FARIA, G., MARQUES, C., GOMES, A. - **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)**. 3ª Edição. Concelho Nacional da Qualidade, 2009. [Consult. 20 de maio de 2019] Disponível na Internet em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas\\_praticas\\_farmaceuticas\\_para\\_a\\_farmacia\\_comunitaria\\_2009\\_20853220715ab14785a01e8.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf)
3. GLINTT - **Sifarma** [Consult. 20 de maio de 2019] Disponível na Internet em: <https://www.glintt.com/pt/o-quefazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
4. VALORMED - **Cidadão e comunidade** [Consult. 20 maio de 2019] Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/paginas/12/spancidadaospan-e-comunidade>
5. BOAS PRÁTICAS EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA - **Norma específica sobre manipulação de medicamentos** [Consult. 21 de maio de 2019] Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c\\_n006\\_00\\_norma\\_especifica\\_sobre\\_manipulacyayo\\_de\\_medicamentos\\_20991760195afd9cafc3f20.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c_n006_00_norma_especifica_sobre_manipulacyayo_de_medicamentos_20991760195afd9cafc3f20.pdf)

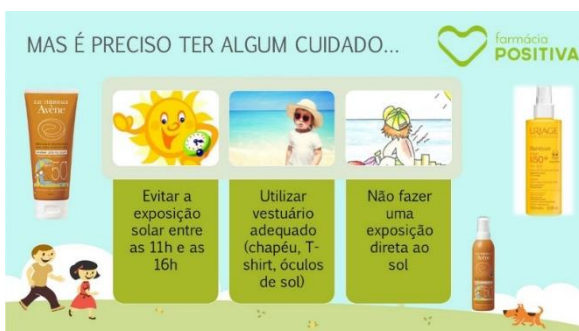
## 7. Anexos



**Anexo I** - Gabinete de determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos.



**Anexo 2 - Armazém/backoffice- receção de encomendas.**



**Anexo 3** - Apresentação sobre “Proteção Solar” realizada em escolas primárias.





**Anexo 4** - Apresentação sobre “Saúde oral” realizada em escolas primárias.

**Parte C - Monografia - Esclerose Múltipla:  
mecanismos moleculares, da patologia aos alvos  
terapêuticos.**

***Orientadora:*** Professora Doutora Maria Celeste Fernandes Lopes

## **Abreviaturas**

**AG** - Acetato de glutirâmico

**BDMC** - Bisdemetoxicurcumina

**BHE** - Barreira Hematoencefálica

**DMC** - Demetoxicurcumina

**DMF** - Dimetil fumarato

**EAE** - Encefalomielite Autoimune Experimental

**EBNA-I** - Antígeno Nuclear do Vírus Epstein-Barr

**EBV** - Vírus de Epstein-Barr

**EM** - Esclerose Múltipla

**EMPP** - Esclerose Múltipla Progressiva Primária

**EMPS** - Esclerose Múltipla Progressiva Secundária

**EMRR** - Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente

**EMSR** - Esclerose Múltipla Surto Remissão

**EPE** - Estudos de Potenciais Evocados

**FDA** - *Food and Drug Administration*

**HLA** - Antígeno leucocitário humano

**IFN- $\beta$**  - Interferão Beta

**JCV** - Vírus John Cunningham

**MHC II** - Complexo Major de Histocompatibilidade II

**PAMP** - Padrões Moleculares Associados a Patógenos

**SCI** - Síndrome Clínico Isolado

**LMP** - Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

**PBM** - Proteína Básica da Mielina

**ROS** - Espécies Reativas de Oxigénio

**SIP** - Esfingosina-1-fosfato

**SNC** - Sistema Nervoso Central

**TLR's** - Toll-like Receptors

**VCAM-I** - Molécula-I de adesão celular vascular



## **Resumo**

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença incapacitante que se caracteriza por causar inflamação, desmielinização e neurodegeneração no Sistema Nervoso Central (SNC), afetando milhões de pessoas em todo o mundo.

Embora a etiologia não seja totalmente conhecida, fatores genéticos, fatores ambientais, fatores dietéticos e hábitos quotidianos, contribuem para o desenvolvimento desta patologia.

De forma geral, os mecanismos inerentes ao desenvolvimento da doença estão associados à ativação de células T auto reativas, que são responsáveis por reconhecer antígenos endógenos, designadamente antígenos de vírus ou bactérias. Quando se dá esta ativação celular, as células T invadem SNC, desencadeando uma cascata de inflamação, que conduz à produção de citocinas pró-inflamatórias, e formação de lesões.

O tratamento da EM passa por terapias imunomoduladoras, orais e injetáveis, que ao longo dos anos têm vindo a ser renovadas e melhoradas, devido ao desenvolvimento de novas moléculas mais eficazes e seguras.

Recentemente, a curcumina tem vindo a ser estudada como forte candidata na terapêutica da EM, dado que este componente da *Curcuma Longa* apresenta potentes efeitos anti-inflamatórios, de grande interesse, do ponto de vista clínico.

**Palavras-Chave:** esclerose múltipla, alvos terapêuticos, mecanismo molecular da patologia, curcumina.

## **Abstract**

Multiple Sclerosis (MS) is a disabling disease characterized by inflammation, demyelination and neurodegeneration in the Central Nervous System (CNS), affecting millions of people around the world.

Although the etiology is not fully understood, genetic factors, environmental factors, dietary factors and daily habits contribute to the development of this pathology.

In general, the mechanisms inherent to the development of the disease are associated with the activation of auto reactive T cells, which are responsible for recognizing endogenous antigens, namely antigens of viruses or bacteria. When this cellular activation occurs, T cells invade the CNS, triggering a cascade of inflammation, which leads to the production of proinflammatory cytokines, and lesion formation.

The treatment of MS involves immunomodulatory, oral and injectable therapies, which over the years have been renewed and improved, due to the appearance of new molecules more effective and safe.

More recently, curcumin has been studied as a strong candidate in MS therapy, since this component of *Curcuma Longa* has potent anti-inflammatory effects, of great interest, from the clinical point of view.

**Keywords:** multiple sclerosis, therapeutic targets, molecular mechanism of pathology, curcumin.

## **I. Introdução**

### **I.1 Esclerose Múltipla**

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune que causa inflamação, desmielinização e neurodegeneração no Sistema Nervoso Central (SNC)<sup>1,2</sup>, afetando, aproximadamente, 2,3 milhões de pacientes no mundo<sup>3,4</sup>, com predominância em toda a Europa, Sul do Canadá, Norte do Estados Unidos, Nova Zelândia e Sudeste da Austrália<sup>5</sup>.

Nesta patologia ocorre a perda de mielina, responsável pela rápida condução de impulsos elétricos e do potencial de ação para a célula-alvo, levando a uma série de distúrbios neurológicos, perda de capacidade cognitiva e problemas de visão<sup>1,2</sup>.

Nestes locais, onde a mielina é destruída, formam-se placas ou lesões denominadas de cicatrizes, que surgem em diferentes áreas do cérebro e da medula espinhal<sup>6</sup>.

A terapêutica da EM é baseada no uso de anti-inflamatórios e compostos anti-degenerativos<sup>7</sup>. Existem hoje vários medicamentos imunomoduladores aprovados para o tratamento dos vários tipos de EM que utilizam diferentes vias de administração, tais como o IFN- $\beta$ , Acetato de Glatirâmero, Natalizumab, Fingolimod, Teriflunomida e Dimetil Fumarato<sup>8</sup>.

Atualmente, os tratamentos não têm capacidade de promover a reparação. Para aumentar a eficácia de uma terapia na EM e evitar efeitos secundários graves, decorrem estudos de novas estratégias terapêuticas que envolvem imunomodulação, neuroproteção e promoção de mecanismos de reparação estruturais e funcionais<sup>9,10,11</sup>.

No entanto, para alcançar este objetivo terapêutico, é imperativo compreender os mecanismos que regem a reparação da mielina<sup>12</sup>.

## 1.2 Etiologia

Diversos estudos têm sido realizados, de forma a identificar os possíveis mecanismos envolvidos no desenvolvimento EM<sup>13</sup>.

