



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Rita Martins Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Biomarcadores de idade biológica: da investigação à aplicação” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Grácia Rodrigues, da Dra. Marisa Costa e da Professora Doutora Cláudia Cavadas apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Ana Rita Martins Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Biomarcadores de idade biológica: da investigação à aplicação” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Grácia Rodrigues, da Dra. Marisa Costa e da Professora Doutora Cláudia Cavadas apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Eu, Ana Rita Martins Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2014192901, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Biomarcadores de idade biológica: da investigação à aplicação” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 2 de setembro de 2019.

Ana Rita Martins Santos

(Ana Rita Martins Santos)

AGRADECIMENTOS

À minha Orientadora Interna, a Professora Doutora Cláudia Cavadas, por ser um verdadeiro exemplo na Ciência em Portugal, pela sua busca incessante e profícua de novos dados e conhecimento.

A toda a equipa da Farmácia Rodrigues, nomeadamente à Dr.^a Grácia, à Dr.^a Joana, à Dr.^a Diana e à Fátima, por me terem ajudado e dado a oportunidade de evoluir a cada dia, transmitindo-me os seus conhecimentos com inteira disponibilidade, apoiando-me e incentivando-me a cada momento.

À equipa dos Serviços Farmacêuticos do Rovisco Pais, nomeadamente à Dr.^a Marisa, ao Dr. Luís, à Dr.^a Carla, às técnicas Elisabete e Fernanda, às assistentes operacionais Anabela e Bruna e à minha colega de estágio Nadine, obrigada pela simpatia, motivação e disponibilidade.

Aos meus Pais, por me darem sempre a liberdade de estar onde me sentisse melhor.

À minha Irmã, por me mostrar que é possível melhorar a cada dia.

Aos meus Avós, por sempre me apoiarem em todos os sentidos.

Aos meus Tios, por me incentivarem a cada segundo. E particularmente às minhas tias Anabela e Graça pela preciosa ajuda nesta etapa final.

Aos meus Primos, por me fazerem sempre rir e ao Paulo Caiado por me ter ajudado.

A toda a restante família, de longe ou de perto, de sangue ou de coração, de duas ou quatro patas, por estarem sempre lá.

À minha segunda família, a de Praxe, à minha Madrinha Ana, à minha Irmã Joana e à minha Afilhada Ana, por serem as melhores pessoas que podia ter pedido.

Ao meu trio maravilha, conhecidos por “Patuscos” (Filipa, Margarida e Marco), por me acompanharem em cada etapa.

Às minhas parceiras da PL7, Bruna e Joana, por serem minhas companheiras de percurso.

Aos meus Amigos, aos que estiveram, aos que estão, aos que estarão e aos que é como se estivessem, por me auxiliarem incondicionalmente.

Aos meus Colegas, por todos os momentos e conhecimentos partilhados.

Aos Professores que cruzaram o meu percurso, por me terem transmitido os conhecimentos que me permitiram chegar até aqui e aos Funcionários por cada palavra simpática.

Ao Colégio Nossa Senhora da Assunção e à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por me terem feito crescer como pessoa.

A Coimbra, onde vi o mundo e agora me tratou outra vez da melhor forma.

A todos os que contribuíram para ser o que sou hoje, o meu muito sincero obrigada!

“Põe quanto és no mínimo que fazes”

Ricardo Reis, Odes

... até porque...

“Com uma vontade forte fazem-se grandes coisas”

AMJ, Carta 105

ÍNDICE GERAL

ABREVIATURAS	10
PARTE A – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	11
INTRODUÇÃO	12
1 A FARMÁCIA RODRIGUES	13
2 O PROCESSO DE TRANSFERÊNCIA DE LOCALIZAÇÃO	13
3 ANÁLISE SWOT DO ESTÁGIO E DA FARMÁCIA RODRIGUES	14
3.1 Pontos Fortes (Strengths)	14
3.1.1 Aconselhamento e demonstração	14
3.1.2 Organização e disposição dos medicamentos.....	14
3.1.3 Formação contínua, partilha de material e espírito de equipa	14
3.1.4 Tripla verificação das receitas manuais (RM)	15
3.1.5 A VALORMED®	15
3.1.6 Utilização da metodologia <i>Kaizen</i>	15
3.1.7 Localização da farmácia	15
3.1.8 Serviço de Nutrição e Dietética.....	15
3.1.9 Determinação de parâmetros bioquímicos, fisiológicos e físicos	16
3.1.10 Integração da aprendizagem da UC de Gestão de Informação em Saúde	16
3.1.11 Frequência, duração do estágio e diversidade de atividades realizadas, relativamente à adequação do curso às perspetivas profissionais futuras	16
3.2 Pontos Fracos (Weaknesses)	17
3.2.1 Recorrentes problemas nas comunicações devido ao congestionamento dos diversos serviços	17
3.2.2 Quantidade de RM	17
3.2.3 Preparação de medicamentos manipulados.....	17
3.2.4 UC de Preparações de Uso Veterinário e Dermofarmácia e Cosmética	18
3.2.5 Falta de segurança/confiança dos utentes no estagiário	18
3.3 Oportunidades (Opportunities)	18
3.3.1 Preparação individualizada da medicação (PIM).....	18
3.3.2 Utilização do Sifarma 2000®	19
3.3.3 Participação em formações.....	20
3.3.4 Procedimento de transferência das instalações da farmácia.....	20
3.3.5 Variedade dos utentes e das necessidades individuais	20
3.4 Ameaças (Threats)	20
3.4.1 Quantidade de medicamentos esgotados	20
3.4.2 Proximidade de um estabelecimento de venda de produtos naturais	21
3.4.3 Reduzido poder de compra dos utentes.....	21
3.4.4 “Dr. Google”:	22
4 CASOS CLÍNICOS	22
4.1 Caso I - J.M., homem, 34 anos	22

4.2	Caso II - A.M., mulher, 47 anos	23
	CONCLUSÃO	24
5	BIBLIOGRAFIA	25
6	ANEXOS	26
	Anexo 1 - Fotografias da fachada da antiga farmácia Rodrigues.....	26
	Anexo 2 - Fotografias da fachada da nova farmácia Rodrigues.	27
	Anexo 3 - Fotografia do interior da nova farmácia Rodrigues.	28
	PARTE B – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	29
	INTRODUÇÃO	30
1	O CMRRC-RP	31
2	ANÁLISE SWOT DO ESTÁGIO E DOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS DO CMRRC-RP	32
2.1	Pontos Fortes (Strengths)	32
2.1.1	O miniautocarro elétrico - MOVE	32
2.1.2	Bibliografia disponibilizada	32
2.1.3	Visita médica aos doentes.....	32
2.1.4	Valorização de lotes	33
2.1.5	Correta identificação dos medicamentos de alerta máximo ou de alto risco	33
2.1.6	Correta identificação dos medicamentos com nome, fonética ou aspeto semelhantes	33
2.1.7	Identificação diferenciada dos diversos produtos	34
2.1.8	Dupla verificação: na preparação de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos e na receção de encomendas em geral	34
2.1.9	Instalações de excelência	34
2.1.10	Informatização	35
2.1.11	Espírito de equipa e relação interpessoal.....	35
2.1.12	Plano de estágio e tarefas desempenhadas pelas estagiárias.....	35
2.2	Pontos Fracos (Weaknesses)	37
2.2.1	Organização, colocação e acesso aos carros de emergência (CE)	37
2.2.2	Hospital especializado e conseqüente inexistência de distribuição de medicamentos em ambulatório.....	37
2.2.3	Distância entre os diversos serviços e os SF	37
2.2.4	Excesso de tempo e de burocracia.....	38
2.2.5	Posicionamento do cofre de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	38
2.2.6	Duração do estágio e adequação do plano de estudos do MIFC.....	38
2.3	Oportunidades (Opportunities)	39
2.3.1	Participação no circuito da Toxina Botulínica tipo A.....	39
2.3.2	Familiarização com diversos medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde, nomeadamente com medicamentos sujeitos a receita médica restrita	40
2.3.3	Comunicação entre o farmacêutico e outros profissionais de saúde	41
2.3.4	Preparação de medicamentos manipulados.....	41

2.3.5	Visita às antigas instalações do serviço Hansen	41
2.4	Ameaças (<i>Threats</i>).....	42
2.4.1	Carência de dados da história clínica dos utentes	42
2.4.2	Falta de adaptação dos laboratórios.....	42
2.4.3	Utilização de medicamentos <i>off-label</i>	42
2.4.4	Árduo acesso à carreira de farmacêutico hospitalar:.....	43
2.4.5	Difícil acesso ao meio hospitalar e recursos financeiros limitados	43
	CONCLUSÃO.....	45
3	BIBLIOGRAFIA	46
4	ANEXOS.....	48
	Anexo 4 - Modelo n.º 1804 - Requisição/Distribuição/Administração de	
	medicamentos hemoderivados.	48
	Anexo 5 - Ficha de preparação da vaselina salicilada a 2 %.....	51
	Anexo 6 - Guia de produção da solução aquosa de salicilato de sódio a 2 %..	52
	PARTE C – Biomarcadores de idade biológica: da investigação à aplicação	53
	RESUMO	54
	ABSTRACT.....	55
	INTRODUÇÃO.....	56
1	O ENVELHECIMENTO.....	57
2	AS TEORIAS DO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO E OS SEUS POTENCIAIS	
	MARCADORES	57
2.1	Instabilidade genómica	58
2.2	Desgaste dos telómeros	58
2.3	Alterações epigenéticas.....	59
2.4	Perda de proteostase	59
2.5	Sensibilização desregulada aos nutrientes	60
2.6	Disfunção mitocondrial.....	60
2.7	Senescência celular	60
2.8	Exaustão das células estaminais.....	61
2.9	Comunicação intercelular alterada.....	61
3	OS BIOMARCADORES DE ENVELHECIMENTO (BE).....	62
3.1	Biomarcadores baseados no comprimento dos telómeros.....	63
3.2	Biomarcadores epigenéticos.....	63
3.3	Biomarcadores baseados no transcriptoma.....	64
3.4	Biomarcadores baseados no proteoma	65
3.5	Biomarcadores baseados no metabolismo	65
3.6	Biomarcadores compostos.....	65
4	O 8-OXO-7,8-DIHYDROGUANOSINE (8-OXOGSN) COMO BIOMARCADOR	
	DE ENVELHECIMENTO	66

5	A DETERMINAÇÃO DA IDADE BIOLÓGICA (IB) E O PAPEL DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL (IA).....	67
6	AS METODOLOGIAS PARA ESTIMAR A IB	67
6.1	Relógio do envelhecimento com base em metodologias computacionais.	68
6.2	ADN celular livre e alterações da cromatina.....	68
6.3	Medição da idade fenotípica	69
7	OS MÉTODOS ESTATÍSTICOS MAIS COMUNS DE ESTIMATIVA DA IB	70
7.1	Regressão linear múltipla.....	70
7.2	Análise do componente principal	71
7.3	Método de Hochschild	71
7.4	Método de Klemera e Doubal.....	72
8	A RELEVÂNCIA DA DETERMINAÇÃO DA IB.....	72
8.1	Depressão do final de vida	72
8.2	Idade do ovário e tecnologia reprodutiva assistida	73
9	POTENCIAIS PERSPETIVAS DE MODELOS E APLICAÇÕES FUTURAS DA IB..	73
9.1	Potencial tecnologia anti-envelhecimento da dupla filtração por plasmaferese	73
9.2	Determinação da IB dos órgãos num contexto terapêutico	74
10	EXEMPLO DE UMA ESTRATÉGIA PARA ATRASAR A PROGRESSÃO DO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO: MODULAÇÃO DOS NÍVEIS DE NEUROPEPTÍDEO Y (NPY).....	75
	CONCLUSÃO.....	76
11	BIBLIOGRAFIA.....	77

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Imagem da vaselina salicilada a 2 %, preparada no dia 30 de abril de 2019.....	18
Figura 2 – Imagem do aparelho de PIM utilizado pela Farmácia (Medical Dispenser®) e dos respectivos discos.....	19
Figura 3 – Imagem de um miniautocarro elétrico, existente no CMRRC-RP – MOVE.....	32

ABREVIATURAS

PARTE A

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

RE – Receitas Eletrónicas

RM – Receita Manual

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UC – Unidade Curricular

PARTE B

CE – Carros de Emergência

CMRRC-RP – Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro – Rovisco Pais

DCI – Denominação Comum Internacional

DU – Dose Unitária

FH – Farmácia Hospitalar

GHAFF[®] – Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PV – Prazo de Validade

SF – Serviços Farmacêuticos

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TSDT – Técnicas Superiores de Diagnóstico e Terapêutica

PARTE C

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

ARN – Ácido Ribonucleico

BE – Biomarcadores de Envelhecimento

IA – Inteligência Artificial

IB – Idade Biológica

IC – Idade Cronológica

NPY – Neuropeptídeo Y

8-oxodGsn – 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine

8-oxoGsn – 8-oxo-7,8-dihydroguanosine

PARTE A – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Rodrigues, sob orientação técnica da Dr.ª Grácia Rodrigues



INTRODUÇÃO

O segundo semestre do quinto ano (e último) do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da Unidade curricular (UC) Estágio, destina-se a uma progressiva integração do estudante no seu novo meio profissional, permitindo-lhe contactar com as diversas áreas em que o farmacêutico pode atuar como agente da Saúde Pública. O plano curricular do MICF inclui, obrigatoriamente, um estágio em farmácia comunitária, no qual o estudante interage mais diretamente com os utentes, podendo desenvolver, aplicar e aprofundar os conhecimentos obtidos durante o seu percurso académico.

No meu caso particular, tal estágio decorreu na Farmácia Rodrigues, sediada em Bustos, concelho de Oliveira do Bairro, distrito de Aveiro, entre os dias 7 de janeiro e 30 de abril de 2019, num total de 673 horas, sob a orientação técnica da Dr.^a Grácia Rodrigues, diretora técnica e proprietária da farmácia.

Este relatório abordará alguns dos principais aspetos desta experiência formativa, sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*). Esta técnica permite avaliar, de forma crítica, as dimensões internas e externas da realização do estágio. Assim, na análise interna foram analisados os pontos fortes (vantagens) e os pontos fracos (desvantagens) desta experiência, enquanto na análise externa se avaliaram as oportunidades e as ameaças detetadas.

I A FARMÁCIA RODRIGUES

A existência da Farmácia de Bustos inicia-se a 17 de novembro de 1954, quando foi atribuído o Alvará à Farmácia Assis Rei, para o seu funcionamento na Rua 18 de Fevereiro. Mais tarde, a 1 de julho de 1986, a farmácia foi transferida para a Rua Jacinto dos Louros. Após adquirir a propriedade da farmácia, a Dr.ª Grácia Rodrigues assumiu a Direção Técnica no dia 16 de janeiro de 1997. Posteriormente, no dia 6 de novembro de 1998, foi autorizada a alteração do nome da farmácia, passando então a denominar-se Farmácia Rodrigues (Anexo 1). Após sucessivas atualizações do Alvará, no dia 1 de abril de 2019, a Farmácia Rodrigues foi novamente transferida, desta vez para a Rua Frei Gil, onde se encontra atualmente a laborar (Anexos 2 e 3) (1).

Atualmente a sua equipa é composta por:

- Dr.ª Grácia Rodrigues, farmacêutica, diretora técnica e proprietária;
- Dr.ª Joana Veríssimo, farmacêutica adjunta, substituta da diretora técnica;
- Dr.ª Diana Albuquerque, farmacêutica;
- Fátima Martins, técnica de Farmácia.

2 O PROCESSO DE TRANSFERÊNCIA DE LOCALIZAÇÃO

Após o decurso de cinco anos em relação à data de abertura, mediante pedido à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), o proprietário de uma farmácia pode alterar, dentro do mesmo município, a localização das instalações da mesma. Para tal deve cumprir cumulativamente três requisitos:

1. Ter uma distância mínima de 350 metros, em linha reta, entre as farmácias vizinhas;
2. Ter uma distância mínima de 100 metros, em linha reta, entre a farmácia e um serviço de saúde, exceto em localidades com menos de 4.000 habitantes;
3. Obter um parecer favorável da Câmara Municipal.

Tendo em vista a obtenção da autorização legal do INFARMED, a farmácia deve ainda cumulativamente:

1. Garantir a comodidade e acessibilidade da população aos medicamentos;
2. Assegurar a viabilidade económica da farmácia;
3. Melhorar ou aumentar os serviços farmacêuticos de promoção de saúde e do bem-estar dos utentes (2, 3).

Para dar início a este processo, o proprietário deve, juntamente com o pedido, enviar toda a documentação e efetuar o pagamento previstos. Obtida a autorização do INFARMED, deve requerer a realização de uma vistoria às novas instalações. Após a notificação da decisão da vistoria do INFARMED e, depois de ter sido emitido o Alvará, pode consumir a transferência.

3 ANÁLISE SWOT DO ESTÁGIO E DA FARMÁCIA RODRIGUES

3.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1 Aconselhamento e demonstração

A equipa da farmácia esforça-se diariamente por fazer um atendimento personalizado, adequado a cada situação e a cada utente. Para além disso, em situações de necessidade, é dada uma explicação sobre o funcionamento dos dispositivos terapêuticos, como por exemplo os dispositivos inalatórios. Para tal, após a devida explicação, recorre-se a equipamentos demonstrativos, pedindo-se ao utente que realize a operação tal como se estivesse em casa. Desta forma, consegue-se maximizar a efetividade e a segurança da terapêutica prescrita, auxiliando os utentes a realizar a técnica adequada.

3.1.2 Organização e disposição dos medicamentos

Os medicamentos são acomodados de forma bastante organizada, em gavetas deslizantes, categorizadas e dispostas por ordem alfabética. Os medicamentos encontram-se ainda separados de acordo com a forma farmacêutica/categoria, existindo assim, por exemplo, gavetas para soluções orais, comprimidos, supositórios, injetáveis, produtos para diabéticos e produtos ginecológicos. O armazém da farmácia também adota o mesmo critério organizativo, havendo por isso uniformidade entre ambos.

Os medicamentos sujeitos a receita médica não podem estar diretamente expostos ao público, uma vez que apenas podem ser dispensados após a apresentação de uma receita médica válida, o que é garantido através da sua arrumação nas gavetas atrás dos balcões.