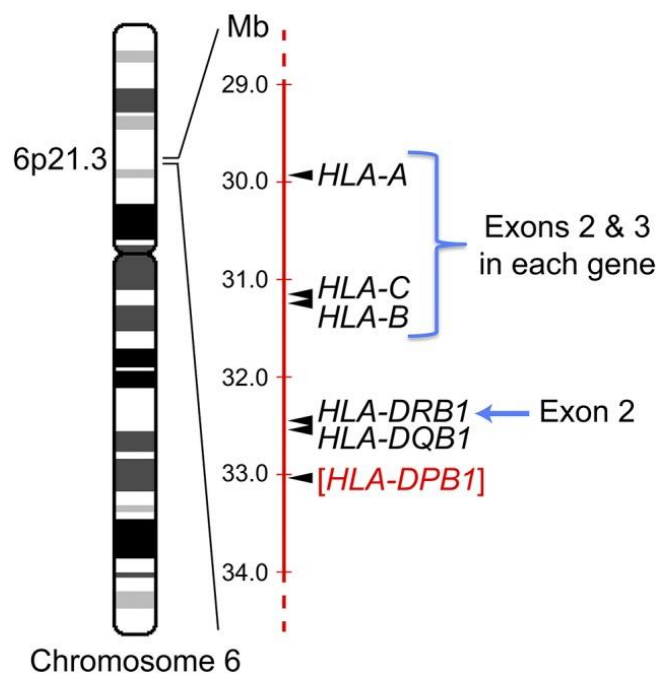
Embora não estejam ainda bem esclarecidas, pensa-se que as principais causas responsáveis pela desregulação do sistema imune são de ordem genética, ambiental e dietética<sup>13</sup>.

### 1.2.1 Fatores genéticos

Estudos epidemiológicos sugerem que até 60% a 70% do risco total de EM está associado a fatores genéticos<sup>14</sup>.

Após a análise de grupos de famílias portadoras de doença, é possível verificar a existência de uma forte componente genética, dado que em familiares diretos o risco de desenvolver EM é 10-50 vezes maior do que na população em geral<sup>8,15</sup>.

Assim, é possível verificar que a suscetibilidade à EM é poligénica, envolvendo um conjunto de genes responsáveis pelo desenvolvimento da doença. Desse conjunto, faz parte a associação do Antígeno Leucocitário Humano (HLA) ou Complexo Major De Histocompatibilidade (MHC), com o alelo DRB1, formando o gene HLA-DRB1, sendo este o responsável pelo desenvolvimento da doença<sup>8,16,17</sup>.



**Figura I** - Estrutura génica do antígeno leucocitário humano (Adaptado de Warren, E. et al. 2012).

### **1.2.2 Fatores ambientais**

Os fatores ambientais, como a infeção por Vírus Epstein-Barr (EBV), a deficiência de vitamina D e hábitos tabágicos, têm sido estudados e fortemente associados ao risco de EM.

A radiação ultravioleta, obtida através da luz solar, sintetiza na pele vitamina D, importante na proteção da EM. Em zonas onde o clima é temperado, distantes do equador, a absorção de vitamina D está comprometida, fazendo com que estas populações tenham uma maior predisposição de desenvolver EM<sup>8,17</sup>.

O vírus EB afeta um grande número de indivíduos em todo o mundo não apresentando, na maioria das vezes, sintomas associados<sup>18</sup>.

Como referido anteriormente, a infeção por EBV está associada ao desenvolvimento desta patologia, dado o grande número de pacientes, portadores de EM, evidenciarem níveis elevados de anticorpos contra o antigénio-I nuclear do vírus Epstein-Barr (EBNA-I) no soro<sup>19</sup>, constatando-se, por isso, que o risco é 15 vezes maior em indivíduos com um historial de infeção na infância e cerca de 30 vezes mais elevada em indivíduos infetados durante a adolescência ou numa fase mais tardia da vida<sup>8</sup>.

Além disso, é importante referir que a relação entre a EM e o fumo do tabaco é dose-dependente, isto é, existe uma correlação de proporcionalidade entre estes dois elementos na medida em que a quantidade de tabaco consumido<sup>19</sup> contribui para a evolução da doença. A *odds ratio* é aproximadamente 1,5 em fumadores quando comparado com não fumadores<sup>8</sup>.

### **1.2.3 Fatores dietéticos e estilo de vida**

Os fatores dietéticos, em especial o excessivo consumo de sal, bem como os hábitos quotidianos, nomeadamente a privação do sono, associada à desregulação de melatonina, promovem o desenvolvimento da EM<sup>8</sup>.

Num estudo realizado *in vitro*, a partir de um modelo animal com Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE), foi testada a atuação de dois componentes alimentares, a referir sal e café. Demonstrou-se, então, que condições salinas elevadas induzem um estado pró-inflamatório, resultando, conseqüentemente, no agravamento da doença no modelo animal<sup>19</sup>. Em contrapartida, a ingestão de café, pelas propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias da cafeína, demonstrou ter um efeito protetor<sup>19,20</sup>.

Tal como referido, a privação do sono, associado à desregulação da melatonina (hormona envolvida na regulação do Ritmo Circadiano), contribui para o desenvolvimento desta

patologia, devido ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, e consequente exacerbação da doença<sup>19</sup>.

<b>Fatores genéticos</b>	<b>Fatores ambientais</b>	<b>Fatores dietéticos e estilo de vida</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Gene HLA-DRBI</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infecção por EBV</li><li>• Deficiência em vitamina D</li><li>• Hábitos tabágicos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Consumo excessivo de sal</li><li>• Desregulação da melatonina</li></ul>

**Figura 2-** Resumo dos principais fatores de risco na EM.

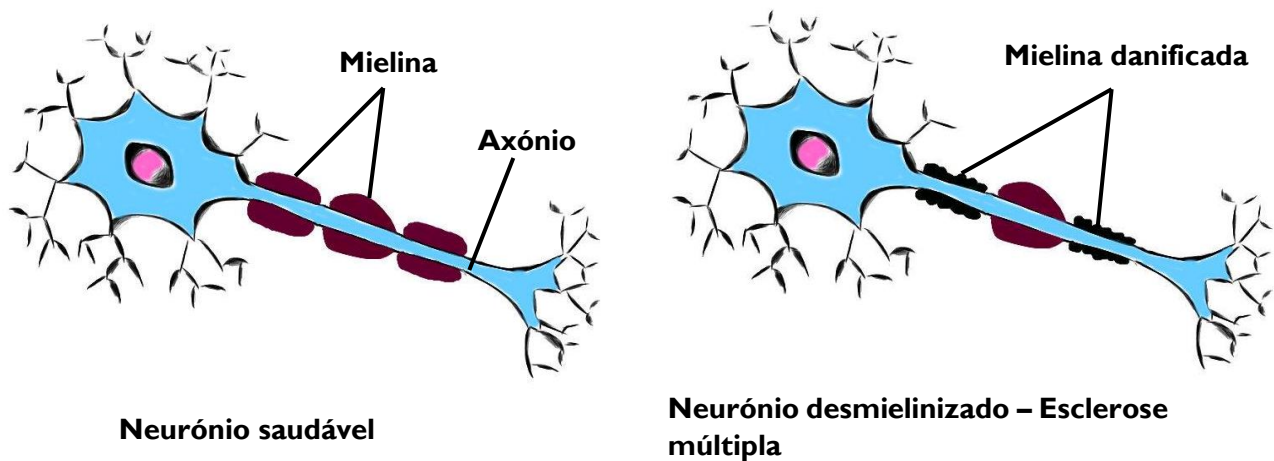
### **1.3 Sintomas**

Como é visível na **Figura 3**, em situações normais, o impulso nervoso é propagado através dos nódulos não mielinizados de *Ranvier*, onde se dá a despolarização dos canais de sódio dependentes da voltagem, de modo a conduzir, de forma rápida, o potencial de ação para o próximo nódulo.

Na EM, como há destruição da bainha de mielina, os axónios desmielinizados conduzem impulsos a uma velocidade reduzida, traduzindo-se em atrasos na condução de potenciais de ação, o que resulta no aparecimento de sintomas, que variam dependendo do local do cérebro que é afetado<sup>6,21,22</sup>.

Estes sintomas podem ser monofásicos, com uma única ocorrência, ou multifásicos de natureza recidivante, ou progressiva. Nesta linha de raciocínio, os pacientes podem apresentar perda de acuidade visual, parestesias (sensações cutâneas como frio, calor, e dormência/formigueiro) dor ocular e discromatopsia (perceção anormal das cores)<sup>21</sup>, visão turva durante um banho quente ou após um esforço físico - **fenómeno de Uhthoff** - , fraqueza dos membros, fraqueza induzida pelo exercício, diminuição no processamento de informação, fadiga generalizada<sup>23</sup> e, ainda, sensação de choque elétrico transitório que passa pelo pescoço podendo irradiar-se para os membros inferiores e superiores - **Sinal de Lhermitte**<sup>24</sup>.