Na farmácia utiliza-se o método *first in, first out*; não obstante, verifica-se casuisticamente as validades dos produtos, de modo a garantir que os produtos com validade inferior são efetivamente cedidos em primeiro lugar.

3.1.3 Formação contínua, partilha de material e espírito de equipa

A ciência está em constante evolução e a área farmacêutica conhece atualizações diárias, tornando-se crucial a aposta na formação contínua.

A aposta na formação é uma característica distintiva desta farmácia, destacando-se, a propósito, que qualquer membro da equipa que realize uma formação, deve elaborar um pequeno resumo da mesma, destinado a ser partilhado com os demais membros, de forma a otimizar o funcionamento da farmácia.

Os funcionários da farmácia apresentam uma relação próxima, o que facilita o trabalho de equipa e aumenta a produtividade e a satisfação dos utentes.

3.1.4 Tripla verificação da receita manual (RM)

Quando uma RM chega à Farmácia é verificada três vezes: quem a receciona ao balcão “decifra” a prescrição, insere manualmente os produtos no Sifarma® e procede à recolha dos medicamentos. Depois, outra pessoa interpreta a receita e verifica se os produtos inseridos no Sifarma® correspondem aos prescritos na RM. Finalmente, realiza-se a verificação comum no setor de verificação do Sifarma®, mediante a leitura do código de barras ou do código *Datamatrix*.

3.1.5 A VALORMED®

Fundada em 1999, esta sociedade sem fins lucrativos responsabiliza-se pela gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso. Na farmácia Rodrigues esta recolha é efetuada e incentivada, simultaneamente minimizando-se a utilização indevida de medicamentos e produtos de saúde e promovendo-se a eliminação segura destes resíduos (4).

3.1.6 Utilização da metodologia Kaizen

A farmácia adotou a metodologia *Kaizen*, definida como a prática da melhoria contínua, introduzida por Masaaki Jmai. Esta metodologia é reconhecida mundialmente como um pilar importantíssimo para as empresas, compreendendo alguns princípios relevantes, como a consistência e o espírito de equipa, defendendo que os grandes resultados assentam em várias mudanças sucessivamente somadas ao longo do tempo (5).

3.1.7 Localização da farmácia

Neste momento, a farmácia localiza-se perto de diversas clínicas, o que permite que os utentes, logo após as consultas, possam adquirir a medicação prescrita de que necessitem. Acresce que a farmácia também fica próxima de um supermercado, o que concorre para a facilitação da vida dos seus utentes.

3.1.8 Serviço de Nutrição e Dietética

A farmácia estabeleceu um protocolo com o serviço de Nutrição Prato, dispondo, numa primeira consulta, de uma avaliação do estado nutricional, a que se segue a elaboração de um plano alimentar adequado às necessidades individuais, com posterior aconselhamento e vigilância nutricional. Este serviço disponibiliza consultas para uma grande variedade de utentes, tais como com excesso de peso ou necessidade de reeducação alimentar, desportistas e grávidas.

Desta forma, a farmácia prossegue a sensibilização da população para a necessidade de

adotar um estilo de vida saudável com uma dieta equilibrada e exercício físico moderado, consoante as necessidades individuais.

3.1.9 Determinação de parâmetros bioquímicos, fisiológicos e físicos

A determinação de parâmetros analíticos e consequente intervenção farmacêutica constitui preocupação da farmácia, sendo assegurada a determinação da pressão arterial e frequência cardíaca, da glicémia, do colesterol total, dos triglicerídeos, do peso, da altura e índice de massa corporal. Desta forma é incentivada a participação ativa dos utentes na promoção da sua saúde, sendo ainda este momento utilizado para o aconselhamento técnico de diversas medidas não farmacológicas.

3.1.10 Integração da aprendizagem da UC de Gestão de Informação em Saúde

Deve ser devidamente destacado o papel que a UC de Gestão de Informação em Saúde teve durante o meu estágio em farmácia comunitária.

Na minha opinião, esta UC deveria até ser obrigatória e não opcional pois nela foram abordados, semanalmente, temas importantíssimos para o farmacêutico, tais como puericultura, ortopedia, veterinária, suplementação e dermocosmética, os quais são diária e recorrentemente convocados durante o atendimento e aconselhamento na farmácia comunitária. Deste modo, penso que nos é facultada uma visão global dos principais temas abordados pelos utentes na farmácia comunitária no *timing* certo, ou seja, mesmo antes de sermos confrontados com as situações durante o estágio, o que permite a aplicação de conhecimentos e a satisfação de necessidades do utente.

3.1.11 Frequência, duração do estágio e diversidade de atividades realizadas, relativamente à adequação do curso às perspetivas profissionais futuras

Ao longo dos quatro meses que estive na farmácia tive oportunidade de realizar diversas atividades. Considero, por isso, que o período de estágio (673 horas) é adequado, uma vez que permite ao estagiário realizar diferentes tarefas, gradualmente.

No início, comecei por fazer apenas reposição de *stocks*, o que me permitiu, desde cedo, uma familiarização com princípios ativos e nomes comerciais.

Evolui depois para outras tarefas, das quais destaco: receção de encomendas, conferência de faturação e do receituário, execução de testes de glicémia, colesterol e triglicerídeos, preparação de antibióticos, realização de devoluções e regularização de notas de crédito.

Ao longo do estágio, também tive oportunidade de assistir a vários atendimentos e aconselhamentos, tendo nos últimos dois meses, efetuado atendimentos ao balcão, com

dispensa e aconselhamento farmacêutico, inicialmente com supervisão e, mais tarde, com alguma autonomia.

3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1 Recorrentes problemas nas comunicações devido ao congestionamento dos diversos serviços

Durante o período de estágio, várias vezes me deparei com problemas, quer na inserção de receitas eletrónicas (RE) quer com os Serviços Partilhados do Ministério da Saúde quer ainda com problemas de comunicação com o Cartão das Farmácias Portuguesas, devido ao congestionamento destes serviços.

Como não poderia deixar de ser, todas estas complicações tornaram os atendimentos mais demorados, por vezes mesmo impossíveis, causando impaciência e desagrado aos utentes, especialmente aos menos compreensivos.

3.2.2 Quantidade de RM

Embora entenda que este tipo de receitas ainda subsista tinha a convicção que o seu número fosse bem mais reduzido com o aparecimento das RE do que aquilo que é.

A RM tem que ser verificada individualmente com a máxima atenção, uma vez que para ser considerada válida, tem que cumprir vários requisitos, tais como a justificação da sua utilização, os dados completos do utente e do prescriptor e o número de embalagens prescritas, tendo ainda que ser verificada a validade da receita (trinta dias após a prescrição). Se tal se verificar, a receita é assinada, carimbada e datada pela funcionária após a dispensa. Posteriormente, as receitas manuais são distribuídas/agrupadas pelos diversos organismos e ordenadas em lotes de 30 receitas. Mensalmente, é emitido um verbete identificador de cada lote, conferido, carimbado e rubricado por um farmacêutico. Por fim, é ainda necessário emitir os respetivos resumos dos lotes, fechar a faturação no último dia do mês e prepará-la nos dias seguintes.

Todo este processo de controlo de receituário e faturação exige um grande dispêndio de tempo e energia, que poderiam ser utilizados na realização de outras tarefas.

3.2.3 Preparação de medicamentos manipulados

Ao invés do que julgava, existe muito pouca preparação de manipulados na farmácia comunitária, atendendo à enorme quantidade e diversidade de oferta facultada pela indústria farmacêutica. Prova disso é que, durante os quatro meses de estágio, apenas no último dia tive

oportunidade de observar a preparação de um medicamento manipulado.

Neste caso em particular, preparou-se uma vaselina salicilada a 2 %, com ação queratolítica devida ao ácido salicílico, prescrita para ser utilizada num bebé com dermatite seborreica (Figura 1).



Figura 1 - Imagem da vaselina salicilada a 2 %, preparada no dia 30 de abril de 2019.

3.2.4 UC de Preparações de Uso Veterinário e Dermofarmácia e Cosmética

Apesar de considerar o plano de estudos do MICF bastante completo, pude constatar que a minha formação apresentava algumas lacunas em determinadas áreas, tais como a Veterinária ou a Dermofarmácia e Cosmética, por ter sido exatamente nesses domínios que senti maiores dificuldades no aconselhamento durante o estágio. Julgo que os conteúdos teóricos ministrados estão algo desfasados com as exigências práticas com que somos confrontados nessas áreas. Assim sendo, considero pertinente a sua reformulação, sobretudo considerando o seu relevante significado para o exercício da função do farmacêutico comunitário, sugestão que aqui deixo à consideração de quem de direito.

3.2.5 Falta de segurança/confiança dos utentes no estagiário

Embora não tenha sido uma situação recorrente, alguns utentes não quiseram ser atendidos por mim, partindo do princípio que não os poderia ajudar. Apesar de reconhecer que, obviamente, existe uma maior experiência dos restantes colaboradores, caso os utentes não confiem em nós nunca teremos oportunidade de adquirir tal experiência.

Desta forma, penso que seria extremamente importante definir e implementar técnicas de sensibilização dos utentes para tal, até porque todos os farmacêuticos têm obrigatoriamente que ultrapassar este estágio durante a sua formação.

3.3 **Oportunidades (Opportunities)**

3.3.1 Preparação individualizada da medicação (PIM)

A Farmácia Rodrigues fornece ordinariamente a medicação para os utentes da Sobustos, uma Instituição Particular de Solidariedade Social do concelho de Oliveira do Bairro. Além disso,

com uma periodicidade quinzenal, a diretora técnica da farmácia desloca-se à instituição para realizar a PIM semanal dos utentes, pelo que durante o estágio tive a oportunidade de assistir a esta preparação. Para isso recorre-se a um sistema de dispensa individualizada de medicação, um aparelho semiautomático denominado *Medical Dispenser*[®], produto da *Fagor Healthcare* (Figura 2).

Depois de se introduzir a medicação no *software* do aparelho num computador e de ser concedida a ordem de carga do blister, coloca-se o mesmo no aparelho e introduzem-se os medicamentos, individualmente, seguindo a ordem previamente definida. Quando este processo termina, sela-se o blister e, automaticamente, são impressas as etiquetas correspondentes. Uma vez que cada blister contém vinte e oito alvéolos, quatro por dia (pequeno-almoço, almoço, lanche e jantar) e que cada blister dura uma semana, torna-se necessário preparar dois de cada vez.

Com este processo, o utente terá, em cada alvéolo, toda a medicação a tomar em cada etapa do dia, com exceção das formulações que não o permitem, como sejam as soluções orais. Através deste método evita-se ou, pelo menos, minimiza-se o erro na administração da medicação, por duplicação ou omissão, aumentando assim a segurança e eficácia da terapêutica (6).



Figura 2 - Imagem do aparelho de PIM utilizado pela Farmácia (*Medical Dispenser*[®]) e dos respetivos discos.

3.3.2 Utilização do Sifarma 2000[®]

Atualmente cerca de 90 % das farmácias portuguesas utilizam este sistema, tendo a Farmácia Rodrigues implementado o mesmo em junho de 2011.

De forma a melhorar o funcionamento das farmácias, a *Global Intelligent Technologies*, vulgarmente conhecida por *Glintt*[®], desenvolveu o *software* de gestão Sifarma[®], uma ferramenta completa, simples e segura (7).

Para mim e enquanto estagiária, foi importante ter a oportunidade de explorar este

sistema, uma vez que é utilizado pela maioria das farmácias comunitárias.

3.3.3 Participação em formações

Durante o estágio tive oportunidade de participar em quatro formações, duas em suplementos, promovidas pela Pharma Nord® e Uriach® e duas em dermocosmética, promovidas pela Martiderm® e Uriage®.

Embora em todas estas formações sejam apresentados os produtos de cada marca de forma bastante parcial, o conhecimento adquirido acaba por ter algum préstimo pois pelo menos permite-nos ficar atualizados com os diversos produtos e gamas que vão surgindo, o que nos habilita a resposta a algumas questões suscitadas pelos utentes.

3.3.4 Procedimento de transferência das instalações da farmácia

Tal como referido anteriormente, a Farmácia Rodrigues foi recentemente alvo de uma transferência de localização, o que foi bastante enriquecedor não apenas por me ter permitido participar em todas as atividades referentes a este processo, quer na preparação das novas instalações quer nas tarefas burocráticas inerentes quer à mudança propriamente dita, como também pela excecionalidade de tal de evento.

Com esta transferência, a Farmácia Rodrigues ampliou a sua área, melhorou a acessibilidade a pessoas com mobilidade reduzida e criou gabinetes de atendimento personalizado para a realização de consultas ou determinação de parâmetros bioquímicos.

3.3.5 Variedade dos utentes e das necessidades individuais

A diversidade de utentes que frequenta a farmácia permitiu-me contactar com múltiplas situações clínicas e, conseqüentemente, aguçou-me a necessidade de obter mais conhecimentos ou de aprofundar ou relacionar os anteriores, mediante uma forte “ginástica mental” de modo a conseguir agir e responder perante as situações enfrentadas.

Na verdade, durante o atendimento podem surgir, a qualquer momento situações inesperadas, onde se torna extremamente importante saber ouvir, informar, esclarecer e aconselhar, respeitando sempre a pessoa que se encontra do outro lado.

3.4 **Ameaças (Threats)**

3.4.1 Quantidade de medicamentos esgotados

A falta de medicamentos foi o ponto que mais me marcou durante o período de estágio. Pude constatar que existem listas infundáveis de medicamentos indisponíveis, muitos deles para

doenças crónicas e sem substituição direta possível. Durante o estágio foi dirigida uma petição à Assembleia da República denominada “Salvar as farmácias, cumprir o SNS” que, entre outras, abordava esta temática.

Esta situação deve-se, principalmente, à exportação, dado que as indústrias farmacêuticas, não conseguindo produzir de forma a satisfazer todas as necessidades, optam por comercializar a quem oferece melhores condições de negócio – as solicitações/encomendas do estrangeiro. Alguns dos exemplos de medicamentos esgotados no decorrer deste estágio foram a Aspirina GR[®] 100 mg, o Adalat CR[®] 60 mg, o Cardura GITS[®] 4 mg, o Cloreto de potássio 600 mg Sandoz, os diversos Concerta[®], o Dermofix[®] 20 mg/g creme, o Inderal[®] 10 mg, o Lasix[®] 40 mg, o Sinemet CR[®] 200/50 mg e o Valsartan (tanto genérico como de marca) 160 mg.

Mesmo assim, houve um enorme esforço por parte da equipa da farmácia, de modo a tentar gerir os seus *stocks* da melhor forma, tentando não prejudicar os utentes, o que nem sempre foi possível, obrigando os utentes a dirigirem-se ao seu médico de família ou especialistas para alterarem a medicação.

3.4.2 Proximidade de um estabelecimento de venda de produtos naturais

Perto das novas instalações da farmácia existe um estabelecimento comercial que vende produtos naturais, tais como chás, produtos de nutrição, perfumaria e cosmética. O principal problema é que, muitas vezes, os utentes não estão conscientes da importância do aconselhamento farmacêutico, preferindo deslocar-se a locais com produtos mais económicos, porém sem pessoal qualificado para realizar aconselhamento.

As pessoas nem sempre estão cientes de que o farmacêutico é um profissional competente, responsável e habilitado, que promove o uso racional do medicamento, detetando possíveis interações ao realizar o acompanhamento terapêutico dos seus utentes, promovendo a saúde e o bem-estar dos cidadãos.

3.4.3 Reduzido poder de compra dos utentes

Apesar da aparente superação do recente ciclo negativo da economia portuguesa, o poder de compra da população continua, estruturalmente, a mostrar debilidades. Estas traduzem-se quer no retardamento das idas ao médico e à farmácia e, mesmo nessa situação, os utentes não conseguem, muitas vezes, adquirir a totalidade dos medicamentos que lhes são prescritos.

Desta forma, tornou-se, bastante difícil para mim, enquanto futura farmacêutica, verificar que a população portuguesa não consegue, com uma preocupante frequência, adquirir todos os medicamentos de que necessita, optando por aqueles que considera “mais urgentes e necessários”.

3.4.4 “Dr. Google”:

Sendo inegáveis e inquestionáveis as vantagens do acesso à *Internet*, porém no que tange à área da Saúde, tal acesso acarreta dificuldades e perigos. Isto porque, hoje em dia, qualquer pessoa pode manifestar as suas opiniões na *Internet*, mesmo sem qualquer conhecimento de natureza científica acerca dos assuntos, induzindo os utentes em erro e/ou disponibilizando informações incorretas. Desta forma, muitas vezes, os utentes solicitam na farmácia certos produtos apenas porque leram na *Internet*, chegando mesmo a duvidar do aconselhamento prestado pelo farmacêutico.

4 CASOS CLÍNICOS

4.1 Caso I - J.M., homem, 34 anos

Este utente surgiu na farmácia solicitando um medicamento para a sua gripe. Após a sua identificação, caracterização dos sintomas e avaliação dos problemas de saúde, tornou-se crucial perceber se seria um caso de gripe ou apenas de constipação.

Uma vez que não apresentava mal-estar geral, febre, cefaleias nem cansaço extremo; que os sintomas apenas tinham surgido na véspera, sem evolução brusca; e dada a inexistência de doenças crónicas, entendi que não seria motivo para referenciação para a consulta médica. Isto até porque se tratava de um adulto jovem, saudável, sem qualquer tipo de medicação habitual. Desta forma, optei por medicamentos para o alívio sintomático das dores, dor de garganta e congestão nasal, referidos pelo utente. Assim:

- Para ação local na dor de garganta aconselhei Septolete Duo[®] pastilhas, que contém um anti-inflamatório (benzidamina) e um antisséptico (cetipiridínio), intervalado com rebuçados Kaiser[®], demulcentes (8);
- Para o alívio das dores e da congestão nasal indiquei Ilvico[®]. Este medicamento contém um analgésico e antipirético (paracetamol), um anti-histamínico (bromofeniramina), cafeína e um derivado da vitamina C, a ser tomado no fim das refeições, ou seja, três vezes ao dia, dois comprimidos em cada toma (9);
- Aconselhei ainda ao utente fazer um reforço do seu sistema imunitário, com Vitamina C e Equinácea Advancis[®], comprimidos efervescentes durante 12 dias consecutivos, preferencialmente de manhã. Assim, conseguiria reduzir a duração e intensidade da sua sintomatologia.

Indiquei ainda algumas medidas não-farmacológicas como a ingestão abundante de líquidos e a lavagem nasal com soro fisiológico ou água do mar isotónica. Após a dispensa, prestei a informação considerada necessária e aconselhei a monitorização atenta nos dias seguintes.

4.2 Caso II - A.M., mulher, 47 anos

De manhã chegou à farmácia uma utente solicitando um medicamento para a diarreia que tinha desde a madrugada pois precisava de ir trabalhar.

Após avaliar a situação, identificando a utente, os seus sintomas e problemas de saúde, percebi que se tratava de uma crise aguda de diarreia (duração inferior a duas semanas). Uma vez que não apresentava vómitos, fezes com sangue ou febre, queixando-se apenas de dor abdominal, não julguei necessário reencaminhar para o médico. Isto até porque a doente não tinha viajado nos últimos dias, não apresentava doenças crónicas, nem tomava medicação habitualmente. Mais ainda, ninguém na sua família se encontrava afetado, o que excluiu a hipótese de causa infecciosa. Tratando-se, aparentemente, de um problema autolimitado, aconselhei:

- Para a reposição hidroeletrólítica, comprimidos solúveis de O.R.S.[®], sabor a limão, aconselhando dissolver dois comprimidos em 1,5 litros de água para beber durante o dia;
- Para regular a flora intestinal, um suplemento alimentar com probióticos e prébióticos (Kolonbiotic[®]);
- Para um alívio rápido e dado que a utente não apresentava febre, um antidiarreico, o Imodium rapid[®] (loperamida), para tomar dois juntos de imediato e posteriormente 1 após cada dejeção, até um máximo de oito por dia (10).

Como medidas não-farmacológicas recomendei a ingestão abundante de água, o consumo de bananas para combater a excreção de potássio, a exclusão do leite nos dias seguintes e a aplicação de calor na zona abdominal para alívio da dor das cólicas. Após a dispensa, prestei a informação necessária e aconselhei a monitorização atenta nos dois dias seguintes.

CONCLUSÃO

A farmácia comunitária é um local de aprendizagem constante, onde podemos utilizar diariamente os conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares constantes do plano de estudos do MICEF.

Durante o estágio pude constatar, na prática, o papel importantíssimo que o farmacêutico desempenha perante o utente e na sociedade em geral, sendo muitas vezes aqui que acontece o primeiro contacto do utente com um profissional de saúde. Foi durante este período que executei pela primeira vez o atendimento ao público, tendo constatado o elevado valor atribuído ao farmacêutico por parte da população.

Acima de tudo, este período permitiu-me crescer, pessoal e profissionalmente, uma vez que tive a oportunidade de pertencer a uma equipa unida, dinâmica e altamente qualificada, que me incutiu, todos os dias, um grande nível de responsabilidade e simultaneamente confiança.

Apesar disso, nunca podemos esquecer que a área científica sofre atualizações contínuas, o que demanda uma atualização permanente, sendo todos os dias sinónimo de aprendizagem.

Concluindo, considero que este período de quatro meses de estágio me permitiu, pela primeira vez, integrar e aprofundar conhecimentos durante a prática profissional, o será extremamente relevante para o meu futuro enquanto farmacêutica.

5 BIBLIOGRAFIA

1. INFARMED, I.P. - **Transferências ao abrigo da Portaria n.º 352/2012, de 30 de outubro.** [Acedido a 24 de julho de 2019]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1559752/Transf_Farmacia_Portaria352_12_03_2019/258cfdb4-bb29-4f71-adca-a6904137099c
2. INFARMED, I.P. - **Transferência de farmácia.** [Acedido a 4 de maio de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/farmacias/transferencia>
3. DECRETO-LEI N. º307/2007. D.R. I Série. 168 (2007-08-31) p. 6083–6091. [Acedido a 20 de abril de 2019]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/web/guest/legislacao-consolidada/-/lc/75667685/201903021536/diploma/2?did=75425909&rp=indice>
4. VALORMED – **Quem somos.** [Acedido a 18 de maio de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
5. KAIZEN INSTITUTE – **O que é Kaizen?.** [Acedido a 2 de maio de 2019]. Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>
6. MEDICAL DISPENSER – **Medical Dispenser.** [Acedido a 27 de abril de 2019]. Disponível na Internet: <https://medical-dispenser.com/pt-pt/>
7. GLINTT – **Sifarma.** [Acedido a 28 de abril de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
8. INFARMED, I.P. – **Infomed do Septolete Duo.** [Acedido a 16 de abril de 2019]. Disponível na Internet: <http://app7.infarmed.pt/infomed/>
9. INFARMED, I.P. – **Infomed do Ilvico.** [Acedido a 17 de abril de 2019]. Disponível na Internet: <http://app7.infarmed.pt/infomed/>
10. INFARMED, I.P. – **Infomed do Imodium Rapid.** [Acedido a 17 de abril de 2019]. Disponível na Internet: <http://app7.infarmed.pt/infomed/>

6 ANEXOS

Anexo I - Fotografias da fachada da antiga farmácia Rodrigues.



Anexo 2 - Fotografias da fachada da nova farmácia Rodrigues.



Anexo 3 - Fotografia do interior da nova farmácia Rodrigues.



PARTE B – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

CMRRC-RP, sob orientação técnica da Dr.ª Marisa Costa



INTRODUÇÃO

Este relatório foi elaborado durante a unidade curricular de Estágio, pertencente ao último ano do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Dado que me foi facultada a oportunidade de realizar um segundo estágio, optei por fazê-lo na área de Farmácia Hospitalar (FH), onde o farmacêutico está diretamente envolvido em todo o circuito do medicamento, desde a sua seleção, aquisição ou preparação, armazenamento e posterior distribuição (1, 2).

Tal estágio decorreu no Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro – Rovisco Pais (CMRRC-RP), entre os dias 2 de maio e 28 de junho de 2019, sob a orientação técnica da Dr.^a Marisa Costa, Diretora Técnica dos Serviços Farmacêuticos (SF), com a duração de 281 horas, tendo tido por companheira de estágio a colega e amiga Nadine Figueiredo.

O relatório abordará alguns dos principais pontos desta experiência formativa, sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), nos mesmos moldes da utilizada no relatório de estágio em farmácia comunitária.

I O CMRRC-RP

O CMRRC-RP localiza-se na Tocha, concelho de Cantanhede, distrito de Coimbra, ocupando uma área de cerca de 140 hectares e oferecendo em média, 140 camas.

O início da sua história data do século XX, devido à rápida evolução da doença de Hansen, frequentemente designada por lepra. Assim, produto da mente do médico Fernando Bissaya Barreto, do financiamento filantrópico de José Rovisco Pais e da arte do arquiteto Carlos Ramos, emergiu a Leprosaria Nacional. Desde 7 de setembro de 1947, a leprosaria começou a receber doentes, iniciando-se uma “luta contra a lepra e não contra o leproso”, como afirmou Bissaya Barreto. Estima-se que tenham passado pela leprosaria mais de 3.000 doentes, até que a doença foi considerada erradicada em Portugal na década de 1980. Mais tarde, em 1996 a leprosaria foi extinta para dar lugar ao CMRRC-RP, que recebeu os primeiros doentes em novembro de 2002, tendo vindo, progressivamente, a aumentar a sua capacidade de internamento (3).

No entanto, ainda hoje residem no hospital alguns idosos na Unidade Ex-Hansen, num serviço residencial vitalício. Para além deste, existem mais dois serviços de internamento considerado de longa duração: a Reabilitação Geral de Adultos e os Lesionados Medulares. No que diz respeito ao internamento de curta-média duração, este é designado por Unidade de Cuidados Continuados de Convalescência e abarca, atualmente, por dois pisos. Por último, o hospital dispõe ainda do regime de ambulatório com a realização de consultas externas (4).

É, por último, de salientar uma característica importante deste hospital: o CMRRC-RP possui unidades habitacionais, nas quais o utente, juntamente com os seus familiares, pode fazer a transição entre o hospital e o domicílio, quando tal se justifique e/ou considere necessário.

O CMRRC-RP oferece assim cuidados de saúde e de reabilitação integrais e intensivos, de elevada qualidade e diferenciação, nas vertentes física, psíquica e social, tendo por lema “o nosso forte são as pessoas” (5).

2 ANÁLISE SWOT DO ESTÁGIO E DOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS DO CMRRC-RP

2.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

2.1.1 O miniautocarro elétrico - MOVE

No CMRRC-RP, alguns doentes mais capacitados são transportados entre os vários edifícios num miniautocarro elétrico, “amigo do ambiente”, silencioso, autónomo e sem condutor, guiado remotamente através de um computador, designado MOVE (Figura 3). Assim, os doentes podem circular de forma independente, económica e com uma logística bastante simples (6).



Figura 3 - Imagem de um miniautocarro elétrico, existente no CMRRC-RP – MOVE.

2.1.2 Bibliografia disponibilizada

Desde o primeiro dia, foi fornecida às estagiárias bibliografia diversa para que pudessem compreender e acompanhar aquilo que ia sendo executado. Assim, num primeiro momento foi facultado o acesso ao Manual da Farmácia Hospitalar do Ministério da Saúde, ao Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e a diversas circulares e normas da Direção-Geral da Saúde. O acesso a tal documentação facilitou sobremaneira a compreensão das burocracias e procedimentos existentes no local.

2.1.3 Visita médica aos doentes

No CMRRC-RP existe um forte contacto com as pessoas, em particular com os doentes.

Efetivamente, são realizadas visitas semanais aos diferentes serviços por parte de uma equipa multidisciplinar. Normalmente, esta integra farmacêuticos, enfermeiros, médicos, fisioterapeutas e psicólogos. Tais visitas destinam-se ao diálogo com os utentes, avaliando a sua evolução e discutindo, entre todos, possíveis alternativas de tratamento que possam beneficiar

o seu estado de saúde.

Durante o estágio, pude acompanhar algumas destas visitas médicas aos vários serviços, o que foi bastante proveitoso para a minha aprendizagem, pois tive a oportunidade de contactar e aprender com diversos profissionais de saúde.

2.1.4 Valorização de lotes

Um lote é um conjunto de várias unidades do mesmo produto, fabricadas em série, sob as mesmas condições, possuindo, assim, características idênticas. Desta forma, o número do lote identifica todas as unidades constituintes do mesmo.

No hospital, cada medicamento é identificado, individualmente, com o seu número de lote, quer quando chega aos SF quer quando sai, existindo, pois, um melhor controlo e verificação da dispensa da medicação.

2.1.5 Correta identificação dos medicamentos de alerta máximo ou de alto risco

O farmacêutico tem o seu foco de ação principal no doente e na garantia da sua máxima segurança. Para diminuir os incidentes com a medicação, os medicamentos de alerta máximo devem estar corretamente identificados, atendendo ao seu elevado risco de causar danos significativos, caso não sejam utilizados de forma adequada.

Alguns exemplos presentes no hospital são os agonistas adrenérgicos intravenosos, como a adrenalina, os antiarrítmicos intravenosos como a atropina, os anticoagulantes como a varfarina ou ainda as diversas insulinas (7).

Nos SF do CMRRC-RP estes encontram-se todos devidamente assinalados com o símbolo de “perigo”, cumprindo a norma 014/2015 da Direção-Geral da Saúde.

2.1.6 Correta identificação dos medicamentos com nome, fonética ou aspeto semelhantes

Também os “*look-alike, sound alike*” ou LASA são alvo de extrema atenção e cuidado no hospital, de forma a impedir ou, pelo menos, minimizar as confusões ou as trocas de medicamentos.

Por isso, sempre que possível, estes são armazenados separadamente e devidamente sinalizados. Utiliza-se a técnica “*tall man lettering*”, inserindo maiúsculas no meio da denominação comum internacional (DCI), de modo a aumentar a perceção visual, facilitando a diferenciação dos medicamentos.

Nos SF marcam-se ainda estes medicamentos com o símbolo “stop”, cumprindo a norma 020/2014 da Direção-Geral da Saúde (8).

2.1.7 Identificação diferenciada dos diversos produtos

A nível hospitalar, os medicamentos são identificados através do Código Hospitalar Nacional do Medicamento.

Nos SF desta unidade, os artigos encontram-se identificados com etiquetas (rótulos), em consonância com as etiquetas das gavetas ou prateleiras de onde foram retirados.

Os medicamentos e os outros produtos de saúde são apresentados de forma diferenciada para facilitar a sua identificação. Desta forma, por exemplo, as soluções orais são identificadas com fundo azul, as pomadas com fundo verde, os materiais de penso com fundo laranja, os injetáveis com fundo amarelo, os produtos de uso oftálmico ou auricular com fundo rosa e os sistemas transdérmicos com a letra em verde.

2.1.8 Dupla verificação: na preparação de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos e na receção de encomendas em geral

Os psicotrópicos atuam no Sistema Nervoso Central, englobando por exemplo os ansiolíticos, sedativos e hipnóticos. Apesar de atuarem num número elevado de perturbações e de serem, muitas vezes, necessários, envolvem alguns riscos, pelo que requerem um acompanhamento e monitorização mais rigoroso.

Por essa razão, no CMRRC-RP esta medicação é armazenada num cofre, apenas sendo preparada pelos farmacêuticos aquando da sua reposição diária nos armazéns avançados dos diversos serviços, sendo que, antes de ser distribuída, tem que ser previamente confirmada, individualmente, por outro farmacêutico diferente daquele que a preparou. Com isso, aumentam-se os pontos de verificação e diminui-se, substancialmente, a probabilidade de erro. Anote-se ainda que, tal como legalmente previsto esta medicação é enviada separadamente das “cassetes” da dose unitária (DU).

Tal como acontece com os psicotrópicos, também na receção de encomendas em geral se realiza uma dupla verificação: a encomenda é recebida por uma assistente operacional que verifica, de imediato, de acordo com a fatura e a nota de encomenda a DCI, a quantidade, o lote e o prazo de validade (PV). Posteriormente, um farmacêutico verifica estes pontos e envia a fatura para o setor de aprovisionamento, de modo a que fique registada a receção da encomenda a nível informático. Só após tal operação é que os SF podem armazenar corretamente os diversos produtos.

2.1.9 Instalações de excelência

Este hospital disponibiliza aos seus utentes excelentes condições para realizarem a sua reabilitação, possuindo ginásios adaptados em alguns serviços e um ginásio central (no Pavilhão

Santana Maia), dotados de equipamentos que permitem aos utentes melhorar as suas capacidades diariamente. No ginásio central existe ainda um espaço onde os utentes podem praticar desporto adaptado e uma piscina interior para a realização de hidroterapia.

A rematar, merece ainda destaque o facto de os utentes estarem em permanente contacto com a Natureza por o hospital estar rodeado de espaços verdes, que transmitem tranquilidade para a realização das diferentes atividades inerentes à reabilitação dos utentes.

2.1.10 Informatização

Sendo o computador uma realidade hodierna, esta tornou-se uma ferramenta de trabalho imprescindível amplamente difundida no CMRRC-RP.

Na realidade, com a sua utilização consegue-se poupar tempo e controlar certas tarefas de forma mais simples e eficaz, nomeadamente os níveis dos *stocks*. Também ao nível das encomendas, a sua utilização permite a sua mais célere realização. Quanto à prescrição eletrónica, consegue-se tornar mais rápida a sua validação, com uma menor percentagem de erro, uma vez que não é necessário decifrar caligrafias quase ilegíveis.

2.1.11 Espírito de equipa e relação interpessoal

As estagiárias foram recebidas nos SF do CMRRC-RP de uma forma excepcional. Rapidamente percebi que se tratava de uma equipa fantástica, com um ambiente de trabalho admirável e onde se observa um enorme espírito de cooperação entre os diversos funcionários. A título exemplificativo, refira-se que, como o CMRRC-RP não possui serviço de urgência, às sextas-feiras os farmacêuticos ajudam as Técnicas Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT) (9) na preparação da DU, pois esta tem que ser preparada para três dias (sexta-feira, sábado e domingo), atendendo a que os SF estão encerrados aos fins de semana e feriados.

Eventualmente contagiadas por tal espírito, entre as próprias estagiárias desenvolveu-se um grande espírito de entajuda nas tarefas realizadas, o que favoreceu ainda mais a sua aprendizagem.

2.1.12 Plano de estágio e tarefas desempenhadas pelas estagiárias

Face à escassez temporal deste estágio (apenas 281 horas), houve que planeá-lo de forma eficiente para conseguir realizar as diversas tarefas propostas durante o mesmo.

Neste período tive a oportunidade de me familiarizar com o sistema de Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF®), uma ferramenta essencial no combate ao desperdício pois permite uma boa gestão de *stocks*, quer de medicamentos quer de consumíveis. No hospital, a seleção de medicamentos é realizada com base no Formulário Hospitalar Nacional de

Medicamentos, de modo a adquirir e utilizar os medicamentos de forma racional.

Aprendi que, para realizar encomendas, é necessário previamente consultar *online* o catálogo dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, de forma a verificar qual o fornecedor mais económico em cada instante, devendo ainda levar-se em linha de conta que os fornecedores exigem, quase sempre, um valor mínimo de encomenda. Todos os pedidos de notas de encomenda, têm que levar em consideração ainda as existências físicas e as tendências terapêuticas do hospital em cada momento.

Como estagiária, no GHAF[®] acompanhei ainda a realização da validação de prescrições por parte de farmacêuticos, nas quais foram detetados algumas vezes erros nas dosagens e duplicações de prescrição, o que foi comunicado aos médicos.

Neste período, tivemos ainda a oportunidade de preparar a DU. Para executar esta tarefa, os medicamentos têm que ser, prévia e individualmente rotulados, incluindo no rótulo a DCI, a dosagem, o lote e o PV, uma vez que nem todos vêm desde logo adaptados à DU. Em alguns casos, é ainda necessário proceder à sua reembalagem, nomeadamente quando estes são comercializados a granel ou quando as dosagens têm que ser adaptadas às necessidades dos utentes. Para realizar este procedimento recorreu-se à *Auto-Print Unit Dose Packaging System*, da Medical Packaging Inc. ou, quando esta não se mostrou viável, à Krups Vacupack Plus. Para a preparação da DU tem que existir um processamento prévio dos dados e, antes desta ser enviada aos serviços, realiza-se um novo processamento, de modo a que as alterações fiquem visíveis para as TSDT, de forma a que estas retirem ou acrescentem a medicação respetiva às alterações efetuadas pelos médicos.