Além disso, a disfunção da bexiga é bastante comum, ocorrendo em 90% dos pacientes portadores de EM refletindo-se em problemas de incontinência e/ou infecções recorrentes do trato urinário<sup>23</sup>.



**Figura 3** – Neurónio desmielinizado VS Neurónio saudável.

**Tabela I** - Locais de lesão e principais sinais/sintomas da EM (Adaptado de Compston, A. et al. 2002)

Localização	Sintomas	Sinais
<b>Cérebro</b>	Perda da capacidade cognitiva; Depressão; Epilepsia (raro).	Déficie de atenção Demência
<b>Nervo ótico</b>	Perda de visão	Perda de acuidade visual; Dificuldade em distinguir as cores.
<b>Cerebelo</b>	Tremores	Disartria
<b>Tronco cerebral</b>	Perda de equilíbrio; Diplopia.	Descoordenação motora; Nistagmo
<b>Medula espinhal</b>	Fraqueza; Rigidez; Espasmos.	Alteração do tónus muscular
<b>Outros</b>	Fadiga; Disfunção erétil; Disfunção da bexiga	

## 1.4 Tipos de Esclerose Múltipla

As manifestações da EM são caracterizadas por uma alta interindividualidade, em que a gravidade e duração dos sintomas dependem da extensão dos danos neurológicos. Os períodos de remissão da doença podem ser seguidos por recaídas designados, clinicamente, de episódios agudos ou subagudos<sup>25</sup>.

De modo a quantificar-se a incapacidade provocada pela EM foi criada a *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), responsável, também, por monitorizar a progressão da doença<sup>25</sup>.

A primeira manifestação clínica da doença é chamada Síndrome Clínico Isolado (CIS), e define-se por um episódio neurológico que dura pelo menos 24 horas, causado por inflamação ou desmielinização, que pode evoluir, clinicamente, para EM<sup>25</sup>.

Quando o CIS se manifesta como um sinal evolutivo da EM, é possível identificar-se quatro subtipos clínicos distintos<sup>26</sup>:

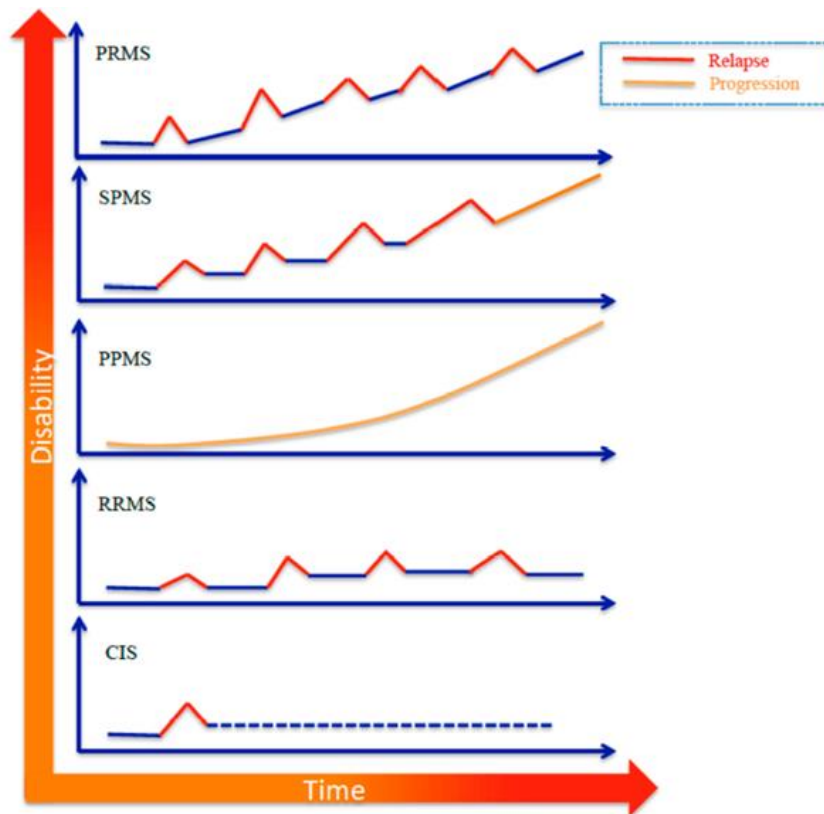
- **Esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR)**, é o tipo clássico de diagnóstico de EM, sendo caracterizada por surtos ou exacerbações de sintomas já existentes, ou o aparecimento outros, seguidos de um período de recuperação parcial ou total que pode durar dias, semanas ou meses<sup>23</sup>. Ao fim de 10-15 anos, 85% destes pacientes podem entrar na fase da EMPS<sup>27</sup>.

- **Esclerose múltipla progressiva secundária (EMPS)**, caracterizada por perda da função neurológica ao longo do tempo com agravamento gradual dos sintomas. Embora possam haver períodos de remissão, estes são cada vez mais reduzidos e acompanhados por progressão da severidade dos sintomas<sup>23</sup>.

- **Esclerose múltipla progressiva primária (EMPP)**, onde a incapacidade neurológica evolui progressivamente sem interrupções (sem remissões) desde o aparecimento da doença<sup>27</sup>. Esta surge numa idade mais avançada (40 anos)<sup>21</sup> e abrange cerca de 10-20% dos pacientes.

- **Esclerose múltipla surto-remissão (EMSR)** ou EM benigna, na qual aproximadamente 10% apresenta disfunção neurológica e pequenas exacerbações passados 10 ou mais anos<sup>26</sup>.





**Figura 4-** Sintomatologia padrão que define os subtipos de EM. CIS- Síndrome Clínico Isolado; EMRR-Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (RRMS); EMPP- Esclerose Múltipla Progressiva Primária (PPMS); EMPS- Esclerose Múltipla Progressiva Secundária (SPMS); EMSR-Esclerose Múltipla Surto Remissão (PRMS). (Adaptado de Lo Sasso. *et al.* 2019).

## 1.5 Diagnóstico

O diagnóstico da EM é bastante complexo devido à grande heterogeneidade da fisiopatologia da doença<sup>25</sup>.

Por isso, o diagnóstico é baseado na história clínica, sinais e sintomas decorrentes de lesões da substância branca, disseminadas no tempo e no espaço<sup>28</sup> e exames complementares de Ressonância Magnética, Punção Lombar e Estudos de Potenciais Evocados (EPE)<sup>6</sup>.

Os exames de Ressonância Magnética permitem utilizar um forte campo magnético, evidenciando lesões na substância branca<sup>21</sup>. A Punção Lombar retira líquido cefalorraquidiano (LCR), por forma a avaliar processos inflamatórios no SNC<sup>28</sup>. Por fim, os EPE tratam-se de um

conjunto de exames neurológicos que possibilitam a avaliação funcional das vias do SNC e periférico<sup>6</sup>.

Assim, de forma a auxiliar o diagnóstico é muito recorrente, na prática clínica, usar-se os “Critérios de McDonald”. Estes critérios têm em conta a dificuldade da identificação precoce da doença, focando a necessidade do uso de novas tecnologias, pelo que têm vindo a ser atualizados ao longo dos anos (2005, 2010 e 2017), por forma a alcançar uma avaliação melhor e mais objetiva da EM<sup>27</sup>.

**Tabela II-** Comparação dos critérios de diagnóstico de McDonald 2010 e 2017 (Adaptado de Jiwon Oh, *et al.* 2018).

2010 McDonald criteria	New 2017 McDonald criteria
<b>Dissemination in space</b>	<b>Dissemination in space</b>
Presence of at least one lesion in at least two out of four CNS areas:	Presence of at least one lesion in at least two out of four CNS areas:
Periventricular	Periventricular
Juxtacortical	Cortical or juxtacortical
Infratentorial <sup>a</sup>	Infratentorial <sup>b</sup>
Spinal cord <sup>a</sup>	Spinal cord <sup>b</sup>
<b>Dissemination in time</b>	<b>Dissemination in time</b>
A new T2 and/or Gd-enhancing lesion on follow-up MRI, with reference to a baseline scan, irrespective of the timing of the baseline MRI	A new T2 and/or Gd-enhancing lesion on follow-up MRI, with reference to a baseline scan, irrespective of the timing of the baseline MRI
Simultaneous presence of asymptomatic Gd-enhancing and nonenhancing lesions at any time	Simultaneous presence of asymptomatic Gd-enhancing and nonenhancing lesions at any time
	In patients fulfilling DIS, the presence of OB in CSF could demonstrate DIT allowing MS diagnosis

## 2. Mecanismos moleculares da patologia

A imunopatogénese da EM é marcada pela inflamação associada fortemente à desmielinização e neurodegeneração, sendo que é mais pronunciada em fases agudas da doença<sup>28</sup>.

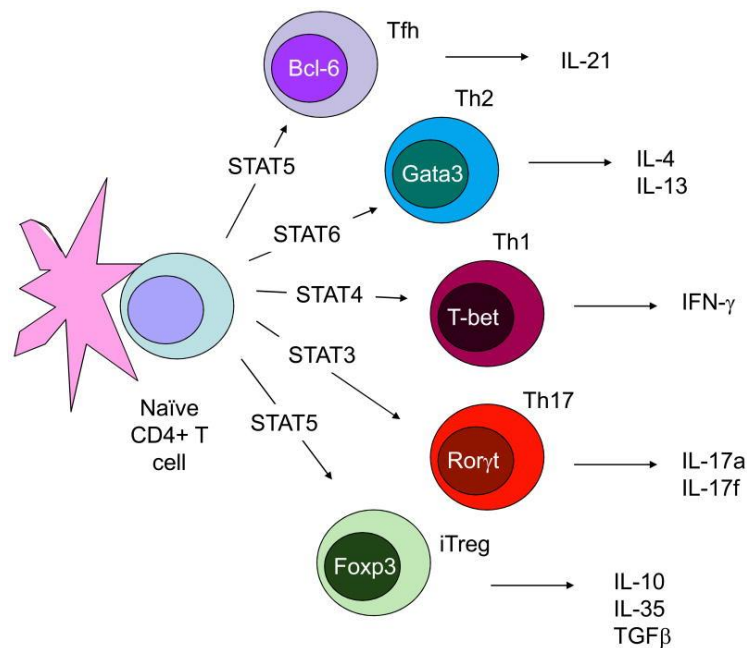
Apesar de ainda não ser completamente compreendida a patogénese desencadeante da EM, os principais mecanismos moleculares englobam as seguintes etapas:

### Etapa I: Ativação – reconhecimento de antígenos endógenos

Em lesões cerebrais, provocadas pela EM, foi evidenciada a presença de células T CD8+, interferão gama (INF- $\gamma$ ), e interleucina 17 (IL-17), secretadas, respetivamente, por células Th1 e Th17 (linfócitos T CD4+ 1 e 17)<sup>8</sup>.

Constatou-se, por isso, que os linfócitos T CD8+ estão envolvidos na lesão axonal direta em neurónios e oligodendrócitos, e as células Th1 e Th17 contribuem para a formação de lesões inflamatórias agudas<sup>8</sup>.

Nesta linha de raciocínio, face à exposição a fatores de risco, as células T auto reativas periféricas reconhecem antígenos endógenos do SNC (principalmente componentes da mielina), como sendo agentes estranhos ao organismo, - **Reatividade Cruzada** - conduzindo, por fim, à ativação de células T CD4+ auto reativas<sup>8</sup>;



**Figura 5** - Diferenciação dos linfócitos T CD4+ (Adaptado de O'Shea et al 2010).

### **Etapa 2 e 3: Migração de linfócitos T até ao SNC**

Uma vez ativados periféricamente, os linfócitos T CD4<sup>+</sup> auto reativos ligam-se à barreira hematoencefálica (BHE), alcançando o SNC<sup>8</sup>.

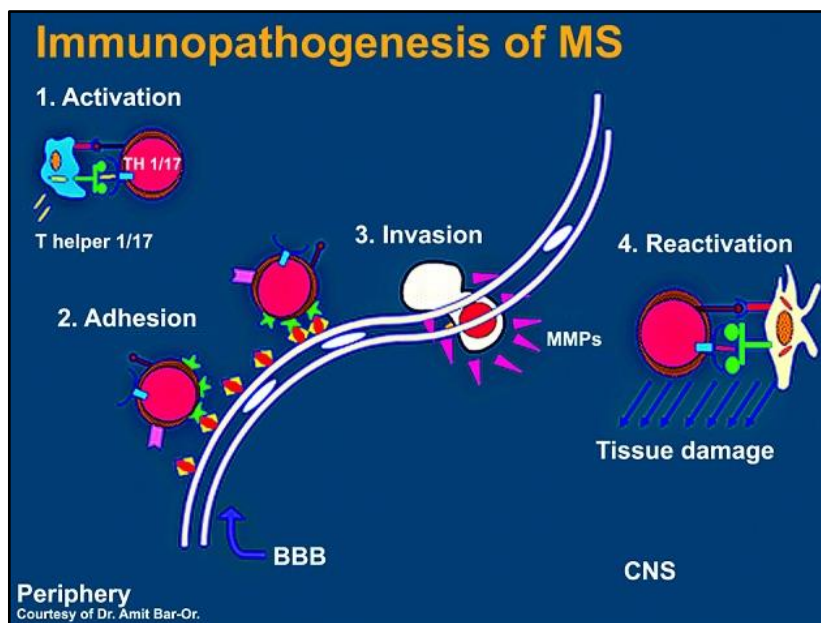
Este fenómeno é possível porque as células T CD4<sup>+</sup> auto reativas expressam, na sua superfície, o antígeno-4 muito tardio (VLA-4) que, através do recetor da integrina  $\alpha 4\beta 1$ , interage com a molécula-1 de adesão celular (VCAM-1), presente em células endoteliais, permitindo a adesão na BHE<sup>8</sup>.

Este processo é facilitado, através da expressão e regulação de metaloproteinases de matriz (MMP's) e quimiocinas, que permitem a penetração dos linfócitos T no parênquima do SNC, através da criação de pequenas aberturas no endotélio da BHE<sup>29,30</sup>;

### **Etapa 4: Reativação – Inflamação e desmielinização do SNC**

No interior do SNC, os linfócitos T auto reativos sofrem reativação através da interação do MHC II, expresso em células apresentadoras de antígenos, com a Proteína Básica da Mielina (PBM). Esta interação ativa uma cascata de inflamação que se traduz na produção de citocinas pró-inflamatórias, macrófagos, células T e células B o que, conseqüentemente, resulta em danos na mielina e formação de lesões inflamatórias<sup>8,30</sup>.

Da informação existente na literatura, é possível afirmar que os mecanismos do sistema imune estão envolvidos na formação de placas desmielinizantes, sendo que todos esses processos são conduzidos por células T CD8<sup>+</sup>, e principalmente células T CD4<sup>+</sup> auto reativas<sup>8,30</sup>.



**Figura 6** - Teoria autoimune da patogénese da EM. BHE – Barreira Hematoencefálica (BBB); MMPs – Metaloproteinases De Matriz (MMPs); SNC – Sistema Nervoso Central (SNC) (Adaptado de Lazibat, 2018).

### **3. Principais opções terapêuticas e alvos terapêuticos**

#### **3.1 Terapias injetáveis**

O objetivo de terapias imunomoduladoras é reduzir a frequência de surtos e impedir a progressão da invalidez em pacientes portadores<sup>31</sup>. O mecanismo de ação destes fármacos passa por suprimir a resposta imune mediada por células T auto-reativas<sup>8</sup>.

Dos fármacos mais utilizados, atualmente neste tipo de terapêutica injetável estão: Interferão Beta (INF- $\beta$ ), Acetato de Glatirâmero (AG), Natalizumab e Mitoxantrona.

- **Interferão Beta (INF- $\beta$ )**

Os interferões (IFNs) são proteínas endógenas que estão envolvidas na resposta imune contra antígenos bacterianos e virais. Os INF- $\beta$ , que possuem duas moléculas - **INF- $\beta$ 1a e INF- $\beta$ 1b**, - são fármacos de primeira linha no tratamento de pacientes com EM recidivante e CIS<sup>8,31</sup>.

Este fármaco é responsável por reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente o INF- $\gamma$ , traduzindo-se na diminuição da atividade inflamatória neuronal.

Além disso, o INF- $\beta$ , é capaz de provocar a inibição da proliferação de linfócitos T e reduzir a sua migração através da BHE, impedindo a desmielinização do SNC<sup>31,32</sup>.

Os principais efeitos colaterais inerentes ao uso do INF- $\beta$  incluem, reações no local da injeção, depressão, anomalias na tiróide e leucopenia<sup>8</sup>.

- **Acetato de glatirâmero (AG)**

O Acetato de Glatirâmero (AG) ou copolímero I é um polipéptido sintético composto por 4 aminoácidos (ácido L-glutâmico, L-lisina, L-alanina e L-tirosina), semelhante à proteína básica da mielina<sup>32</sup>.