Deve-se referir que todos os serviços possuem um armazém avançado, onde se encontram medicamentos e produtos gerais, como soros ou pensos e ainda, medicamentos a ser usados em urgências, durante a noite ou nos fins-de-semana. Estes armazéns avançados são pré-definidos pelo enfermeiro-chefe de cada serviço, pelo seu diretor e pelos SF. Diariamente, estes armazéns são alvo de reposição com produtos iguais àqueles que foram consumidos no dia anterior. Mensalmente, um farmacêutico dirige-se a cada serviço, de modo a verificar os PV dos produtos, retirando os artigos com PV a expirar e, posteriormente, repondo os *stocks* mínimos de cada um. Ao longo dos dois meses de estágio, acompanhámos o farmacêutico em algumas destas verificações.

Nos SF do CMRRC-RP realizámos ainda devoluções aos laboratórios quando o PV dos produtos estava a expirar e participámos em recolhas voluntárias de lotes solicitadas pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), assim contribuindo para a manutenção da Saúde Pública.

Por último, ajudámos na realização de alguns Procedimentos Operativos Normalizados

quer para o Manual de Procedimentos dos SF quer para a Comissão de Qualidade.

2.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

2.2.1 Organização, colocação e acesso aos carros de emergência (CE)

O CE é uma estrutura móvel que contém equipamentos, medicamentos e outros materiais, indispensáveis, por exemplo, à reanimação cardiorrespiratória. Durante o estágio, como estagiária tive oportunidade de acompanhar a auditoria dos CE dos diversos serviços. Esta verificação realiza-se mensalmente por um farmacêutico através de uma *check-list*, substituindo-se aquilo que apresente PV a expirar. No meu entender, estas estruturas deviam ser fisicamente mais semelhantes e estar organizadas mais uniformemente, uma vez que se notam pequenas alterações na disposição do conteúdo, o que poderá fazer diferença numa abordagem a um doente grave, na qual todos os segundos contam (10).

Em alguns dos locais pré-definidos para a colocação destes CE, foi detetada uma temperatura ambiente demasiado alta para a estabilidade dos medicamentos. Por isso, a localização destes deve ser revista, de modo a alcançar uma temperatura inferior a 25 °C, o que já foi reportado pelos SF à direção do hospital.

Para finalizar, alguns dos CE apresentam um acesso perigosamente facilitado, uma vez que se encontra uma tesoura visível, suspensa nos mesmos. No meu entender, embora esta deva existir, não deve estar tão acessível a qualquer pessoa, uma vez que alguns medicamentos incluídos no carro são perigosos quando utilizados sem supervisão técnica adequada.

2.2.2 Hospital especializado e conseqüente inexistência de distribuição de medicamentos em ambulatório

Atendendo à missão de reabilitação do CMRRC-RP, este apresenta-se como um hospital pequeno, específico e destinado apenas a indivíduos adultos.

A medicação tem apenas por alvo doentes em regime de internamento, não existindo distribuição em regime de ambulatório, como se verifica noutros hospitais. Por essa razão, não tive oportunidade de estabelecer contacto com outros públicos na cedência de medicação, de contactar com medicamentos para áreas específicas, como por exemplo a Oncologia, ou ainda com medicamentos e/ou dosagens destinados a populações pediátricas, por exemplo.

2.2.3 Distância entre os diversos serviços e os SF

No CMRRC-RP, o aprovisionamento encontra-se fisicamente separado dos SF, o que dificulta a realização de algumas tarefas. Por exemplo, conforme já foi mencionado, a receção de

encomendas é um processo bastante demorado e burocrático, o que retarda a arrumação definitiva da medicação.

Por outro lado, como os diversos serviços distam bastante entre si, os respetivos armazéns avançados apenas podem ser conferidos com uma periodicidade mensal, o que conduz a uma acumulação de medicação desnecessária nos serviços, geradora de desperdício.

2.2.4 Excesso de tempo e de burocracia

A deficiente comunicação aos SF das altas ou transferências dos utentes, faz com que a medicação circule indeterminadamente entre os SF e o serviço do utente. Tal facto é responsável pela sujeição dos medicamentos a condições que não são as ideais para a sua conservação.

Para além disso, a quantidade de burocracia envolvida em certos procedimentos é excessiva, conduzindo, a enormes gastos de papel, que poderiam ser evitados.

2.2.5 Posicionamento do cofre de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

Atendendo às características especiais destes fármacos devem ser armazenados num local de acesso restrito, tal como acontece nos SF do CMRRC-RP. No entanto, no hospital, apesar de estarem armazenados num cofre, trancado com chave, este não se encontra numa área ou sala de acesso restrito. Tal facto torna possível que alguém que aceda à chave, tenha a via aberta para a medicação. Daí que tal permeabilidade sistémica esteja neste momento a ser alvo de estudo por parte dos SF, em vista da sua resolução.

2.2.6 Duração do estágio e adequação do plano de estudos do MICE

O estágio em FH tem a duração mínima de 280 horas. Pessoalmente, considero este período escasso, uma vez que, caso se trate de um hospital de maiores dimensões, fica inviabilizada a perceção do seu funcionamento global. Mesmo no meu estágio considero que, de forma a conhecer adequadamente o funcionamento do hospital, impunha-se um período mais alargado embora reconheça as limitações para estágios advenientes do plano curricular existente.

No meu entendimento, o plano curricular deveria permitir ao estudante ter um contacto com a prática profissional maior e mais precoce nas diversas áreas, ao longo do percurso académico, tal como acontece noutros cursos universitários. Sustento, por isso, a introdução de estágios curriculares obrigatórios, mesmo que de curta duração, ao longo curso, de forma a dotar de maior autonomia e capacidade os recém-mestres.

Quanto à adequação do MICE, na minha perspetiva a unidade curricular de FH é bastante relevante, particularmente, para quem realiza estágio nesta área. No entanto, julgo que seria

mais vantajosa se fosse incluída mais prematuramente no plano curricular e fosse lecionada, com intervenção de vários docentes convidados de diversos hospitais, de forma a garantir contributos formativos de diferentes unidades hospitalares. Saliento ainda que a visita facultativa aos SF dos Hospitais da Universidade de Coimbra foi bastante interessante para perceber, no terreno, a sua dinâmica e funcionamento.

2.3 Oportunidades (Opportunities)

2.3.1 Participação no circuito da Toxina Botulínica tipo A

O circuito da toxina botulínica é um processo complexo que exige um grande nível de responsabilidade. A toxina botulínica é uma proteína bacteriana, produzida pelo *Clostridium botulinum* que bloqueia a libertação de neurotransmissores nos terminais nervosos colinérgicos. As indicações são variadas, desde a espasticidade à hiperidrose (11).

Nos SF do CMRRC-RP existem três toxinas que sofrem transferência entre os SF e os diferentes serviços:

1. Xeomin® – 100 U.I. sob a forma de ampola intramuscular que, pela sua baixa concentração em albumina, não necessita ser conservada no frigorífico;
2. Botox® – 100 U.I. sob a forma de ampola intradérmica ou intramuscular que necessita ser conservada no frigorífico;
3. Dysport® – 500 U.I. sob a forma de ampola intramuscular ou intradérmica que também necessita ser conservada no frigorífico.

Estas toxinas são enviadas para os serviços quando solicitadas por prescrição, exceto para a consulta externa, para a qual se estabeleceu um protocolo que prevê que quando não são utilizadas devem ser devolvidas aos SF, no prazo máximo de 24 horas. De modo a otimizar este procedimento, foi criada a circular interna informativa n.º 51/2016, que instituiu um plano de empréstimo dos SF à consulta externa. Assim, os SF enviam as quantidades pré-definidas às segundas e quartas-feiras, de manhã, e às quintas-feiras, de tarde, juntamente com a tabela preenchida com as quantidades dispensadas. A tabela é assinada pelo farmacêutico que envia, pelo assistente operacional que transporta e pelo enfermeiro que recebe e armazena as toxinas.

Posteriormente, o médico prescreve no GHAF®, imprime a prescrição, preenche o quadro A, B e D do modelo n.º 1804 - Requisição/Distribuição/Administração de medicamentos hemoderivados (Anexo 4) e administra a toxina. Este modelo é constituído por duas vias - a “via farmácia” (arquivada nos SF) e a via “serviço” (arquivada no processo do utente) -, contendo a identificação do médico, do utente, do hemoderivado, da dose, da justificação da

sua utilização e outras informações.

Mais tarde, a enfermagem recolhe os modelos, as prescrições e as toxinas não utilizadas, preenchendo um documento de devolução, sob a forma de tabela, onde coloca a DCI, o lote e o PV. Este documento é enviado aos SF juntamente com as ampolas excedentes, as prescrições e os modelos, todas as terças-feiras de manhã e às quintas e sextas-feiras à tarde.

Por fim, nos SF procede-se à conclusão do preenchimento do modelo (quadro C) e à conferência das ampolas e requisições. Conclui-se ainda o preenchimento da tabela com as quantidades devolvidas, sendo este documento assinado pelo enfermeiro que enviou, pelo assistente operacional que transportou e pelo farmacêutico que conferiu.

O farmacêutico deve assegurar que a receita e o modelo estão em concordância, associando posteriormente o consumo da toxina ao doente em questão no GHAF®, organizando sequencialmente os modelos preenchidos. O farmacêutico deve ainda assegurar a reposição das unidades gastas.

2.3.2 Familiarização com diversos medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde, nomeadamente com medicamentos sujeitos a receita médica restrita

Ao longo do estágio, tive oportunidade de contactar com diversos medicamentos e outros produtos de saúde, em particular com medicamentos sujeitos a receita médica restrita, o que facilitou a assimilação e aprofundamento dos conhecimentos adquiridos durante o plano de estudos do MICF.

Tal como regulamentado no artigo n.º 118, n.º 1 do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto de 2006, estão sujeitos a este tipo de receita, os medicamentos que se destinem a ser utilizados em meios especializados. Existem três situações para que tal se verifique:

- a) Serem de uso exclusivo hospitalar devido às suas características;
- b) Serem destinados a patologias diagnosticadas apenas em meio hospitalar ou outros estabelecimentos diferenciados, com meios de diagnóstico apropriados;
- c) Serem usados em ambulatório, mas requererem uma vigilância especial e apertada durante o tratamento (12).

No CMRRC-RP há medicamentos de utilização reservada a meios especializados, como a adrenalina 1 mg/mL solução injetável, a atropina 0,5 mg/mL solução injetável ou o Lioresal® intratecal 10 mg/5mL, cujo princípio ativo é o baclofeno. Existem ainda medicamentos sujeitos a receita médica restrita, como a ceftriaxona 1000 mg em pó para solução injetável ou para perfusão e o imipenem 500 mg + cilastina 500 mg em pó para solução para perfusão.

Outro exemplo presente neste hospital são as soluções para perfusão que contêm hidroxietilamido. Recentemente, através da circular informativa n.º 44 de 2019, do INFARMED,

foi implementado um programa de acesso controlado para estas soluções, de forma a minimizar os riscos resultantes da sua utilização. Dado que apenas os hospitais e centros qualificados as podem adquirir, em vista da qualificação das instituições, todos aqueles que as administram ou prescrevam têm que ser alvo de formação específica. No CMRRC-RP, atualmente, está disponível o Voluven Fresenius, uma mistura de hidroxietilamido e cloreto de sódio, medicamento sujeito a receita médica restrita (alínea a), utilizado como substituto do plasma e das suas frações proteicas, para o tratamento da hipovolemia por perda aguda de sangue, quando os cristalóides por si só não são considerados suficientes (13, 14).

2.3.3 Comunicação entre o farmacêutico e outros profissionais de saúde

Durante o estágio assisti a uma franca e permanente comunicação entre o farmacêutico e os demais profissionais de saúde, tais como médicos e enfermeiros.

A comunicação na área da Saúde tem assumido uma grande importância nos últimos anos, sendo um pilar fundamental na segurança do doente. Assim, garantindo a comunicação célere entre a equipa multidisciplinar, com interação das diferentes áreas profissionais, alcança-se uma maior articulação da informação, de forma a beneficiar o doente (15).

2.3.4 Preparação de medicamentos manipulados

Contrariamente àquilo a que assisti no estágio em farmácia comunitária, no CMRRC-RP ainda existe alguma preparação de medicamentos manipulados, embora não na quantidade que supunha o que reforça a grande diversidade de oferta por parte da indústria farmacêutica.

Durante o curto período de estágio, no CMRRC-RP foi preparada uma vaselina salicilada a 2 % (Anexo 5) e uma solução aquosa de salicilato de sódio a 2 %, esta última para ser utilizada na Fisioterapia (Anexo 6).

2.3.5 Visita às antigas instalações do serviço Hansen

Uma vez que o seu número tem vindo a decrescer, os utentes do Hansen foram transferidos recentemente para uma área mais calma e mais pequena do hospital, com condições mais adequadas. Durante o período de estágio, visitei as antigas instalações, atualmente abandonadas e desocupadas, onde pude observar várias relíquias, tais como instrumentos de esterilização, a sala de cirurgias e materiais de laboratório e escritório.

Tal visita, permitindo observar o local onde estiveram milhares de leprosos no nosso país, foi uma experiência marcante. Inclusivamente, creio que seria relevante a criação de um museu que preserva-se as aludidas relíquias e que pudesse ser visitado por estudantes estudiosos e curiosos.

2.4 Ameaças (*Threats*)

2.4.1 Carência de dados da história clínica dos utentes

Os farmacêuticos não têm acesso, no seu perfil do GHAF® à história clínica dos utentes nem a parâmetros bioquímicos resultantes de análises sanguíneas ou urinárias.

Na minha opinião, a partilha destes dados seria uma mais valia para o utente, uma vez que só assim as validações da medicação podem ser efetuadas com total segurança. Até por o farmacêutico, ainda que sujeito a sigilo profissional, ter direito a aceder aos dados clínicos dos utentes, sempre que estes sejam importantes para o correto exercício das suas funções.

Aliás, tal facto foi ainda responsável pela impossibilidade de elaborar casos clínicos suficientemente completos para apresentar neste relatório.

2.4.2 Falta de adaptação dos laboratórios

Durante o estágio constatei que a maioria dos laboratórios ainda não está suficientemente sensibilizada para embalar os medicamentos, de forma a que estes estejam preparados e adaptados a ser utilizados em DU, a forma mais utilizada a nível hospitalar. Assim, perde-se bastante tempo e desperdiça-se mão-de-obra no processo de adaptação, mormente na desembalagem, desblistagem, reembalagem, identificação e corte dos medicamentos. Acresce ao desperdício de tempo e mão-de-obra o de materiais, o que torna este processo economicamente pouco viável para o hospital.

Sustento, por tudo, que seria vantajosa tal implementação atenta a significativa redução de custos nos gastos dos hospitais que tal representaria. Com tal propósito, talvez fosse vantajoso realizar um estudo que convencesse os laboratórios da vantagem de tal solução.

2.4.3 Utilização de medicamentos *off-label*

O médico possui liberdade de prescrição terapêutica, desde que não viole as *Boas Práticas Médicas*. A prescrição de medicamentos *off-label* é uma prática crescente, uma vez que, em certos casos, se apresenta como a melhor opção para o utente.

Um medicamento *off-label* pode ser definido como um fármaco utilizado para uma indicação terapêutica diferente daquela que consta nas suas indicações terapêuticas aprovadas, podendo diferir na indicação terapêutica, no grupo etário, na dose e na forma de administração previamente aprovados.

Assim, torna-se complexo na validação compreender qual o objetivo da prescrição de certos fármacos, constituindo uma ameaça para o papel do farmacêutico. Alguns dos exemplos a que assistimos no hospital foram o modafinil, um medicamento para a sonolência, utilizado

para aumentar a atenção ou a trazodona, um antidepressivo, utilizado para aliviar as insónias.

2.4.4 Árduo acesso à carreira de farmacêutico hospitalar:

Tal como está descrito no Decreto-Lei n.º 109/2017, de 30 de agosto, a profissão de farmacêutico no âmbito da FH apresenta uma elevada complexidade técnica. Por isso, este decreto-lei criou e instituiu uma carreira farmacêutica na Administração Pública.

Mesmo tendo concluído o MICE, quando entra num hospital, o farmacêutico só ingressa, legalmente, na carreira de Técnico Superior de Saúde, no ramo de FH. Para que seja possível a sua integração na carreira pluricategorial de farmacêutico hospitalar, através da atribuição do título de especialista em FH, o farmacêutico tem uma série de etapas eliminatórias a cumprir.

Em primeiro lugar, o farmacêutico tem que ter em sua posse o título definitivo concedido pela Ordem dos Farmacêuticos, devendo estar inscrito na mesma. Em segundo lugar, deverá apresentar uma experiência mínima de quatro anos de prática tutelada por um especialista, tendo esta que ser consecutiva, pelo menos, nos dois últimos anos. Mais ainda, nestes quatro anos, o farmacêutico tem que distribuir, tal como definido legalmente, as suas horas de trabalho pelas diversas áreas dos SF. Só depois pode enviar o seu *curriculum vitae*, sendo este alvo de uma avaliação detalhada, podendo ou não vir a ser aceite.

Caso seja aceite, o farmacêutico deve então requerer um exame teórico escrito e, se for aprovado, deve comparecer numa prova oral, onde tem igualmente que obter aprovação.

Depois, é-lhe atribuído o grau de especialista pela Ordem dos Farmacêuticos, tendo que se inscrever no Colégio de Especialidade da Ordem dos Farmacêuticos.

Por fim, deve entrar num processo concursal.

Como podemos verificar, apenas para a admissão para o grau de farmacêutico assistente - o primeiro patamar desta carreira - é exigido todo este processo, caso contrário será um Técnico Superior de Saúde, uma vez que todos os farmacêuticos que desejem exercer funções de forma autónoma em ambiente hospitalar necessitam desta especialização (16, 17).

2.4.5 Difícil acesso ao meio hospitalar e recursos financeiros limitados

Para além do que foi referido no ponto anterior, em termos proporcionais, dado que existem muito mais farmácias comunitárias do que hospitais, sabe-se que as vagas para FH são em muito menor número do que as vagas para a farmácia comunitária.

A isto acresce o facto de, atualmente, em virtude de todos os problemas económicos que afetaram e constroem o nosso país, se ter verificado uma contração da contratação de farmacêuticos, devido à contenção de custos, o que dificulta ainda mais o acesso a este meio.