Tendo em conta os mecanismos moleculares inerentes ao desenvolvimento de EM, é sabido que a mielina é destruída através da sua interação com moléculas MHC II, expressas na superfície de APC's.

Deste modo, o AG atua ligando-se às moléculas MHC II e, por isso, compete com a mielina por estes recetores, impedido a ativação dos linfócitos T e aumentando o nível de citocinas com atividade anti-inflamatória o que, consequentemente, conduz à proteção neuronal<sup>8,31</sup>.

Apesar da eficácia, em termos de redução de recidivas e lesões visíveis em exames de ressonância magnética, ser muito semelhante ao INF- $\beta$ , o AG tem um efeito limitado no diz respeito à inibição da progressão da incapacidade<sup>33</sup>.

Neste caso, os efeitos adversos da utilização do AG incluem, entre outros, reações no local da injeção, sensação de aperto no peito e palpitações<sup>8</sup>.

- **Natalizumab**

O Natalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo a subunidade  $\alpha 4$  das integrinas dos linfócitos, impedindo o desenvolvimento de lesões inflamatórias cerebrais, envolvidas na desmielinização e perda axonal<sup>8,34,35</sup>.

Este fármaco liga-se à integrina  $\alpha 4\beta 1$ , presente na superfície dos linfócitos, por forma a bloquear a sua interação com a VCAM-1, expressa na superfície de células endoteliais, inibindo a migração de linfócitos T auto reativos através da BHE, de modo a impedir a sua entrada no parênquima do SNC<sup>8,35</sup>.

No entanto, em 2005 o Natalizumab foi retirado do mercado, dado o elevado número de casos de pacientes que desenvolveram Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (PML). Esta infeção oportunista é provocada pelo Vírus John Cunningham (JCV)<sup>8</sup>, responsável pela desmielinização progressiva da substância branca do cérebro<sup>36</sup>.

Um ano depois, em 2006, a *Food and Drug Administration* (FDA) disponibilizou novamente o Natalizumab, uma vez que os benefícios deste fármaco eram substanciais como forma de tratamento<sup>35</sup>.

Atualmente, devido ao risco de desenvolver PML, o Natalizumab é utilizado como medicamento de segunda linha, somente em pacientes com estados de doença avançada ou efeitos secundários intoleráveis com tratamentos de primeira linha<sup>8</sup>.

- **Mitoxantrona**

A Mitoxantrona, foi desenvolvida no final da década de 70<sup>37</sup>, e classifica-se como uma antracendiona sintética, funcionando como agente antineoplásico usado no tratamento de vários tipos de neoplasias, como cancro da mama, cancro da próstata, leucemia e linfoma<sup>8,37</sup>.

Os efeitos imunomoduladores deste fármaco incluem, não só, a inibição da proliferação de macrófagos, células T e células B<sup>8</sup>, como também, a inibição da enzima topoisomerase do tipo II, bloqueando a síntese e reparação do DNA<sup>38</sup>.

Assim, a Mitoxantrona é essencialmente utilizada para reduzir, tanto a frequência de recidivas, como a progressão de incapacidade em pacientes com EMRR e na EMPS<sup>8</sup>. No entanto, a sua utilização é limitada, dado que acarreta um elevado risco de cardiotoxicidade, devido à dose, e leucemia aguda, devido ao tratamento<sup>8,31</sup>.

### **3.2 Terapias orais**

Atualmente, existe uma panóplia de terapias orais que visam o tratamento da EM, equilibrando a eficácia e segurança inerentes ao seu uso.

Estas terapias apresentam um potente efeito sob a redução de recidivas e progressão de incapacidade, sendo mais eficazes quando comparadas à terapêutica injetável<sup>8</sup>.

De entre os fármacos mais utilizados na terapia oral citam-se: Fingolimod (FTY720), Teriflunomida e Dimetil Fumarato (BG-12).

- **Fingolimod**

O Fingolimod, é um composto sintético derivado da miriocina, metabolito secundário do fungo *Isaria Sinclairii*, que foi aprovado, em 2010, pela FDA como um novo tratamento para a EM, com um potente efeito imunossupressor<sup>39</sup>.

O Fingolimod, análogo sintético da esfingosina-1-fosfato (SIP), ao ser metabolizado pela enzima esfingosina quinase, resulta no seu metabolito ativo - **Fingolimod-Fosfato**<sup>25</sup>.

Nesta linha de raciocínio, este composto ativo atua, de forma autócrina e parácrina, através da ligação a quatro recetores da SIP (SIP<sub>1</sub>-SIP<sub>5</sub>), acoplados a proteína G. Estes subtipos de recetores são expressos de forma desigual. Os recetores SIP<sub>1</sub>, SIP<sub>2</sub>, e SIP<sub>3</sub> são expressos ubiquamente, o recetor SIP<sub>4</sub> é expresso, principalmente, em tecidos linfóides e células hematopoéticas e o SIP<sub>5</sub> é expresso no SNC<sup>40,41</sup>.

No entanto, o recetor SIP<sub>5</sub> e, principalmente o recetor SIP<sub>1</sub>, têm particular interesse, no tratamento desta patologia, uma vez que se encontram expressos, respetivamente, em oligodendrócitos no SNC e em células T e B<sup>40</sup>.

Assim, quando o Fingolimod se liga aos recetores SIP<sub>1</sub>, impede a migração das células T ativadas dos gânglios linfáticos limitando a sua entrada no SNC<sup>8</sup>, e quando se liga ao recetor SIP<sub>5</sub> estimula a diferenciação de oligodendrócitos<sup>40</sup>.

Os potenciais efeitos adversos associados ao uso de Fingolimod incluem, bradicardia, infeções por vírus *herpes simplex*, edema macular e pressão arterial elevada<sup>8</sup>

- **Teriflunomida**

Em 2012, a FDA aprovou a Teriflunomida, como tratamento para EM<sup>26</sup>. Este fármaco é um metabolito ativo da leflunomida, medicamento usado no tratamento da artrite reumatóide<sup>8</sup>, com propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras<sup>42</sup>.

A Teriflunomida inibe, de forma reversível, a enzima dihidroorotato desidrogenase (DHODH), uma enzima mitocondrial responsável pela síntese de pirimidina<sup>43</sup>, ocorrendo a redução da função, ativação e proliferação das células T e B<sup>26</sup>.

Contudo, a síntese da pirimidina também ocorre de uma forma independente da DHODH, restabelecendo-se o seu *pool* de nucleótidos, através da “via salvage”<sup>42,43</sup>. Embora esta via possa superar a inibição celular, como os linfócitos se encontram num estado proliferativo, a necessidade de síntese de pirimidinas aumenta, sendo que esta não consegue dar resposta suficiente, de modo a formar novas moléculas de DNA<sup>43</sup>.

Além disso, é importante referir que este fármaco também é capaz de inibir a via JAK/STAT, levando à redução da síntese de citocinas pró-inflamatórias (TNF e IL-17)<sup>42</sup>.

Comos efeitos adversos, a Teriflunomida, apresenta a curto prazo alopecia, dor de cabeça, diarreia, aumento de enzimas hepáticas, teratogenicidade, pressão sanguínea elevada e redução do número de células brancas do sangue<sup>8</sup>.

- **Dimetil Fumarato (BG-12)**

Vários estudos sugeriram que o stress oxidativo tem um importante papel na patogénese da EM e, por isso, tratamentos que causem a sua redução têm um interesse cada vez maior<sup>44</sup>.

O Dimetil Fumarato (DMF) ou BG-12, utilizado no tratamento da psoríase, é um éster metílico do ácido fumárico, conhecido por ativar vias antioxidantes e modular a cascata da inflamação<sup>8,44</sup>.

O BG-12 ativa o Nrf2 (*Nuclear-Related Factor erythroidderived 2*), envolvido na homeostase redox, tendo efeitos moduladores sob o *stress oxidativo*<sup>44</sup>. Este fármaco é, por isso, responsável por manter integridade da mielina, exercendo efeitos protetores sob o SNC<sup>31</sup>.

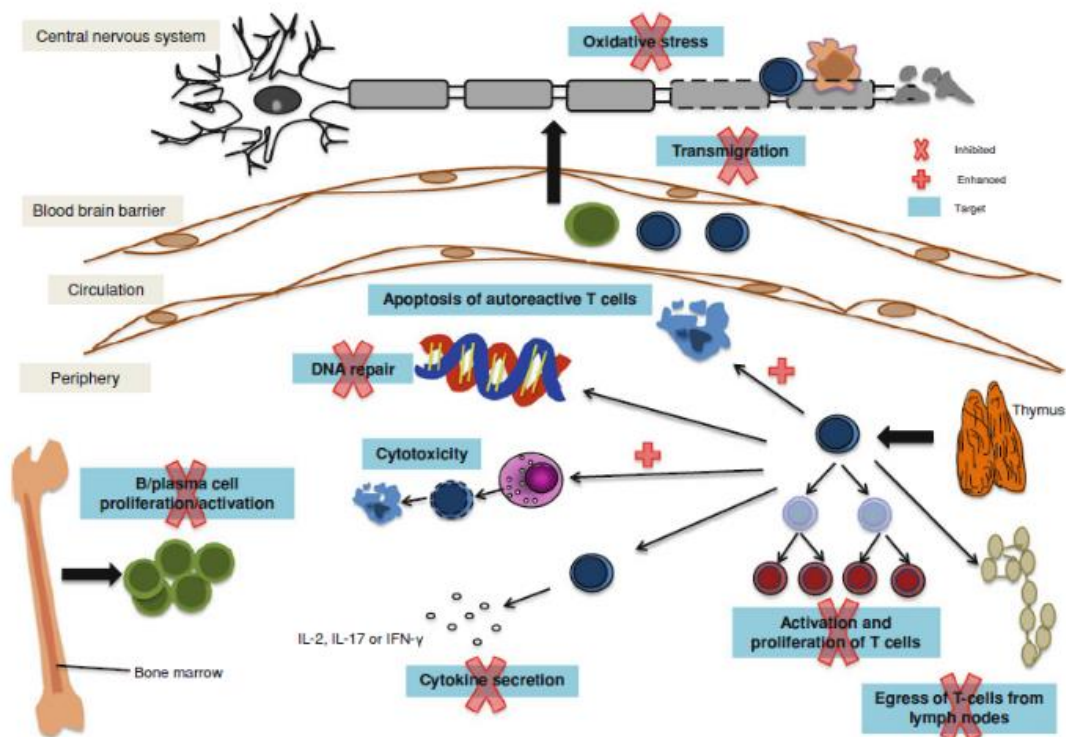
Além disso, o mecanismo de ação do BG-12 envolve a redução das vias pró-inflamatórias, isto é, inibe a expressão de citocinas inibindo, também, a expressão de moléculas de adesão celular (VCAM-1) responsáveis pela transmigração de células T através da BHE<sup>8,44</sup>.



Quanto aos principais efeitos secundários, podem incluir-se náuseas, diarreia e dor abdominal<sup>8</sup>.

A termo conclusivo, os medicamentos orais para o tratamento da EM, são tratamentos de segunda linha, devido ao grande risco de efeitos secundários graves.

Assim, é importante referir, a enorme preocupação com a segurança destes fármacos, dado que provocam imunossupressão prolongada e risco de infeções graves<sup>8</sup>.



**Figura 7** - Processos envolvidos na fisiopatologia da EM e potenciais alvos de fármacos. INF - Interferão; IL - Interleucina (Adaptado de Rehana. A, et al 2013).

### **3.3 A Curcumina: forte candidato terapêutico na EM**

#### **3.3.1. A curcumina**

A curcuma é constituída por 235 componentes fenólicos e terpenóides, como por exemplo, demetoxicurcumina (DMC), bisdemetoxicurcumina (BDMC) e curcumina. Esta última é o principal componente do rizoma seco de *Curcuma longa* (3-5%), que é sinónimo de curcuma aromática (curcuma selvagem), curcuma wenyujin (na China) e curcuma doméstica (na Tailândia), tratando-se de uma planta perene, herbácea e rizomatosa pertencente à família *Zingiberaceae*<sup>45</sup>.

Quimicamente, a curcumina consiste numa cadeia de carbono que liga 2 grupos arilo. Estes grupos arilo ligam-se aos grupos fenólicos OH e grupos metoxi, fazendo com que haja a eliminação de espécies reativas de oxigénio (ROS), o que resulta num efeito antioxidante<sup>46</sup>. Para além deste, existem mais efeitos terapêuticos associados à curcumina, como: efeito anti-inflamatório, analgésico, hepatoprotetor, antidepressivo, anti-tumoral e anti-bacteriano<sup>29,47</sup>.

Embora, este componente tenha inúmeras vantagens e efeitos benéficos, apresenta alguns problemas farmacocinéticos, desde a fraca solubilidade em água e baixa absorção intestinal, até à baixa estabilidade no sangue<sup>29</sup>.

Além disso, apresenta, também, baixa biodisponibilidade devido ao rápido metabolismo hepático, ou seja, 60-70% da sua dose oral é rapidamente eliminada<sup>29</sup>.

Sendo assim, esta característica reflete-se numa grande desvantagem, tornando-se necessário desenvolver sistemas de entrega, como nanopartículas, lipossomas, ou combinando a curcumina com outros agentes capazes de aumentarem a sua biodisponibilidade<sup>29</sup>.

Contudo, apesar de todas estas limitações, a curcumina pode desempenhar um importante papel no tratamento da EM, uma vez que possui um efeito inibidor sobre a proliferação e diferenciação de células T CD4+ (através da diminuição da secreção de citocinas pró-inflamatórias) reduz a apoptose de oligodendrócitos (responsáveis pela formação de mielina), diminui a permeabilidade da BHE e reduz a libertação de óxido nítrico (NO), responsável pela degeneração axonal<sup>29</sup>.

### 3.3.2 Alvos terapêuticos da curcumina

Vários estudos têm demonstrado que a curcumina é um importante agente terapêutico para doenças autoimunes, através de uma variedade de mecanismos, mediados por células T<sup>48</sup>.

Dos alvos terapêuticos onde a curcumina incide, destacam-se: Toll-like receptors, canais Kv1.3 e inibição da IL-12.

- **Toll-like receptors (TLR's)**

Os TLR's são recetores de reconhecimento padrão, tratando-se de proteínas transmembranares do tipo I, que são expressos numa grande variedade de células, como macrófagos, células dendríticas, monócitos microglia ativada e astrócitos reativos<sup>29,48</sup>.

Estes recetores são ativados por PAMP's, o que conduz à ativação de uma cascata de sinalização levando à expressão de moléculas inflamatórias<sup>29</sup>.

Em estudos realizados em modelos animais com EAE, verificou-se um aumento de subtipos de TLR's em células imunitárias inatas, levando à libertação de citocinas pró-inflamatórias e exacerbação da doença<sup>29</sup>. Após a indução de EAE, constatou-se que as células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> apresentavam níveis elevados de TLR4 e TLR9<sup>49</sup>.

Assim, foi demonstrado que a curcumina melhora a EAE, através da inibição destes recetores expressos nas células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>, conduzindo para a sua importância no tratamento de doenças autoimunes mediadas por células T<sup>49</sup>.

- **Canal Kv1.3**

Os canais Kv1.3, são canais sensíveis à voltagem presentes em células T de memória efetoras, e a sua ativação leva à secreção e proliferação destas células, responsáveis pela patogénese da EM<sup>29</sup>.

Num estudo utilizando canais humanos de Kv1.3 expressos em células HEK-293, foi demonstrado que a curcumina teve um efeito inibitório dos canais Kv1.3<sup>48</sup> a cada potencial positivo de 0 a +60mV<sup>29</sup>.