Os escassos recursos financeiros existentes notam-se diariamente, nomeadamente na

realização de notas de encomenda, tendo assistido a um enorme esforço por parte da direção dos SF de modo a escolher os produtos mais económicos, equilibrando o orçamento da melhor forma possível.

CONCLUSÃO

Terminado o estágio em FH, posso afirmar ter-se tratado de uma experiência única, que me permitiu contactar pela primeira vez com esta área profissional. Durante o estágio pude constatar, o papel importantíssimo que o farmacêutico desempenha nos SF de um hospital. De facto, o farmacêutico hospitalar tem um papel preponderante em todo o circuito do medicamento, devendo promover o seu uso racional, otimizando a sua utilização com a finalidade de salvaguardar e promover a Saúde Pública.

Enquanto profissional de saúde, o farmacêutico é responsável por cumprir e fazer cumprir todos os direitos do utente, tais como administrar o medicamento correto, ao doente certo, na dose apropriada, através da via adequada, na hora conveniente e com toda a informação considerada necessária. É importante referir que o farmacêutico, deve ainda ter sempre em mente os três pilares fundamentais do medicamento: a qualidade, a eficácia e a segurança.

Contrariamente àquilo que se passa em farmácia comunitária, na FH não existe tanto contacto com o público e, conseqüentemente, reconhecimento social. No entanto, em contexto hospitalar, existe a possibilidade de contactar frequentemente com equipas multidisciplinares, acompanhando a evolução da situação dos utentes.

Concluindo, considero que este período de dois meses de estágio, apesar de curto, me permitiu adquirir e aprofundar conhecimentos nesta área profissional, que julgo essenciais para o meu futuro enquanto farmacêutica, tendo constituído uma inestimável mais-valia a realização deste estágio.

3 BIBLIOGRAFIA

1. ORDEM DOS FARMACÊUTOS – **O que faz o Farmacêutico Hospitalar?** [Acedido a 23 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/galerias/detalhe.php?id=139>
2. INFARMED, I.P. – **Farmácia Hospitalar.** [Acedido a 28 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/farmacia-hospitalar>
3. ON COIMBRA. – **Leprosaria Nacional Rovisco Pais.** [Acedido a 21 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.on-coimbra.pt/index.php/pt/patrimonio/item/183-leprosaria-nacional-rovisco-pais>
4. CMRRC-RP - **Atividade Clínica.** [Acedido a 22 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.roviscopais.pt/atividade-clinica>
5. CMRRC-RP - **Missão. Visão. Valores.** [Acedido a 22 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.roviscopais.pt/missao-visao-valores>
6. SIEMENS – **MOVE: O primeiro veículo eléctrico autoguiado.** [Acedido a 27 de junho de 2019]. Disponível na Internet: https://w5.siemens.com/portugal/web_nwa/pt/AcademiaSiemens/noticias/press_releases/Documents/PR-MOVE_27092010_A.pdf
7. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Norma n.º 014/2015.** [Acedido a 9 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0142015-de-06082015.aspx>
8. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Norma n.º 020/2014.** [Acedido a 11 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202014-de-30122014-pdf.aspx>
9. ACSS – **Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica.** [Acedido a 21 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.acss.min-saude.pt/2016/07/22/tecn-diag-e-terapeutica/>
10. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE – **Orientação sobre organização do material de emergência nos serviços e unidades de Saúde.** [Acedido a 29 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0082011-de-28032011.aspx>
11. INFARMED, I.P. – **Boletim de Farmacovigilância sobre a Toxina Botulínica.** [Acedido a 24 de junho de 2019]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1278087/farmac_1tr07_port.pdf/f6c4174f-9731-4275-a968-ab368ac226fd?version=1.1
12. DECRETO-LEI N.º 176/2006. D.R. I Série. 167 (2006-08-30) p. 6297–6383. [Acedido a 20 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/web/guest/legislacao-consolidada/>

/lc/74209275/201903200143/73289268/diploma/indice?p_p_state=maximized

13. INFARMED, I.P. – **Circular Informativa sobre soluções para perfusão contendo hidroxietilamido (HES) – novas medidas de minimização de risco.** [Acedido a 26 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2409571/Circular+Informativa+n%C2%BA+108/11bfae6f-6372-4ee9-8510-fbb099b30173?version=1.0>
14. INFARMED, I.P. – **Resumo das características do medicamento Voluven Fresenius 60 mg/mL + 9 mg/mL solução para perfusão.** [Acedido a 27 de junho de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29323&tipo_doc=rcm
15. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE – **Segurança da comunicação.** [Acedido a 17 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/qualidade-e-seguranca/seguranca-dos-doentes/seguranca-da-comunicacao.aspx>
16. DECRETO-LEI N. °109/2017. D.R. I Série. 167 (2017-08-30) p. 5233–5238. [Acedido a 20 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/home/-/dre/108074438/details/maximized>
17. REGULAMENTO (EXTRATO) N. °584/2018. D.R. II Série. 168 (2018-08-31) p. 24446–24449. [Acedido a 20 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/116271796/details/normal?l=1>

4 ANEXOS

Anexo 4 - Modelo n.º 1804 Requisição/Distribuição/Administração de medicamentos hemoderivados.

Número de série 2676176 VIA FARMÁCIA



MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISICÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos^(*))

HOSPITAL _____
SERVIÇO _____

Médico _____
(Nome legível)

N.º Mec. ou Vinheta _____

Assinatura _____

Data ____/____/____

Identificação do doente
(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)

QUADRO A

Apor etiqueta autocolante, cópiografo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.

REQUISICÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)

Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____

Diagnóstico/Justificação Clínica _____

QUADRO B

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ "(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. 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.

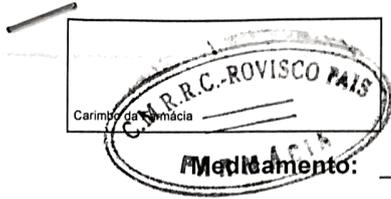
VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Exceionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

- Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;
- 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, ratada e assinada (n.º mecanográfico).

espeço 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 5 - Ficha de preparação da vaselina salicilada a 2 %.



FICHA DE PREPARAÇÃO

Medicamento: Vaselina Salicilada a 2%

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (mL ou unidades) contém 2 g (mL) de Salicilato de sódio

Forma Farmacêutica: Pomada

Data de Preparação: 04 Junho 2019

Número do Lote: 07/2019

Quantidade a preparar: 100g

Uso terapêutico: Acima de 2 % Ação queratolítica

Matérias-primas	Lote nº	Origem	Farmacopela	Quantidade para 100g (mL ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica Operador e Data	Rubrica Supervisor e Data
Vaselina	<u>12.054558</u>		FPVI	<u>98</u>	<u>98</u>	<u>100</u>		
Salicilato de Sódio	<u>6001643665</u>		FPVI	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>		

Preparação

Rubrica do Operador

1. Limpar a placa de espatulação com álcool a 70 %.	
2. Pesar as matérias primas separadamente em balança .	
3. Incorporar, por espatulação , o pó em pequenas quantidades de vaselina branca.	
4. Espatular até à obtenção de uma pomada com aspeto homogéneo.	
5. Lavar a placa de espatulação e os restantes utensílios utilizados.	
6. Secar o material.	
7. Acondicionar em embalagem adequada e rotular.	

Rubrica do Director Técnico	Data
	<u>4/6/2019</u>

Embalagem

Tipo de Embalagem: ___ Recipiente opaco _____

Capacidade do recipiente: 100 gr

Material de Embalagem	Nº do Lote	Origem
PVC	_____	_____

Operador: JF.

Prazo de Utilização e Condições de Conservação

As pomadas são estáveis durante 3 meses, quando conservadas à temperatura ambiente em recipiente opaco bem fechado.

Após abertura o prazo de utilização deverá corresponder à duração do tratamento, não excedendo os 30 dias.

Operador: JF.

Rotulagem

 **Rovisco Pais**
Centro de Medicina de Prevenção
da Região Centro
Serviços Farmacêuticos

Médico Prescritor
Identificação do doente
Ou
Serviço a que se destina

Vaselina Salicilada a 2 %

100 gr de pomada contém 2 g de salicilato de sódio
Quantidade dispensada:
Contém vaselina branca
Medicamento para aplicação cutânea
Posologia:



Data preparação:
Prazo de Utilização: Após abertura o prazo de utilização deverá corresponder à duração do tratamento, não excedendo os 30 dias
Conservar à temperatura ambiente na embalagem bem fechada
Lote Atribuído:
Manter fora do alcance das crianças

Data de Abertura:

Rubrica do Director Técnico



Data

4/6/19

verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
1. Características Organolépticas		Conforme/Não Conforme	
Cor	Branca	Conforme	..
Odor	Inodoro	Conforme	..
Aspeto	Homogéneo	Conforme	..
2. Conformidade com a definição da Monografia "Preparações Semi-sólidas para aplicação local" da FPVI	Texto "Preparações Semi-sólidas para Aplicação Local" (FGP, Parte I. Cap. I. 1.3 Formas Farmacêuticas)	Conforme	
3. Quantidade Tamar previamente o recipiente de dispensa e em seguida, pesar o recipiente com o respetivo conteúdo.	<u>100</u> g (+/- 5%) (Quantidade a preparar)	Conforme	
		Aprovado <input checked="" type="checkbox"/>	Rejeitado <input type="checkbox"/>
		Supervisor	4/6/19

Nome e Morada do Doente

(
1/4/19

Nome do Prescritor

Anotações

Rubrica do Director Técnico	Data 4/6/19
-----------------------------	----------------

Anexo 6 - Guia de produção da solução aquosa de salicilato de sódio a 2 %.



Médico prescriptor: fisioterapia
Doente: _____

Guia de Produção de Manipulados

Preparação farmacêutica

Denominação: salicilato de sódio	Apresentação: lq.s.	Lote: 8 / 2019
Forma farmacêutica: sol. Aq.ose	Dosagem: 2%	Quantidade: 1000 ml
Data de preparação: 5 / 06 / 2019	Validade: 20 / 06 / 2019	O Farmacêutico: T. 7122

Fórmula

Componente	Unidade	Quantidade
Lote/BA: salicilato sódio PV/Data: 8001643665 12/2021	GR	20
Lote/BA: Água destilada PV/Data: 18291405 6/2022	ml	p.p.p. 1000ml
Lote/BA: PV/Data:		
Lote/BA: PV/Data:		
Lote/BA: PV/Data:		

Técnica de preparação

Material	
Procedimento	
Amostragem	

Acondicionamento

Materiais	
Amostragem	

O manipulador,

T. 7122

Quinta da Fonte Quente, apartado 3
3060-908 Tocha

**PARTE C – Biomarcadores de idade biológica: da investigação à
aplicação**

Orientação da Professora Doutora Cláudia Cavadas

RESUMO

O envelhecimento populacional e o conseqüente acréscimo no número de doenças crônicas relacionadas com o mesmo fazem deste um assunto crucial do presente século. Sabe-se que indivíduos com a mesma idade cronológica podem apresentar diferentes níveis de morbidade e mortalidade, isto é, de acordo com um novo conceito, ter idades biológicas diferentes. Assim, a idade biológica apresenta-se como uma poderosa ferramenta que mede a deterioração das células, quando comparadas com as de outros indivíduos com a mesma idade cronológica, tendo em conta fatores genéticos e ambientais, recorrendo a biomarcadores de envelhecimento. Estes são parâmetros biológicos do organismo que, individualmente ou em combinação, podem, na ausência de doença, prever da melhor forma a capacidade ou o estado funcional de um indivíduo em idades avançadas, de uma forma mais precisa do que a idade cronológica. A procura de biomarcadores fidedignos para a determinação da idade biológica já dura há mais de três décadas, mas ainda não se conseguiu alcançar os resultados pretendidos e o sucesso desejado.

Uma vez que o envelhecimento é inevitável, sendo o maior fator de risco para a maioria das doenças crônicas que conduzem à morbidade e mortalidade, compreende-se a extrema e urgente necessidade de encontrar biomarcadores para calcular a idade biológica. Isto permitirá um acompanhamento mais próximo dos indivíduos, e, sempre que possível, a execução de intervenções profiláticas, como alterações do estilo de vida, em estados precoces da doença, promovendo um envelhecimento saudável.

Esta monografia tem como objetivo analisar este processo de investigação, através de uma revisão bibliográfica, não descurando o papel fundamental da inteligência artificial, focando-se: i) nas novas classes de biomarcadores conhecidas baseadas nos *Hallmarks of Aging*; ii) nos novos sistemas encontrados para a estimar; iii) nos quatro métodos estatísticos mais comuns de estimativa da idade biológica; iv) na relevância prática da utilização deste conceito; e ainda v) em possíveis aplicações futuras do mesmo.

Apesar de este tema ter uma relevância universal, os estudos neste âmbito são ainda controversos, pelo que é necessário continuar a investir nesta área. No entanto, os objetivos deste trabalho foram cumpridos, apresentando-se as principais informações e/ou estudos considerados relevantes nesta área.

PALAVRAS-CHAVE

Biomarcadores de envelhecimento; envelhecimento; idade cronológica; inteligência artificial; morbidade; mortalidade.

ABSTRACT

The unfortunate combination of an aging population with the rise of related chronic diseases turned this a crucial point of focus in the current century. It has been found that individuals of the same chronological age may have different levels of morbidity and mortality; according to a new concept, they might have different biological ages. Thus, this powerful tool measures the deterioration of individual cells when compared with cells from individuals of the same chronological age, considering genetic and environmental factors, using biomarkers of aging. These are biological parameters of the organism that, individually or in combination, in the absence of disease, can better predict the capacity or functional status of an individual at an advanced age more accurately than chronological age. The search for reliable biomarkers for biological age determination has been going on for over three decades, although the desired results and success have not yet been achieved.

Since we also know that aging is inevitable, being the major risk factor for most chronic diseases that lead to morbidity and mortality, it is widely understood that there is a pressing need to find biomarkers in order to calculate biological age. This will allow a closer follow-up of these individuals, and, whenever possible, performing prophylactic interventions such as lifestyle changes in early disease states to promote healthy aging.

This monograph aims to analyse this research process through a literature review, not forgetting the fundamental role of artificial intelligence, focusing on: i) the new classes of known biomarkers based on *Hallmarks of Aging*; ii) the new systems found to estimate it; iii) the four most common statistical methods of estimation of biological age; iv) on the practical relevance of using this concept; v) and also possible future applications of this concept.

Although this topic is of universal relevance, comprehensive studies in this area are still controversial, and there is no doubt that there is a demand for more research. However, the objectives of this work were achieved, and then the main information and / or studies considered relevant in this area will be presented.

KEYWORDS

Aging biomarkers; aging; chronological age; artificial intelligence; morbidity; mortality.

INTRODUÇÃO

Cada ser humano é composto por átomos, que se agrupam em moléculas, formando as várias células que compõem os diversos tecidos, dando origem aos diferentes órgãos, que formam os sistemas que constituem um organismo, não esquecendo, ainda, as interferências sociais e ambientais a que este é constantemente sujeito (1–4). Esta singela descrição permite ter uma noção aproximada do nível de complexidade do organismo humano e, conseqüentemente, de todos os processos inerentes ao mesmo, de entre os quais se destaca o processo de envelhecimento (5). Para além disso, tal como Aristóteles afirmou um dia, “*o todo é maior do que a simples soma das suas partes*” (6).

Será que alguma vez pensámos que a nossa “idade” poderia não corresponder simplesmente à quantidade de aniversários que celebrámos ou aos anos que passaram desde o dia do nosso nascimento? Considera-se que esta medida, normalmente designada por idade cronológica (IC) pode não traduzir da melhor forma, por exemplo, a longevidade ou a esperança de vida, devido a diferenças individuais no genótipo, nos hábitos de vida e, até, no ambiente, sendo um mero número imperfeito e bastante superficial (1,7).

O facto de indivíduos com a mesma IC poderem apresentar diferentes níveis de morbilidade e mortalidade fez com que surgisse um novo conceito - a idade biológica (IB) (8). Alguns autores referem-se à IB como idade fisiológica, idade fenotípica ou ainda idade metabólica (5). A IB mede a deterioração das células quando comparadas com as células de outros indivíduos com a mesma IC, tendo em conta fatores genéticos e ambientais (1,2,9). Considera-se que a IB e a IC podem diferir entre si até um máximo de trinta anos, dependendo da genética individual e do estilo de vida de cada um (1).

Considerando que o valor da IB pode prever, de uma forma mais rigorosa, a probabilidade de adquirir certas doenças consideradas crónicas e/ou o risco futuro da mortalidade individual, funcionando como um índice de saúde, os investigadores têm efetuado estudos de modo a descobrir uma fórmula para o determinar, com o objetivo de tentar desacelerar o relógio biológico (1,10,11). Atualmente, este é um dos mais fascinantes temas de investigação na área do Envelhecimento, Gerontologia e Medicina Geriátrica (5,6).

I O ENVELHECIMENTO

Durante o último século, a esperança de vida duplicou, resultando num aumento global da população idosa, estando previsto que esta continue a aumentar (8,12). Em 2011, Peng referiu que “no ano de 2050, a população idosa atingiria os 437 milhões”, o que representa cerca de 21 % da população global (4,13).

O envelhecimento pode ser definido como um processo natural degenerativo do sistema biológico, representado por um declínio irreversível das diversas capacidades funcionais e da resistência ao *stress*, associado a um aumento do risco de morbilidade e consequente mortalidade (2,9,14,15). Caracteriza-se por ser um processo multidimensional, multifatorial, lento, gradual, contínuo, cumulativo, progressivo, complexo e debilitante, culminando na morte. O envelhecimento é, pois, o resultado de uma série de processos cumulativos como danos celulares diretos e a consequente acumulação dos mesmos ou, ainda, de erros ou reparações imperfeitas que geram debilidades e, consequentemente, doenças (2,5,16,17).

2 AS TEORIAS DO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO E OS SEUS POTENCIAIS MARCADORES

A investigação na área do envelhecimento sofreu grandes avanços nos últimos anos, tendo surgido múltiplas teorias que ensaiam explicar o processo de envelhecimento. Por exemplo, a teoria estocástica sugere que o envelhecimento resulta de acumulação de danos de uma forma completamente aleatória (17). No entanto, López-Otín e os seus colaboradores, descrevem o envelhecimento celular como um processo altamente regulado, caracterizado por nove marcadores (*Hallmarks of Aging*) (16). Estes nove marcadores são processos celulares e moleculares que ocorrem durante o processo normal de envelhecimento. Assim, os nove *Hallmarks of Aging* propostos são:

- instabilidade genómica;
- desgaste dos telómeros;
- alterações epigenéticas;
- perda de proteostase;
- sensibilização desregulada aos nutrientes;
- disfunção mitocondrial;
- senescência celular;
- exaustão das células estaminais;
- comunicação intercelular alterada (12,16).