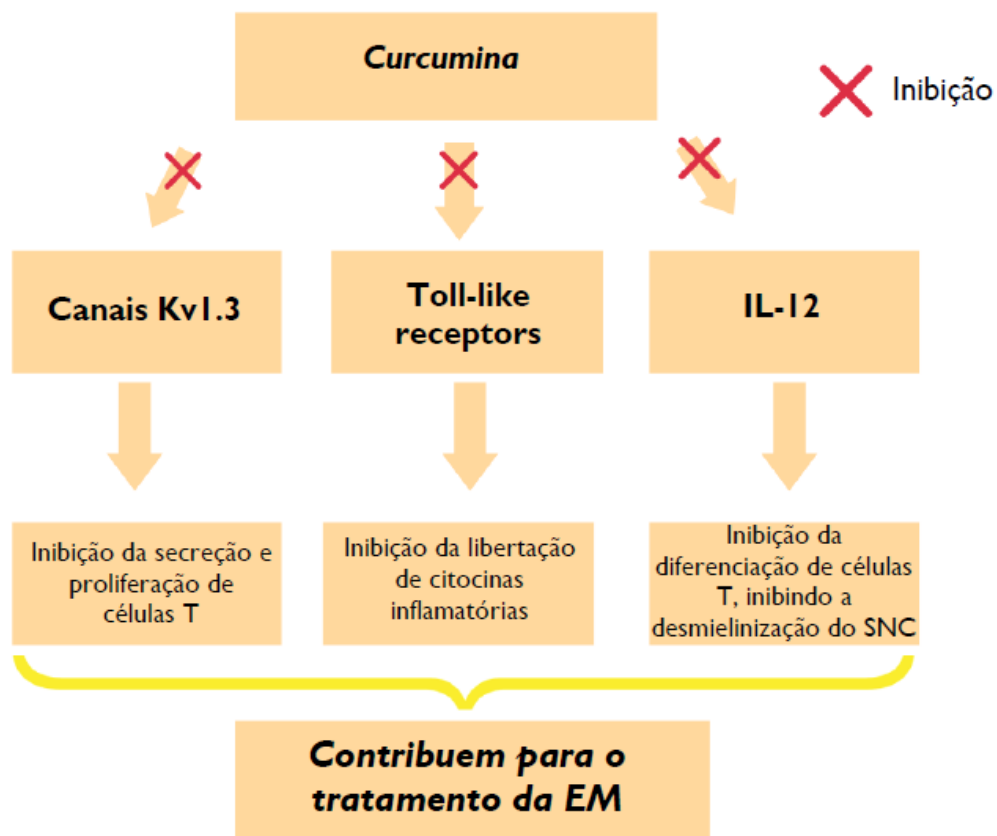
Assim, constatou-se que o efeito da curcumina sob estes canais é dependente da dose e do tempo, refletindo-se na diminuição da proliferação das células T<sup>48</sup>.

- **Inibição da IL-12**

A IL-12 é uma citocina pró-inflamatória, produzida em macrófagos e células microgliais, desempenhando um importante papel na diferenciação de células Th1 específicas, envolvidas na desmielinização do SNC na EM<sup>50</sup>.

Pacientes portadores de EM, apresentam níveis elevados de IL-12 em lesões cerebrais, líquido cefalorraquidiano e na circulação<sup>50</sup>.

Desta forma, estudos recentes demonstraram que a curcumina bloqueia a sinalização da IL-12, através da via JAK/STAT, conduzindo a uma diminuição da proliferação e diferenciação das células Th1<sup>51</sup>, o que, conseqüentemente, leva à inibição da desmielinização do SNC<sup>50</sup>.



**Figura 8** - Principais alvos terapêuticos da curcumina.

#### **4. Prespetivas futuras**

O principal objetivo da terapêutica da EM é a identificação e formulação de novos fármacos, eficazes em formas progressivas da doença<sup>52</sup>.

O desenvolvimento de novas moléculas e alvos terapêuticos são fulcrais para travar a progressão da doença e, por isso, é necessário maximizar a eficiência de novos fármacos, de modo a testar os possíveis tratamentos<sup>52</sup>.

Nesta linha de raciocínio, os tratamentos devem ser selecionados com base no perfil risco/benefício adequado em estudos de fase I. Já os estudos de fase 3 na EM progressiva, apenas devem ser realizados quando os ensaios de fase 2 fornecem conceitos claros e seguros<sup>52</sup>.

Além disso, é expectável que nos próximos 5 anos novas técnicas de imagem ajudem a elucidar a relação entre as lesões cerebrais e a função cerebral<sup>53</sup>, sendo que esta abordagem deve ser complementada com a análise do líquido cefalorraquidiano<sup>52</sup>.

As medidas clínicas de *EDSS* não são suficientes na monitorização da doença, tornando-se urgente a adoção de outras medidas clínicas que minimizem o número de pacientes expostos a terapias inúteis<sup>52</sup>.

Assim, o conhecimento da imunopatogénese da EM tem vindo a melhorar, permitindo que os novos compostos em fase de ensaios clínicos sejam direcionados para formas progressivas da doença<sup>52,53</sup>.

## 5. Conclusão

A EM é considerada uma doença autoimune caracterizando-se por episódios de inflamação e neurodegeneração no SNC, conduzindo ao aparecimento de sintomas como, por exemplo, perda de acuidade visual, parestesias, formiguelo e visão turva.

A etiologia ainda não é completamente conhecida, mas pensa-se que as principais causas estejam associadas a fatores genéticos, fatores ambientais (infecção por vírus EBV e deficiência em vitamina D), consumo excessivo de sal e privação do sono, relacionado com a desregulação de melatonina.

O diagnóstico desta doença auto-imune, ainda que não definitivo, é realizado com base em sinais/sintomas e história clínica que o paciente apresenta, exames complementares de EPE, Punção Lombar (onde é recolhido LCR) e Ressonância Magnética.

Nesta linha de raciocínio é habitual, na prática clínica, utilizar-se os “Critérios de McDonald”, por forma a facilitar o diagnóstico de pacientes portadores de doença.

Para se fazer o tratamento adequado é importante conhecerem-se os mecanismos celulares e moleculares associados à patogénese da EM.

Assim, pensa-se que após a ativação periférica de linfócitos T auto reativos, estes aderem às células da parede endotelial da BHE, através de proteínas de adesão celular, penetrando no parênquima cerebral e conduzindo à constante desmielinização e lesão dos axónios, de maneira a promover a expansão lenta e gradual da doença.

O tratamento da EM é realizado através de terapias imunomoduladoras injetáveis e orais, responsáveis por reduzir a frequência de surtos, impedindo a progressão da incapacidade. As terapias injetáveis englobam o INF- $\beta$ , Acetato de glatirâmero, Natalizumab (anticorpo monoclonal) e Mitoxantrona. As terapias orais têm, muitas vezes, maior eficácia quando comparadas com as terapias injetáveis e destas fazem parte o Fingolimod, Teriflunomida e o Dimetil fumarato.

A curcumina é um componente importante da *Curcuma Longa*, pertencente à família *Zingiberaceae*, com poderosas potencialidades anti-inflamatórias.

Apesar de existir um leque de benefícios inerentes ao uso da curcumina, este componente também apresenta algumas limitações farmacocinéticas que comprometem a sua absorção intestinal. Foi, por isso, necessário o estudo de sistemas de entrega, de modo a garantir que os problemas farmacocinéticos não fossem um entrave à utilização deste componente no tratamento da EM.

Futuramente, é expectável que sejam criados tratamentos neuroprotetores, com novas moléculas, mais seguras e eficazes, de modo a equilibrar a razão benefício/risco associado ao tratamento a longo prazo.

## 6. Referências Bibliográficas

1. HARTLINE, D.K., COLMAN, D.R - **Rapid conduction and the evolution of giant axons and myelinated fibers.** *Curr. Biol.* (2017) 17, R29-R35.
2. WAXMAN, S.G - **Conduction in myelinated, unmyelinated, and demyelinated fibers.** *Arch. Neurol.* (1977) 585–589
3. KAMM, C.P.; UITDEHAAG, B.M.; POLMAN, C.H. - **Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook.** *Eur. Neurol.* (2014) 72, (3-4),132-141.
4. KANTARCI, O.H.; WEINSHENKER, B.G. - **Natural history of multiple sclerosis.** *Neurol. Clin* (2005), 23(1), 17-38.
5. FILES, D.K, JASURAWONG, T, DANOFF, R - **Multiple Sclerosis.** (2015)
6. MS Internacional Federation - **About MS.** [Consult. 20/05/2019] Disponível na Internet: <https://www.msif.org/about-ms/what-is-ms/>
7. LASSMANN, H - **Pathophysiology of inflammation and tissue injury in multiple sclerosis: What are the targets for therapy.** *Journal of the Neurological Sciences.* (2011), 306(1-2),167-169.
8. GARG, N., & SMITH, T. W - **An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis.** *Brain and Behavior,* (2011) 5(9).
9. CONNICK, P., KOLAPPAN, M., CRAWLEY, C., WEBBER, D. J., PATANI, R., MICHELL, A. W., DU, M. Q., LUAN, S. L., ALTMANN, D. R., THOMPSON, A. J., ET AL. - **Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: An open-label phase 2a proof-of-concept study.** *Lancet Neurology,* (2011) 150-156.
10. JADASZ, J. J., AIGNER, L., RIVERA, F. J., & KURY, P - **The remyelination Philosopher’s Stone: Stem and progenitor cell therapies for multiple sclerosis.** *Cell and Tissue Research.* (2012) 349(1), 331–347.
11. RIVERA, F. J., & AIGNER, L - **Adult mesenchymal stem cell therapy for myelin repair in multiple sclerosis.** *Biological Research,* (2012) 257-268.
12. RIVERA, F. J., HINRICHSSEN, B., & SILVA, M. E - **Pericytes in Multiple Sclerosis. Pericyte Biology in Disease.** (2019) 167–187.
13. ASCHERIO, A., MUNGER, K. L., & LÜNEMANN, J. D. - **The initiation and prevention of multiple sclerosis.** *Nature Reviews Neurology,* (2012) 602–612.
14. HOJATI, Z. - **Molecular Genetic and Epigenetic Basis of Multiple Sclerosis.** *Advances in Experimental Medicine and Biology,* (2017) 65-90.



15. EBERS GC, SADOVNICK AD, RISCH NJ. - **A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis.** Canadian Collaborative Study Group. *Nature.* (1995) 377(6545):150–151.
16. MOUTSIANAS L, JOSTINS L, BEECHAM AH, ET AL. **CLASS II - HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis.** *Nat Genet.* (2015) 47(10):1107-1113.
17. ASCHERIO, A., AND K. L. MUNGER. - **Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection.** *Ann. Neurol.* (2007) 61:288–299.
18. COHEN, J. I. - **Primary Immunodeficiencies Associated with EBV Disease.** *Epstein Barr Virus Volume I,* (2015) 241–265.
19. Nourbakhsh. B, MD, MAS; Ellen M. Mowry, MD, MCR, FAAN, FANA - **Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis.** *American Academy of Neurology.* (2019).
20. HEDSTRÖM, A. K., MOWRY, E. M., GIANFRANCESCO, M. A., SHAO, X., SCHAEFER, C. A., SHEN, L., ... ALFREDSSON, L. - **High consumption of coffee is associated with decreased multiple sclerosis risk; results from two independent studies.** *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry,* (2016) 87(5), 454-460.
21. ANEM Associação Nacional de Esclerose Múltipla - **Sintomas.** [Consult. 13/06/2019]. Disponível na Internet: [http://www.anem.org.pt/?page\\_id=67](http://www.anem.org.pt/?page_id=67)
22. COMPSTON, A., & COLES, A. - **Multiple sclerosis.** *The Lancet,* (2002) 359(9313),
23. DANIEL KANE FILES, DO, TANI JAUSURAWONG, DO, RUBA KATRAJIAN, DO, ROBERT DANOFF, DO, MS. - **Multiple sclerosis.** (2015) 42(2):159-75.
24. TRUINI, A., BARBANTI, P., POZZILLI, C. and CRUCCU, G. - **A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis.** *J. Neurol.* **260,** (2013) 351-367
25. LO SASSO, B., AGNELLO, L., BIVONA, G., BELLIA, C., & CIACCIO, M. - **Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis Diagnosis: An Update.** *Medicina,* (2019) 55(6), 245.
26. OH, J., VIDAL-JORDANA, A., & MONTALBAN, X. - **Multiple sclerosis: clinical aspects.** *Current Opinion in Neurology,* (2018)
27. CURTIN, F. and HARTUNG, H.-P. - **Novel therapeutic options for multiple sclerosis.** *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **7,** (2014) 91-104.

28. YADAV, S. K., MINDUR, J. E., ITO, K., & DHIB-JALBUT, S. - **Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis.** *Current Opinion in Neurology*, (2015) 28(3), 206–219.
29. GHANAATIAN, F., LASHGARI, N., ABDOLGHAFARI, A. H., RAJAEI, S. M., PANAH, Y., BARRETO, G. E., ... SAHEBKAR, A. - **Curcumin as a therapeutic candidate for multiple sclerosis: Molecular mechanisms and targets.** *Journal of Cellular Physiology*, (2018)
30. LAZIBAT, I. - **Multiple Sclerosis: New Aspects of Immunopathogenesis.** *Acta Clinica Croatica*, (2018) 57(2).
31. DAMAL, K., E. STOKER, AND J. F. FOLEY. - **Optimizing therapeutics in the management of patients with multiple sclerosis: a review of drug efficacy, dosing, and mechanism of action.** *Biologics* (2013) 7:247-258.
32. MENDES A, SÁ MJ. - **Classical immunomodulatory therapy in multiple sclerosis How it acts, how it works.** *Arquivos de Neuropsiquiatria* (2011) 69(3):536-543.
33. LA MANTIA, L., MUNARI, L. M., & LOVATI, R. - **Glatiramer acetate for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews.** (2010)
34. RANSOHOFF, R. M. - **Natalizumab for Multiple Sclerosis.** *New England Journal of Medicine*, (2007), 356(25), 2622-2629.
35. LEY, K., RIVERA-NIEVES, J., SANDBORN, W. J., & SHATTIL, S. - **Integrin-based therapeutics: biological basis, clinical use and new drugs.** *Nature Reviews Drug Discovery*, (2016), 15(3), 173-183.
36. PINTO, M., & DOBSON, S. - **BK and JC virus: A review.** *Journal of Infection*, (2014) 68, S2–S8.
37. NEUHAUS, O., KIESEIER, B. C., & HARTUNG, H.-P. - **Therapeutic role of mitoxantrone in multiple sclerosis.** *Pharmacology & Therapeutics*, (2006) 109(1-2), 198-209.
38. NEUHAUS, O., KIESEIER, B. C., & HARTUNG, H.-P. - **Mechanisms of mitoxantrone in multiple sclerosis—what is known?** *Journal of the Neurological Sciences*, (2004) 223(1), 25-27.
39. STRADER, C. R., PEARCE, C. J., & OBERLIES, N. H. - **Fingolimod (FTY720): A Recently Approved Multiple Sclerosis Drug Based on a Fungal Secondary Metabolite.** *Journal of Natural Products*, (2011), 74(4), 900-907.

40. PORTACCIO, E. - **Evidence-based assessment of potential use of fingolimod in treatment of relapsing multiple sclerosis.** *Core Evidence*, (2011).
41. COHEN, J. A., & CHUN, J. - **Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis.** *Annals of Neurology*, (2011), 69(5), 759-777.
42. TOTARO, R., DI CARMINE, C., MARINI, C., CAROLEI, A. - **Multiple sclerosis – New treatment modalities.** *Indian Journal of Medical Research*, (2015), 647-654. ALLI, R., NICHOLAS, R. S. J., & MURARO, P. A. - **Drugs in Development for Relapsing Multiple Sclerosis.** *Drugs*, (2013) 73(7), 625–650.
43. GOLD, R. - **Oral Therapies for Multiple Sclerosis.** *CNS Drugs*, (2011) 37–52.
44. AGGARWAL, B. B., YUAN, W., LI, S., & GUPTA, S. C. - **Curcumin-free turmeric exhibits anti-inflammatory and anticancer activities: Identification of novel components of turmeric.** *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(9), (2013) 1529–1542.
45. QURESHI, M., AL-SUHAIMI, E. A., WAHID, F., SHEHZAD, O., & SHEHZAD, A. - **Therapeutic potential of curcumin for multiple sclerosis.** *Neurological Sciences*, (2017) 207–214.
46. XIE, L., LI, X.-K., & TAKAHARA, S. - **Curcumin has bright prospects for the treatment of multiple sclerosis.** *International Immunopharmacology*, (2011) 323-330.
47. LIAN.YT. I, YANG. XF, WANG. ZH , YANG.Y, YANG Y ,SHU YW,CHENG LX, LIU K. - **Curcumin serves as a human kv1.3 blocker to inhibit effector memory T lymphocyte activities.** *Research Support, Non-U.S. Gov't, Journal Article*, (2012)
48. CHEARWAE, W., & BRIGHT, J. J. - **15-Deoxy- $\Delta$ 12,14-Prostaglandin J2 and Curcumin Modulate the Expression of Toll-like Receptors 4 and 9 in Autoimmune T Lymphocyte.** *Journal of Clinical Immunology*, (2008) 558-570.
49. NATARAJAN, C., & BRIGHT, J. J.- **Curcumin Inhibits Experimental Allergic Encephalomyelitis by Blocking IL-12 Signaling Through Janus Kinase-STAT Pathway in T Lymphocytes.** *The Journal of Immunology*, (2002) 168(12), 6506-6513.
50. FAHEY, A. J., ADRIAN ROBINS, R., & CONSTANTINESCU, C. S. - **Curcumin modulation of IFN- $\beta$  and IL-12 signalling and cytokine induction in human T cells.** *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, (2007) 11(5), 1129-1137.
51. ONTANEDA, D., FOX, R. J., & CHATAWAY, J. - **Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives.** *The Lancet Neurology*, (2015) 14(2), 208-223.

52. GORDON-LIPKIN, E., & BANWELL, B. - **An update on multiple sclerosis in children: diagnosis, therapies, and prospects for the future.** *Expert Review of Clinical Immunology*, (2017) 13(10), 975-989.