Cada categoria de *Hallmarks of Aging* disponibiliza estratégias únicas de intervenção que

podem ser investigadas e utilizadas para atenuar o processo de envelhecimento e, eventualmente, aumentar a longevidade. Estes *Hallmarks of Aging* são normalmente divididos em três categorias:

- Primários, onde se inclui a instabilidade genómica, o desgaste dos telómeros, as alterações epigenéticas e a perda de proteostase, sendo resultantes de causas primárias dos danos negativos;
- Antagonistas que consistem em respostas compensatórias, positivas ou negativas, aos danos e incluem a sensibilização desregulada aos nutrientes, a disfunção mitocondrial e a senescência celular;
- Integrantes que são os responsáveis finais pelo fenótipo. Nestes, inserem-se a exaustão das células estaminais e a comunicação intercelular alterada (12,16).

2.1 Instabilidade genómica

A integridade e a estabilidade do ácido desoxirribonucleico (ADN) nuclear e mitocondrial é constantemente posta à prova quer por fatores exógenos (físicos, químicos e biológicos) quer por endógenos. De forma a minimizar as lesões resultantes destes processos, os organismos estão equipados com mecanismos de reparação do ADN. No entanto, com o avançar do processo de envelhecimento, estes mecanismos tornam-se deficientes ou ineficientes, levando a uma acumulação das lesões, provocando a instabilidade genómica que conduz a transtornos na homeostasia.

A indução artificial de instabilidade genómica acelera o processo de envelhecimento pelo que se considera que intervenções que recuperem os mecanismos de reparação do ADN possam promover a desaceleração do processo de envelhecimento (16).

2.2 Desgaste dos telómeros

Os telómeros constituem a parte final dos cromossomas e são compostos por conjuntos de sequências repetitivas (TTAGGG)_n, altamente conservadas de ADN e proteínas. Normalmente, o comprimento de um telómero varia entre 5 e 15 kb, sendo a sua função proteger a integridade da informação genética contida nos cromossomas durante o ciclo celular (7,18,19). O comprimento dos telómeros diminui após cada divisão celular, encurtando estas estruturas até que fiquem tão reduzidas que não permitem mais divisões celulares, resultando na denominada senescência celular (4,7,18,19).

Os danos no ADN são particularmente visíveis nos telómeros no processo natural de envelhecimento por dois motivos principais. Em primeiro lugar, porque algumas células não possuem telomerase, uma ADN polimerase específica que replica estas zonas, levando a uma

redução progressiva do comprimento dos telómeros. Em segundo lugar, porque mesmo nas células que possuem telomerase, esta perde a capacidade replicativa com o processo de envelhecimento, levando de igual modo a uma redução do comprimento dos telómeros. Tal como já foi referido, este encurtamento progressivo dos telómeros leva, em último caso, à senescência celular ou à apoptose (12,16,17).

Considera-se que através da reativação/estimulação genética da telomerase se possa conseguir reverter o processo de envelhecimento (16).

2.3 Alterações epigenéticas

As alterações epigenéticas envolvem alterações na expressão genética, resultantes de alterações nos padrões de metilação do ADN, de modificações pós-traducionais das histonas e de remodelações da cromatina com perda e redistribuição de heterocromatina. Estas alterações são, normalmente, contrariadas por processos enzimáticos como as metiltransferases do ADN ou as acetilases das histonas. Sabe-se que em mamíferos, pelo menos três classes de sirtuínas, uma família de desacetilases dependentes de NAD^+ , contribuem para um envelhecimento saudável, designadamente a SIRT1, SIRT3 e SIRT6 (12).

Por outro lado, o envelhecimento é ainda caracterizado por produções anormais de RNAs, onde se incluem os microRNAs.

Uma vez que as alterações epigenéticas são, teoricamente, reversíveis, considera-se que estas possam oferecer grandes oportunidades em termos de alvos e estratégias anti-envelhecimento. Por exemplo, através da administração de inibidores das desacetilases das histonas conseguiu-se diminuir a perda de memória nos ratos (16).

2.4 Perda de proteostase

A proteostase (homeostasia do proteoma) tem por objetivo garantir um correto enrolamento das proteínas e ainda a eliminação correta das proteínas consideradas danificadas. Para tal, inclui mecanismos como as proteínas *heat-shock* (por exemplo para repetir o enrolamento) e ainda mecanismos proteolíticos de remoção de proteínas totalmente danificadas (autofagia lisossomal ou degradação proteossómica por ubiquitinação), evitando a sua acumulação. No entanto, a proteostase e os seus mecanismos alteram-se com o envelhecimento, aumentando a acumulação de proteínas desenroladas ou agregadas que levam, por exemplo a doenças como Alzheimer ou Parkinson (12,17).

Considera-se que através da melhoria das proteínas *heat-shock* ou da estimulação/indução do processo de autofagia se possa conseguir atenuar os sintomas do envelhecimento, retardando o respetivo processo e aumentando a esperança de vida (16,17).

2.5 Sensibilização desregulada aos nutrientes

A desregulação na sensibilização aos nutrientes leva a alterações no metabolismo. Por exemplo, a cascata de sinalização intracelular em resposta ao fator de crescimento-I semelhante à insulina, resultante da produção de hormona do crescimento, é idêntica àquela que é ativada pela insulina. Assim, uma maior longevidade tem sido associada a funções diminuídas destas hormonas. Uma vez que tanto os níveis de hormona de crescimento como de fator de crescimento-I semelhante à insulina diminuem com o envelhecimento, a ativação desta cascata também diminui, decrescendo igualmente a aceleração do processo de envelhecimento. Daí que alguns autores defendam que a restrição calórica previne o envelhecimento (12).

Por outro lado, as sirtuinas detetam níveis elevados de NAD⁺ que podem levar a disfunções mitocondriais. Assim, níveis elevados de sirtuinas favorecem o envelhecimento saudável, enquanto que níveis baixos de sirtuinas aceleram o processo de envelhecimento, aumentando o risco de desenvolver doenças relacionadas com o mesmo, tais como diabetes, cancro, doenças neurodegenerativas e osteoporose (16,20).

2.6 Disfunção mitocondrial

Com o processo de envelhecimento, a eficácia da cadeia respiratória diminui, aumentando a formação de espécies reativas ao oxigénio e diminuindo a produção de adenosina trifosfato. Esta redução da eficácia pode ser devida a vários mecanismos, como as mutações no ADN mitocondrial, as alterações na membrana lipídica mitocondrial ou, ainda, a uma reduzida génese de novas mitocôndrias - mitocondriogénese. Todos estes mecanismos agravam a disfunção mitocondrial e aceleram o processo de envelhecimento em mamíferos.

Assim, considera-se que através da indução da mitofagia, ou seja, da remoção de mitocôndrias danificadas, se consiga prolongar a vida humana (16).

2.7 Senescência celular

Apesar de não ser uma propriedade geral de todos os tecidos, a senescência celular pode ser definida como uma paragem permanente da divisão celular. Por vezes, em indivíduos jovens, este processo pode ser benéfico uma vez que impede a proliferação de células danificadas contribuindo para a homeostasia tecidual. No entanto, com o envelhecimento, não há eliminação destas células senescentes, nem capacidade regenerativa das células-mãe, levando à acumulação de células senescentes e, conseqüentemente, à aceleração do processo de envelhecimento (21).

Por outro lado, as células senescentes apresentam ainda um fenótipo secretório a elas associado, com um secretoma complexo e distintivo, particularmente no que diz respeito ao

processo inflamatório. As células senescentes produzem citocinas inflamatórias, proteases, fatores de crescimento e, ainda, moléculas que degradam a matriz extracelular (22).

Assim, uma estratégia terapêutica para prolongar a esperança de vida poderá, então, passar por aumentar a *clearance* seletiva das células senescentes, através de moléculas senolíticas que diminuam o fenótipo secretório associado às células senescentes, nomeadamente no processo inflamatório (16,21,22).

2.8 Exaustão das células estaminais

As células estaminais têm a capacidade de originar células especializadas no nosso organismo, através de processos de diferenciação, reparando tecidos danificados ou substituindo as células que vão morrendo. Todavia, as células estaminais adultas envelhecem tal como as pessoas (23).

Assim, o envelhecimento conduz a uma deterioração da habilidade diferenciadora das células estaminais e, conseqüentemente, a um declínio do potencial regenerativo dos diversos tecidos, tal como acontece com o processo da hematopoiese (12,23).

Existem vários mecanismos que parecem ser responsáveis por esta disfunção das células estaminais, tais como mecanismos hormonais, imunológicos e metabólicos, mecanismos relacionados com danos no ADN, mecanismos epigenéticos e mecanismos disfuncionais mitocondriais (23).

Existem já intervenções farmacológicas em exploração neste campo, de modo seja a melhorar a função das células estaminais, como é o caso do inibidor mTORC1 através da rapamicina seja a induzir pluripotência em células somáticas adultas por reprogramação genética (16).

2.9 Comunicação intercelular alterada

O processo de envelhecimento leva a uma desregulação endócrina, neuroendócrina e/ou neuronal que conduz a alterações nas cascatas de sinalização. Um exemplo desta desregulação é o processo inflamatório crónico, resultante designadamente da secreção de citocinas pró-inflamatórias (16). Durante o processo de envelhecimento aumentam os níveis de citocinas pró-inflamatórias, como a inter-leucina-6, aumentando a probabilidade de se sofrer de morbilidade ou mortalidade precoce, nomeadamente devido a doenças coronárias (18).

Uma forma de retardar o processo de envelhecimento prende-se com a administração crónica de agentes anti-inflamatórios como o ácido acetilsalicílico (16).

3 OS BIOMARCADORES DE ENVELHECIMENTO (BE)

À medida que o processo de envelhecimento ocorre, existe uma perda progressiva da visão e da audição, o cabelo torna-se mais cinzento, a pele acumula rugas, os músculos perdem a força, os ossos perdem densidade, os órgãos vão entrando em falência e o sistema imunitário enfraquece.

Aumentar o tempo de vida não significa, necessariamente, que este seja vivido da forma mais saudável, pelo que se torna uma prioridade fundamental melhorar a qualidade de vida, notadamente, da população idosa, proporcionando tanto quanto seja possível um envelhecimento saudável. Este pressupõe a ausência de doenças ou incapacidades, bem como a manutenção das capacidades físicas e cognitivas, permitindo a preservação da vertente social inerente ao ser humano (2,8). A partir deste pressuposto e na tentativa de se conseguir determinar a IB do Homem, de modo a melhorar as suas condições de saúde, surgiram os biomarcadores de envelhecimento (BE).

Em 1998, Baker e Sprott propuseram o primeiro conceito de BE (4,18). Definiram que BE são parâmetros biológicos do organismo que, individualmente ou em combinação, podem, na ausência de doença, prever da melhor forma a capacidade ou o estado funcional em idades avançadas, de uma forma mais precisa do que a IC (3,4). De acordo com a *American Federation for Aging Research*, estes biomarcadores devem prever a taxa de envelhecimento e monitorizar os processos básicos de envelhecimento, sendo possível utilizá-los sem prejudicar o doente, devendo ainda ser comuns a humanos e animais (3,4,14). Adicionalmente, um biomarcador de idade biológica pode ainda ser definido como um biomarcador relacionado com a IC, que fornece informações acrescidas sobre o risco de algumas condições relacionadas com a idade, uma vez que adultos com a mesma IC podem ter riscos diferentes de adquirir certas doenças relacionadas com o envelhecimento (3).

Um BE deve basear-se em mecanismos naturais já conhecidos deste processo, tais como os que foram apresentados por LÓPEZ-OTÍN *et al.* onde se destacam, por exemplo, o *stress* oxidativo, a glicação de proteínas, a perda de proteostase, a metilação do ADN, a inflamação, a senescência celular e/ou as desregulações hormonais (2,8,9,18). A procura de biomarcadores fidedignos para a determinação da IB já dura há mais de três décadas. A combinação de vários biomarcadores e métodos estatísticos permitirá medir ou estimar o envelhecimento de uma forma mais eficaz e personalizada, uma vez que será realizado individualmente (7,24). Os avanços da biologia molecular têm aumentado o leque de potenciais candidatos (3) pelo que abaixo serão apresentadas classes de biomarcadores baseadas nos *Hallmarks of Aging* que foram referidos na secção anterior.

3.1 Biomarcadores baseados no comprimento dos telómeros

A redução do comprimento dos telómeros foi associada ao aumento do risco de mortalidade, nomeadamente por cancro (gastrointestinal, da cabeça ou do pulmão), doenças coronárias, diabetes, hipertensão, aterosclerose e dislipidémia (25).

Num estudo de WYNCHANK *et al.* 2018, realizado em 2.936 adultos, os autores verificaram que o início tardio do sono, ou seja, o ritmo circadiano atrasado, está associado ao encurtamento dos telómeros em leucócitos, acelerando o envelhecimento celular (19). Apesar de ser conhecido que um sono adequado é essencial para a manutenção do estado de saúde, com o estilo de vida atual e as circunstâncias da vida moderna, sabe-se que cada vez mais se procura um sono curto de uma forma crónica. Tanto este sono demasiado curto, como a apneia obstrutiva do sono também já foram associados ao encurtamento dos telómeros (19,26).

3.2 Biomarcadores epigenéticos

Como já foi referido, os processos epigenéticos são alterações reversíveis do genoma que podem levar a alterações na expressão genética e, conseqüentemente, no fenótipo, sem alterar a sequência de ADN (RYAN *et al.*, 2019) (27,28). Um desses processos inclui a metilação do ADN que consiste na adição de um grupo metil ao dinucleótido citosina-guanina, ou seja, ao CpG, sendo CpG a região do ADN onde um nucleótido de citosina é ligado a um de guanina por um grupo fosfato na sequência linear de bases (5,6,27,29,30). Sabe-se que quando os CpGs estão metilados a expressão genética é reprimida (28).

Um estudo com amostras sanguíneas mostrou que os biomarcadores epigenéticos podem prever a mortalidade, independentemente dos fatores de risco clássicos, tais como o sexo, o índice de massa corporal, os hábitos tabágicos, a atividade física, entre outros (CHEN *et al.*, 2016). Para tal, para cada amostra foram utilizados dois métodos de estimativa da idade epigenética definida como a idade biológica baseada na metilação do ADN em diferentes CpGs: o método de Horvath e o método de Hannum *et al.* O método de Horvath utiliza os níveis de metilação de 353 CpGs e é apropriado para todas as idades e as células nucleadas, uma vez que foi derivado de vários tecidos; o método de Hannum *et al.* foi derivado apenas de um tecido, sendo unicamente aplicado a adultos, baseando-se nos níveis de metilação de 71 CpGs (27,28,31).

Para além da mortalidade em geral, outros estudos detetaram um aumento da mortalidade por cancro, demência e doenças cardiovasculares com o aumento da metilação do ADN (28). Por exemplo, um estudo de ZHENG *et al.* 2016, concluiu que por cada ano de discrepância entre a IC e a idade epigenética existe um acréscimo de 6 % de risco de desenvolver cancro

em três anos e de 17 % de risco de morrer de cancro nos cinco anos seguintes (32). Um estudo de LIND *et al.* 2018 associou a IB, calculada com base na metilação do ADN através dos métodos de Hannum e Horvath, com o risco de doença cardiovascular. A equipa de Lind estimou que, por cada aumento de um ano no valor da IB, aumente em 4 % o risco de doença cardiovascular futura (25).

Apesar da metilação do ADN ser considerado um dos melhores biomarcadores, ainda apresenta diversas limitações, nomeadamente o facto de ser complexa e dispendiosa do ponto de vista experimental (3,33).

3.3 Biomarcadores baseados no transcriptoma

O transcriptoma consiste no conjunto total e completo de transcritos, incluindo RNAs mensageiros, RNAs ribossómicos, RNAs transportadores e microRNAs de um dado organismo, órgão ou tecido, sendo o espelho direto da expressão genética.

Os microRNAs são sequências curtas de ácido ribonucleico (ARN), com cerca de 19-23 nucleótidos, não codificantes que exercem a sua função reguladora a nível pós-transcricional, reprimindo ou induzindo a tradução (14). Já foi demonstrado que alguns microRNAs influenciam diretamente certos mecanismos de envelhecimento, como a sinalização do fator de crescimento -I semelhante à insulina, a tradução de sinal da rapamicina, as desacetilases das sirtuinas ou a sinalização de espécies reativas a oxigénio, sendo notória a associação da sua expressão com o envelhecimento. Os microRNAs são secretados pelas células para os fluidos corporais periféricos, tendo já sido observados em pelo menos doze fluidos, como o sangue, a saliva, o líquido amniótico e a urina. Atendendo à sua elevada estabilidade e abundância em diversos fluidos biológicos e, sabendo-se que os seus níveis variam com a IC, pensa-se que possam ser bons BE (KINSER *et PINCUS*, 2019). Já foram realizados estudos para analisar os padrões de expressão dos microRNAs em diversos fluidos biológicos como no soro, no plasma ou na saliva. Apenas a título exemplificativo, em soro de adultos, foi detetado que o miR-29b, o miR-106b, o miR-130b, o miR142-5p e o miR-340 apresentavam níveis reduzidos em indivíduos mais velhos, enquanto que o miR-92a, o miR-222 e o miR-375 apresentavam níveis mais elevados nos mesmos indivíduos (34).

Uma vez que os microRNAs exercem uma função reguladora a nível pós-transcricional e que a sua expressão é alterada durante o processo de envelhecimento desregulando os processos subsequentes, considera-se que no futuro possam vir a ser fabricadas moléculas sintéticas semelhantes a microRNAs para mimetizar as ações dos originais, caso estes estejam em níveis reduzidos com o desenrolar do processo de envelhecimento, restabelecendo a função reguladora (34).

3.4 Biomarcadores baseados no proteoma

O proteoma envolve o conjunto de todas as proteínas. Normalmente nesta classe a IB é medida pela glicação ou glicosilação de proteínas. Na glicação, os glúcidos, como a glucose, reagem com as cadeias laterais de aminoácidos das proteínas, dando origem a bases de *Schiff*. Posteriormente, formam-se produtos avançados de glicação que, ao ativarem as células, levam à formação de espécies reativas ao oxigénio, induzindo a oxidação do ADN (SIMM *et al.*, 2008) (18).

Sabe-se que os locais de glicosilação da glicoproteína imunoglobulina G afetam não só a sua função, como também a modulação da inflamação sistémica, pelo que podem ter uma elevada importância no processo de envelhecimento biológico, no processo inflamatório e em doenças autoimunes. Apesar do processo de glicosilação da imunoglobulina G apresentar uma grande variação interindividual, um estudo com plasma de 5.117 indivíduos evidenciou que existem algumas alterações com a idade (KRIŠTIĆ *et al.*, 2013). Com este método, o *GlycanAge*, os resultados sugerem que os produtos de glicosilação FA2B, FA2G2 e FA2BG2 são responsáveis por uma variação de, pelo menos 58 % na IB (35).

3.5 Biomarcadores baseados no metabolismo

É sabido que o metabolismo diminui com o avançar da IC (JAZWINSKI *et al.*, 2019) (6), mas existem poucos estudos que relacionam a idade com o metabolismo (36).

YU *et al.* através do método de espectroscopia de massa, identificaram 131 metabolitos em amostras de soro, sendo que apenas conseguiram demonstrar que 11 parecem estar associados ao envelhecimento em mulheres (3,36). Estes resultados demonstram que os perfis metabólicos são dependentes da idade e do sexo, refletindo diferentes taxas de envelhecimento (36).

3.6 Biomarcadores compostos

Considera-se que uma promissora linha de investigação possa ser encontrada através de combinações múltiplas dos BE, uma vez que se percebe que uma ferramenta combinada meça de uma forma melhor do que qualquer biomarcador isoladamente, aumentando o valor preditivo (4,14).

Apesar de não estar suficientemente validada, esta classe tem potencial para, no futuro, ser um relevante preditor da IB (3).

4 O 8-OXO-7,8-DIHYDROGUANOSINE (8-OXOGSN) COMO BIOMARCADOR DE ENVELHECIMENTO

Com o avançar do processo de envelhecimento, o sistema antioxidante corporal torna-se menos eficaz, aumentando o *stress oxidativo*, causado, por exemplo, pelo aumento das espécies reativas ao oxigénio (9,18).

Um estudo em 1.228 indivíduos de diversas idades e ambos os sexos, refere que dois biomarcadores encontrados na urina, resultantes do dano oxidativo no ARN e no ADN podem ser utilizados para estimar a IB (9,33).

Já era sabido pelos cientistas que o 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodGsn), também conhecido por 8-oxodGuo, proveniente do dano oxidativo no ADN, aumenta os seus níveis com o envelhecimento, quer no núcleo, quer na mitocôndria, devido ao aumento das espécies reativas ao oxigénio. No entanto, através deste estudo percebeu-se que o composto mais indicado é o 8-oxo-7,8-dihydroguanosine (8-oxoGsn), igualmente conhecido por 8-oxoGuo, originário do ARN, que também aumenta os seus níveis com o envelhecimento, por dois motivos principais. Desde logo por os seus níveis serem mais elevados e, em segundo lugar - e mais importante - por os seus níveis estarem mais relacionados com a taxa de envelhecimento (9).

Os resultados deste estudo mostram que as diferenças na excreção destes biomarcadores entre homens e mulheres pré-menopausa são praticamente inexistentes. Todavia, os cientistas detetaram níveis mais elevados de 8-oxoGuo e 8-oxodGuo em mulheres pós-menopausa (após os 61 anos), quando comparados com homens com a mesma IC. Assim, enquanto que nas mulheres após os 50 anos, os níveis começam a aumentar bruscamente, nos homens os valores aumentam lentamente. Tal pode ser explicado através de duas vias, possivelmente complementares:

1. por um lado, sabe-se que em mulheres pós-menopausa, há uma diminuição da produção e, por inerência da quantidade de estrogénio. Atendendo a que este possui um potente poder antioxidante, compreende-se que aumente a oxidação e, conseqüentemente, a excreção de espécies oxidadas (33);
2. por outro lado, sabe-se que o ferro causa *stress oxidativo*, devido aos radicais hidroxilo. Assim, considerando que em mulheres pós-menopausa este não é excretado mensalmente, aumentando os seus níveis corporais, compreende-se que aumente igualmente a oxidação e, conseqüentemente, a excreção de espécies oxidadas (9).

O 8-oxodGuo pode tornar-se mutagénico e genotóxico, devido à conversão de GC em AT com a conseqüente alteração da expressão genética (9,18). Assim, num outro estudo, foram

verificados os danos no ADN causados pelo *stress* oxidativo através da quantificação de 8-oxodGuo utilizando um sensor de ADN fotoeletroquímico. Este método pode vir a ser uma ferramenta importante na investigação do dano oxidativo, uma vez que apresenta vantagens face aos seus antecessores, assentes na sua simplicidade, rapidez, preço e sensibilidade (37).

5 A DETERMINAÇÃO DA IDADE BIOLÓGICA (IB) E O PAPEL DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL (IA)

A IB pode ser calculada através de biomarcadores circulantes e não circulantes, sendo normalmente efetuada através do sangue, devido à facilidade da sua obtenção. Porém, para o cérebro, por exemplo, é comum recorrer-se a imagens estruturais do mesmo (13).

Atualmente, na prática clínica, as decisões são baseadas na IC. No entanto, a IB pode constituir um parâmetro mais relevante na determinação do estado de saúde de um indivíduo. Atendendo a que a opção de determinadas estratégias terapêuticas em detrimento de outras pode ser dependente do estado de saúde do doente, a determinação da IB converteu-se num conceito relevante.

Apesar de algumas das alterações resultantes do processo de envelhecimento serem facilmente visíveis, outras apenas podem ser detetadas e/ou interpretadas por máquinas, daí derivando a importância nuclear da IA. Os avanços na tecnologia computacional, nomeadamente o *Deep Learning*, têm auxiliado os investigadores a compreender melhor o processo de envelhecimento, uma vez que utilizam um grande número de dados, com grande precisão e de uma forma bastante rápida. Espera-se que nos próximos anos, a IA e a investigação na área do envelhecimento convirjam cada vez mais (30). De acordo com Polina Mamoshina, cientista da *Insilico Medicine*, atualmente, através da IA, podemos detetar padrões e descobrir fórmulas que não eram possíveis há poucos anos atrás (1).

6 AS METODOLOGIAS PARA ESTIMAR A IB

A principal vantagem da determinação da IB consiste em obter uma visão holística dos processos biológicos (30). Para além de ser possível prevenir mais facilmente as doenças, uma vez que se determina mais cedo o seu risco, pensa-se que a determinação da IB possa ainda vir a ser útil em ensaios clínicos (1). Além disso, a determinação da IB pode vir a ser fulcral na medicina personalizada e, ainda, em imunoterapia, vacinação ou terapia génica (5). Um estudo de MEISEL *et al.* 2019 demonstrou, por exemplo, que a IB funciona melhor do que a IC para prever a queda de dentes e o edentulismo (a ausência de dentes) (38).

De seguida serão apresentados alguns sistemas já publicados para estimar a IB.

6.1 Relógio do envelhecimento com base em metodologias computacionais

Alguns autores têm utilizado sistemas computacionais de Redes Neurais e *Machine Learning* de molde a tentar determinar a IB. Um grupo de cientistas da empresa *Insilico Medicine*, liderado por Zhavoronkov, acredita ter descoberto um sistema baseado em IA capaz de estimar a IB de cada indivíduo, prevendo assim se cada um de nós irá viver mais ou menos anos, comparando com outras pessoas com a mesma IC. Este sistema foi designado por “*Aging Clock*”, sendo executado através de análises sanguíneas, defendendo o lema “*everyone of us is on the clock*” (1). Este algoritmo baseia-se na análise de vinte e um parâmetros sanguíneos, tais como os níveis de colesterol, marcadores inflamatórios, glucose, hemoglobina e albumina, e ainda na integração de dados relacionados com a idade, a etnia, a proveniência, alguns fatores comportamentais e/ou ambientais, tais como os hábitos de vida, a(s) doença(s) prévia(s) (1,30). O algoritmo está disponível *online* (www.Young.AI), permitindo a utilização do serviço de uma forma gratuita.

Para produzir este algoritmo foram construídas 21 redes neuronais variadas, através de técnicas de *Machine Learning*, baseadas em milhares de amostras sanguíneas colhidas de 62419 indivíduos. Os autores concluíram que existem cinco marcadores principais para prever a IB: a albumina, a glicose, a fosfatase alcalina, a ureia e os eritrócitos, tendo Zhavoronkov criado uma plataforma *online*, disponível em www.aging.ai (13,39).

Segundo a *Insilico Medicine*, estas plataformas integram um conjunto de biomarcadores do processo de envelhecimento podendo ser utilizadas para otimizar o estilo de vida, uma vez que em www.aging.ai conseguimos estimar a IB e através do www.Young.AI obtemos estratégias para diminuir o valor da IB. Apesar de ser bastante interessante, inovador, simples, económico e minimamente invasivo, sabe-se que o envelhecimento é um processo altamente complexo que ocorre a diferentes ritmos consoante os diversos órgãos. Assim, uma vez que estas plataformas apenas utilizam os principais mecanismos, compreende-se que esta estimativa possa não ser 100 % correta. No entanto, no futuro poderá conseguir melhorar-se estes sistemas, integrando cada vez mais biomarcadores do processo de envelhecimento.

6.2 ADN celular livre e alterações da cromatina

O ADN celular livre está presente no plasma e noutros fluidos biológicos, sabendo-se que este é originado a partir da morte celular, resultante de apoptose ou necrose. Assim, pode concluir-se que em indivíduos nos quais a morte celular esteja aumentada, como por exemplo nos idosos, os níveis deste composto se encontrem igualmente elevados.

Um estudo de TEO *et al.* 2018 demonstrou, *in vivo*, que o envelhecimento leva a alterações na cromatina (8). Evidenciou também uma alteração e subsequente redistribuição da heterocromatina durante a senescência celular, com uma redução da heterocromatina

periférica e a compactação da eucromatina, tendo sido igualmente evidenciada uma perda global de nucleossomas. Adicionalmente, durante o processo de envelhecimento, foi detetada uma perda de sinal de ADN celular livre em dois locais e a desregulação da atividade transcripcional (8). Este estudo demonstrou, finalmente, que ocorre um aumento do tamanho de certos fragmentos de ADN celular livre (8). Desta forma, surgiu um método não-invasivo para caracterizar o nucleossoma e analisar mudanças do epigenoma, através do sequenciamento do ADN circular livre, com a utilização do plasma sanguíneo de indivíduos de diferentes IC e diversas condições de saúde.

Apesar da limitação do estudo, por apenas ter sido realizado em 12 indivíduos, considera-se que o ADN circular livre possa vir a ser utilizado como biomarcador do estado de saúde e não como BE, uma vez que não se notaram alterações significativas entre os valores de idosos saudáveis e indivíduos jovens, mas apenas aumentos em idosos doentes.

6.3 Medição da idade fenotípica

Atendendo a que o envelhecimento tem importantes implicações no risco de doenças e, até, no risco de mortalidade, torna-se importante quantificá-lo individualmente (40).

Um grupo de investigadores sugere que a idade fenotípica pode medir o envelhecimento utilizando características observáveis, pois considera que o fenótipo demonstra as manifestações biológicas do processo de envelhecimento que ocorrem, tanto a nível intracelular como extracelular (40). Nesse sentido, acompanharam indivíduos de várias idades, sexos e condições de saúde (40). De modo a avaliar o impacto da(s) doença(s) na alteração da idade fenotípica, estes indivíduos foram divididos em cinco grupos, consoante o número de doenças prévias que apresentavam: sem doença prévia, com uma doença prévia, com duas doenças prévias, com três doenças prévias e com quatro ou mais doenças prévias. Concluíram que indivíduos doentes apresentavam valores mais elevados de idade fenotípica, sendo que quanto maior fosse a coexistência de várias doenças, maior se tornava também este valor (40).

Os autores criaram ainda uma escala para comparar a idade fenotípica com a IC, sendo que, quando esse valor é nulo, a IC é equivalente à idade fenotípica; caso seja positivo, a pessoa aparenta ser mais velha fenotipicamente do que o expectável pela via cronológica (40). Indivíduos com IB inferior à IC possuem riscos mais baixos de mortalidade, enquanto que, no caso da IB ser mais elevada do que a IC, o risco será maior. Suplementarmente utilizaram uma combinação linear entre a IC e um sistema de nove medidas laboratoriais (albumina, creatinina, glucose, logaritmo da proteína C reativa, percentagem de linfócitos, volume celular eritrocitário médio, distribuição dos glóbulos vermelhos, fosfatase alcalina e contagem de leucócitos) para gerar algoritmos de forma a calcular a IB, tendo concluído que a idade fenotípica está associada

quer à mortalidade em geral quer a causas específicas, tais como a doença coronária, o cancro, a doença respiratória crónica, a diabetes, o vírus *Influenza* ou a pneumonia e ainda as doenças renais. Estima-se que, por cada ano de aumento na idade fenotípica, o risco de mortalidade aumente em 8-9 % (40).

De acordo com este estudo, a medida da idade fenotípica está otimizada no sentido em que é capaz de diferenciar o risco de mortalidade entre indivíduos com a mesma IC. Ou seja, por exemplo, duas pessoas podem ter 50 anos cronologicamente, sendo que, no entanto, o risco de mortalidade de uma pode ser semelhante ao de uma pessoa com 55 anos e o da outra semelhante a alguém com 45 anos. Este grupo descobriu ainda que, em média, as mulheres são mais jovens fenotipicamente do que os homens (40).

Em suma, esta medida pode ser útil na caracterização do cenário clínico, na investigação de mecanismos de envelhecimento, na utilização e avaliação de estratégias preventivas, pensando-se, ainda, que possa ser utilizada para estratificar riscos entre indivíduos aparentemente saudáveis, dado ser capaz de eventualmente prever as doenças mesmo antes de estas serem clinicamente evidenciadas (40).

7 OS MÉTODOS ESTATÍSTICOS MAIS COMUNS DE ESTIMATIVA DA IB

A ideia de avaliar as alterações biológicas relacionadas com o processo de envelhecimento foi proposta por Alex Comfort, em 1969 e, desde então, alguns BE foram investigados (15,41). Sabe-se agora que enquanto alguns parâmetros clínicos têm uma relação positiva com a IC, como o malondialdeído ou a glucose, outros apresentam uma relação negativa com a mesma, como é o caso da elasticidade da pele ou da hemoglobina (13,42).

Desta forma, surgiram quatro métodos principais (regressão linear múltipla, análise do componente principal, método de Hochschild e método de Klemra e Doubal) para analisar estatisticamente a IB, diferindo entre si em dois aspetos essenciais - no papel da IC e nos critérios de seleção dos biomarcadores -, sendo que estes métodos podem ser utilizados individualmente ou em combinação. Cada investigador deve escolher o método mais adequado ao seu estudo, de acordo com as suas condicionantes (7).

7.1 Regressão linear múltipla

Usado há algumas décadas, este foi o primeiro método conhecido, sendo possivelmente o mais simples e fácil de utilizar. Os BE utilizados são escolhidos de acordo com a sua correlação com a IC, funcionando esta como um critério de seleção dos biomarcadores. Através deste método, a IB é interpretada como a correlação linear dos diferentes biomarcadores, sendo que cada

um deles tem um peso diferente, dependendo da sua contribuição.

No entanto, a maior desvantagem deste método é que sobrestima a IB nos jovens e subestima-a nos idosos (4).

7.2 Análise do componente principal

Este método foi proposto por NAKAMURA *et al.* em 1985, sendo muito utilizado na Ásia.

É composto por três etapas básicas:

1. Análise correlacional, onde se selecionam os parâmetros relacionados com a IC e se excluem os restantes;
2. Análise de redundância, onde se assegura que os parâmetros anteriormente selecionados não estão relacionados entre si;
3. Construção da equação, com o objetivo de detetar o componente principal, ou seja, identificar o mínimo de biomarcadores não correlacionados entre si, responsáveis pela maior variação no valor da IB, sendo posteriormente o resultado da IB transformado em anos.

Um grupo de investigadores realizou um estudo de acompanhamento durante 11 anos, na população Coreana, de forma a tentar desenvolver um modelo fiável para a determinação da IB. Foram avaliados 18 parâmetros de três tipos diferentes: medidas físicas (altura, peso, índice de massa corporal, medida da cintura, pressão arterial sistólica e diastólica); medidas sanguíneas (glicémia, colesterol total, triglicérides, colesterol de alta densidade, colesterol de baixa densidade, hemoglobina, creatinina, taxa de filtração glomerular, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gama glutamil transferase); e medidas urinárias (proteinúria) (BAE *et al.*, 2013). Com base no método estatístico da análise do componente principal, correlacionou-se a IC e os parâmetros selecionados. Como alguns não mostraram ter relação com a taxa de envelhecimento, selecionaram-se apenas 7 para o sexo masculino e 10 para o sexo feminino. Posteriormente, os valores da IB foram convertidos em anos, usando fórmulas matemáticas. Os resultados mostraram que por cada ano de diferença entre a IB calculada e a IC o risco de mortalidade aumenta em média 1,6 %, o de incidência de hipertensão aumenta em média 2,5 %, o de diabetes *mellitus* 4,2 %, o de doenças coronárias 1,3 %, o de AVC 1,6 % e o de cancro 0,4 %. Os autores sugeriram que, com base neste índice de saúde, fosse monitorizado o estado de saúde da população e prevista a incidência de doenças crónicas, antevendo assim a morbilidade e a mortalidade (10).

7.3 Método de Hochschild

Em 1989, HOCHSCHILD foi o primeiro a considerar que a IC possui um papel semelhante

aos outros marcadores, não sendo por isso critério de seleção dos mesmos, funcionando antes como variável independente. Assim, propôs que se selecionasse os biomarcadores de acordo com o impacto destes na esperança de vida, tornando a IC uma variável independente.

No entanto, este método é bastante difícil de aplicar (7).

7.4 Método de Klemra e Doubal

No ano de 2006, KLENERA E DOUBAL desenvolveram um método gráfico para determinar a relação entre a IB, a IC e os BE, que ficou conhecido por KDMI (24). KLENERA e DOUBAL, tal como HOCHSCHILD, consideram que a IC tem um papel semelhante aos outros marcadores, funcionando como tal (24). Este modelo parte ainda do princípio de que a taxa de envelhecimento é diferente entre as espécies e, mesmo, entre os indivíduos da mesma espécie. Com recurso à IA e através da programação de computadores, chegaram a equações para determinar a IB.

Mais tarde, outro grupo de investigadores melhorou este método, tornando-o mais fácil de usar, ficando este último conhecido por KDM2. No entanto, e apesar de parecer o método mais preciso disponível e conhecido até ao momento, ainda é, mesmo assim, bastante complicado de utilizar (7).

8 A RELEVÂNCIA DA DETERMINAÇÃO DA IB

De forma a compreender melhor a vantagem do conceito da IB, de seguida serão apresentados alguns estudos que consideramos relevantes para o efeito.

8.1 Depressão do final de vida

A depressão do final de vida constitui um grave problema de Saúde Pública, atendendo à sua elevada prevalência, recorrência, cronicidade e conseqüente mortalidade. Tal deve-se à dificuldade e pouca eficácia do seu tratamento, ao aumento dos fatores de risco cardiovasculares e, ainda, à elevada taxa de suicídio (43).

Apesar da fisiopatologia ser complexa e heterogênea, um estudo relativamente recente, contando com 3.075 participantes, demonstrou que a IB está mais relacionada com um agravamento dos sintomas da depressão do final de vida do que propriamente a IC (BROWN *et al.*, 2017). Este estudo reuniu indicadores inflamatórios, metabólicos, cardiovasculares, pulmonares, funcionais do fígado e rins, pois sabe-se, por exemplo, que citocinas pró-inflamatórias reduzem a transmissão de dopamina ou que as deficiências na função mitocondrial conduzem a níveis elevados de cansaço (BROWN *et al.*, 2017) (43).

Uma vez que se provou que a IB está mais relacionada com este problema do que a IC, espera-se que, num futuro próximo, com a determinação da mesma, se consiga diminuir quer o risco de desenvolver a depressão do final de vida quer a taxa mortalidade derivada da mesma, através da identificação destes indivíduos e posterior acompanhamento (43).

8.2 Idade do ovário e tecnologia reprodutiva assistida

Sabe-se que a fertilidade diminui com o avançar da idade da mulher, primeiro lentamente entre os 30 e 35 anos e, posteriormente, de uma forma mais abrupta, atendendo quer à perda de folículos quer à diminuição da qualidade do oócito. Também se sabe que, no panorama atual, cada vez se adia mais a chegada à maternidade, pelo que diminuiu igualmente a possibilidade de gravidez espontânea (ALVIGGI *et al.*, 2009) (44). Apesar dos avanços científicos, não existe ainda nenhuma tecnologia reprodutiva assistida capaz de compensar por completo este declínio na fertilidade feminina. Isto porque o processo varia bastante entre as mulheres, nomeadamente na resposta ovárica e folicular à hormona estimulante e na sensibilidade às gonadotrofinas. Atendendo a que tal se deve, tanto a fatores ambientais como genéticos, considera-se que a IB possa ser mais importante do que a IC no que diz respeito à tecnologia reprodutiva assistida (ALVIGGI *et al.*, 2009) (44). Com o aumento da procura desta tecnologia, torna-se essencial otimizá-la, recorrendo, nomeadamente, ao uso da hormona luteinizante ou à hormona de crescimento, ambas exógenas.

De modo a identificar mulheres com envelhecimento ovárico acelerado, surgiram alguns biomarcadores, como a hormona anti-Mulleriana, produzida por folículos imaturos ou a contagem de folículos antrais. Assim, através destes biomarcadores, que estimam a IB ovárica, os médicos conseguem otimizar e individualizar a terapêutica, aumentando a sua efetividade e segurança (ALVIGGI *et al.*, 2009) (44).

9 POTENCIAIS PERSPETIVAS DE MODELOS E APLICAÇÕES FUTURAS DA IB

Mais relevante, todavia do que o conhecimento e compreensão do conceito, é a sua aplicação de modo a beneficiar a população em geral. Destarte, de seguida, serão apresentadas algumas hipóteses de aplicações futuras deste conceito.

9.1 Potencial tecnologia anti-envelhecimento da dupla filtração por plasmaferese

Num estudo de LI *et al.* 2018, foram recrutados 915 indivíduos chineses de ambos os sexos e

medidos 34 parâmetros laboratoriais sanguíneos. Uma vez que estes marcadores são diferentes em ambos os sexos, foram selecionados separadamente. De modo a estabelecer a melhor relação entre os marcadores e a IC, para calcular a IB, foram utilizados diferentes marcadores para o sexo feminino (10 biomarcadores) e masculino (7 biomarcadores), tendo sido obtidas diferentes fórmulas/equações para o cálculo da IB.

Posteriormente, após ter sido estimada a IB, foi avaliada a eliminação de BE através do método de dupla filtração por plasmaferese, tendo sido descoberto que este método pode diminuir, de uma forma segura e efetiva, biologicamente, em 4,47 anos a idade masculina e em 8,36 anos a idade feminina, aumentando, assim a longevidade e diminuindo o risco de doenças crónicas, através da eliminação dos BE (2).

Este método, escassamente invasivo remove seletivamente substâncias e macromoléculas patogénicas, utilizando um separador e fracionadores do plasma, sendo considerada uma tecnologia de purificação sanguínea extracorporal, onde o sangue é retirado do paciente, purificado e, posteriormente, repostado. Este método pode, pois, vir a ser utilizado como tecnologia anti-envelhecimento, uma vez que já foi provado que consegue reduzir a IB.

9.2 Determinação da IB dos órgãos num contexto terapêutico

O envelhecimento é um processo complexo que afeta, se não todos, a grande maioria dos tecidos e órgãos corporais (18). Na prática clínica foi descoberto que tecidos e órgãos diferentes podem ter taxas de envelhecimento igualmente diferentes (38,39). Um estudo apresentou modelos para determinar a IB de cinco órgãos diferentes (coração, pulmão, fígado, pâncreas e rim), utilizando 121.189 indivíduos, dos quais foram analisados biomarcadores retirados de *check-ups* de rotina, tendo sido selecionados para cada um dos órgãos biomarcadores diferentes, dependendo da sua relação com a respetiva taxa de envelhecimento do órgão (45) (BAE et al., 2013). A título exemplificativo, enquanto que para o coração foram utilizados 15 marcadores (entre eles o índice de massa corporal, a percentagem de massa magra corporal, a percentagem de massa gorda corporal, a circunferência de cintura, o colesterol total, os triglicéridos e a homocisteína) enquanto que para o pâncreas apenas foram utilizados apenas 3 marcadores (glicémia, a hemoglobina glicada e a amilase) (BAE et al., 2013).

Nesse estudo chegaram à conclusão que para o coração, cerca de 65-78 % da variação pode ser explicada pela diferença nos biomarcadores. Para o rim, os valores oscilam entre os 50-65 %, para o pulmão entre 43-44 %, para o pâncreas entre 25-38 % e para o fígado entre 11-14 % (45). Quanto aos biomarcadores, para cada órgão foi estudado qual seria o mais importante para a estimativa da IB do órgão tendo concluído o seguinte: para o coração (relação cintura-quadril), para o pulmão (volume expiratório forçado em 1 segundo), para o

pâncreas (hemoglobina glicada), para o rim (*clearance* de creatinina) e para o fígado (para homens os níveis de albumina sérica e para mulheres os níveis de aspartato aminotransferase).

Apesar de serem necessários mais estudos para validar um modelo para calcular a IB de cada órgão, este parece ser um começo promissor (45).

10 EXEMPLO DE UMA ESTRATÉGIA PARA ATRASAR A PROGRESSÃO DO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO: MODULAÇÃO DOS NÍVEIS DE NEUROPEPTÍDEO Y (NPY)

O neuropeptídeo Y (NPY) é um neuropeptídeo endógeno, constituído por trinta e seis aminoácidos, produzido em diversas partes do organismo, nomeadamente em diversas regiões do sistema nervoso central, como no hipotálamo. Em neurónios hipotalâmicos de roedores, induz a autofagia através da combinação de mecanismos intracelulares (AVELEIRA *et al.*, 2015) (46). Atendendo a que, com o avançar da idade, os níveis de NPY baixam e se reduz o processo de autofagia, são necessárias estratégias para a promover (46). Desta forma, conclui-se que modular os níveis do NPY pode vir a ser uma estratégia relevante para atrasar o envelhecimento (46,47).

CONCLUSÃO

Sendo um dado adquirido que o envelhecimento é inevitável, constituindo o maior fator de risco para a maioria das doenças crônicas que conduzem à morbidade e à mortalidade, compreende-se a premente necessidade de encontrar BE para estimar a IB, de modo a determinar o exato estado deste processo. Tal permitirá identificar indivíduos com elevado risco de desenvolver doenças relacionadas com o envelhecimento, permitindo um acompanhamento mais próximo dos mesmos e, sempre que possível, a execução de intervenções preventivas, como alterações do estilo de vida, em estados precoces da doença, promovendo um envelhecimento saudável. Espera-se encontrar tecnologias capazes de reverter o processo de envelhecimento, restabelecendo a juventude e, mais importante, a saúde.

A IB baseia-se no estado de saúde do organismo, ou seja, no envelhecimento orgânico. Qualquer um dos métodos suprarreferidos carece de aprofundamento, mas também qualquer um deles constitui uma boa linha de investigação face ao relevo mundial deste assunto. Sobremaneira, na área das Ciências Farmacêuticas, parecem ser relevantes as tecnologias anti-envelhecimento. Esta “guerra” contra o envelhecimento requer uma colaboração massiva, atendendo à enorme complexidade do processo. No entanto e apesar de este tema ter uma importância universal, os estudos nesta área têm ainda bastantes limitações.

O farmacêutico apresenta-se como um profissional de saúde amplamente capacitado para participar em praticamente todas as etapas deste processo de investigação na área dos biomarcadores de idade biológica. Isto por as Ciências Farmacêuticas, como a atividade farmacêutica serem transversais e muito abrangentes, estendendo-se a áreas distintas como os vários tipos de análises, a farmácia comunitária ou hospitalar, a indústria farmacêutica, os assuntos regulamentares, os ensaios clínicos, a distribuição grossista, o marketing farmacêutico, o ensino e ainda, a investigação. Assim, o plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas destina-se a formar profissionais de excelência nas várias atividades que integram o conteúdo do Ato Farmacêutico, descrito no Decreto-Lei n.º 131/2015. Neste domínio, o farmacêutico pode investigar mecanismos de envelhecimento, participar em ensaios clínicos, executar as análises clínicas dos biomarcadores, participar no desenvolvimento e/ou regulamentação de medicamentos que atrasem o envelhecimento biológico, e, quiçá, vir a determinar a IB em farmácias comunitárias...

Sabemos que não podemos viver para sempre, mas todos queremos viver mais tempo e da forma mais saudável possível e, portanto, aumentar a esperança de vida e reduzir a morbidade é - ou deveria ser - o objetivo dourado.

II BIBLIOGRAFIA

1. JEFFERSON RS. - AI Scientists Via Their ' Aging Clock ' May Have Discovered How To Rewind Our Biological Clocks. *Forbes* (2018).
2. LI X, ZHANG J, SUN C, ZHANG Y, CAI R, FU S, ZHENG J, HUANG D. - Application of biological age assessment of Chinese population in potential anti-ageing technology. *Immun Ageing* (2018) 15:1–9. doi:10.1186/s12979-018-0140-9
3. JYLHÄVÄ J, PEDERSEN NL, HÄGG S. - Biological Age Predictors. *EBioMedicine* (2017) 21:29–36. doi:10.1016/j.ebiom.2017.03.046
4. BAI X. «Biomarkers of aging», em *Advances in Experimental Medicine and Biology* doi:10.1007/978-981-13-1117-8_14
5. ZHAVORONKOV A, MAMOSHINA P, VANHAELEN Q, SCHEIBYE-KNUDSEN M, MOSKALEV A, ALIPER A. - Artificial intelligence for aging and longevity research: Recent advances and perspectives. *Ageing Res Rev* (2018) 49:49–66. doi:10.1016/j.arr.2018.11.003
6. JAZWINSKI SM, KIM S. - Examination of the dimensions of biological age. *Front Genet* (2019) 10:1–7. doi:10.3389/fgene.2019.00263
7. JIA L, ZHANG W, CHEN X. - Common methods of biological age estimation. *Clin Interv Aging* (2017) 12:759–772. doi:10.2147/CIA.S134921
8. TEO YV, CAPRI M, MORSIANI C, PIZZA G, FARIA AMC, FRANCESCHI C, NERETTI N. - Cell-free DNA as a biomarker of aging. *Aging Cell* (2018) 18:1–14. doi:10.1111/accel.12890
9. GAN W, LIU X LE, YU T, ZOU YG, LI TT, WANG S, DENG J, WANG LL, CAI JP. - Urinary 8-oxo-7,8-dihydroguanosine as a potential biomarker of aging. *Front Aging Neurosci* (2018) 10:1–8. doi:10.3389/fnagi.2018.00034
10. Y.G. K, E. S, J.-W. L, D.W. K, K.H. C, C.-Y. B. - Biological age as a health index for mortality and major age-related disease incidence in Koreans: National health insurance service - health screening 11-year follow-up study. *Clin Interv Aging* (2018) 13:429–436. doi:10.2147/CIA.S157014
11. YOO J, KIM Y, CHO ER, JEE SH. - Biological age as a useful index to predict seventeen-year survival and mortality in Koreans. *BMC Geriatr* (2017) 17:1–10. doi:10.1186/s12877-016-0407-y
12. REBELO-MARQUES A, LAGES ADS, ANDRADE R, RIBEIRO CF, MOTA-PINTO A, CARRILHO F, ESPREGUEIRA-MENDES J. - Aging hallmarks: The benefits of physical exercise. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2018) 9:1–15. doi:10.3389/fendo.2018.00258
13. GIALLUISI A, DI CASTELNUOVO A, DONATI MB, DE GAETANO G, IACOVIELLO L. - Machine Learning Approaches for the Estimation of Biological Aging: The Road Ahead for Population Studies. *Front Med* (2019) 6:1–7. doi:10.3389/fmed.2019.00146

14. BÜRKLE A, MORENO-VILLANUEVA M, BERNHARD J, BLASCO M, ZONDAG G, HOEIJMAKERS JHJ, TOUSSAINT O, GRUBECK-LOEBENSTEIN B, MOCCHEGIANI E, COLLINO S, ET AL. - MARK-AGE biomarkers of ageing. *Mech Ageing Dev* (2015) 151:2–12. doi:10.1016/j.mad.2015.03.006
15. JEE H, PARK J. - Selection of an optimal set of biomarkers and comparative analyses of biological age estimation models in Korean females. *Arch Gerontol Geriatr* (2017) 70:84–91. doi:10.1016/j.archger.2017.01.005
16. LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO MA, PARTRIDGE L, SERRANO M, KROEMER G. - The hallmarks of aging. *Cell* (2013) 153:1194–1217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039
17. BARBOSA MC, GROSSO RA, FADER CM. - Hallmarks of aging: An autophagic perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2019) 9:1–13. doi:10.3389/fendo.2018.00790
18. SIMM A, NASS N, BARTLING B, HOFMANN B, SILBER RE, NAVARRETE SANTOS A. - Potential biomarkers of ageing. *Biol Chem* (2008) 389:257–265. doi:10.1515/BC.2008.034
19. WYNCHANK D, BIJLENGA D, PENNINX BW, LAMERS F, BEEKMAN AT, KOOLJ JJS, VERHOEVEN JE. - Delayed sleep-onset and biological age: late sleep-onset is associated with shorter telomere length. *Sleep Res Soc* (2019) 1–13. doi:10.1093/sleep/zsz139
20. GOMES P, FLEMING OUTEIRO T, CAVADAS C. - Emerging Role of Sirtuin 2 in the Regulation of Mammalian Metabolism. *Trends Pharmacol Sci* (2015) 36:756–768. doi:10.1016/j.tips.2015.08.001
21. TCHKONIA T, ZHU Y, DEURSEN J VAN, CAMPISI J, KIRKLAND JL. - Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest* (2013) 123:966–972. doi:10.1172/JCI64098.966
22. CHILDS BG, DURIK M, BAKER DJ, VAN DEURSEN JM. - Cellular senescence in aging and age-related disease: From mechanisms to therapy. *Nat Med* (2015) 21:1424–1435. doi:10.1038/nm.4000
23. AHMED ASI, SHENG MH, WASNIK S, BAYLINK DJ, LAU K-HW. - Effect of aging on stem cells. *World J Exp Med* (2017) 7:1–10. doi:10.5493/wjem.v7.i1.1
24. KLEMERA P, DOUBAL S. - A new approach to the concept and computation of biological age. *Mech Ageing Dev* (2005) 127:240–248. doi:10.1016/j.mad.2005.10.004
25. LIND L, INGELSSON E, SUNDSTRÖM J, SIEGBAHN A, LAMPA E. - Methylation-based estimated biological age and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* (2018) doi:10.1111/eci.12872
26. GASPAR LS, ÁLVARO AR, MOITA J, CAVADAS C. - Obstructive Sleep Apnea and Hallmarks of Aging. *Trends Mol Med* (2017) 23:675–692. doi:10.1016/j.molmed.2017.06.006
27. RYAN J, WRIGGLESWORTH J, LOONG J, FRANSQUET PD, WOODS RL. - A systematic review and meta-analysis of environmental, lifestyle, and health factors associated with DNA methylation age. *Journals Gerontol* (2019) doi:10.1093/gerona/glz099

28. GILLESPIE SL, HARDY LR, ANDERSON CM. - Patterns of DNA methylation as an indicator of biological aging: State of the science and future directions in precision health promotion. *Nurs Outlook* (2019) 1–8. doi:10.1016/j.outlook.2019.05.006
29. SKIRBEKK VF, STAUDINGER UM, COHEN JE. - How to Measure Population Aging? the Answer Is Less than Obvious: A Review. *Gerontology* (2018) 65:136–144. doi:10.1159/000494025
30. ZHAVORONKOV A, MAMOSHINA P. - Deep Aging Clocks: The Emergence of AI-Based Biomarkers of Aging and Longevity. *Trends Pharmacol Sci* (2019) 40:546–549. doi:10.1016/j.tips.2019.05.004
31. CHEN BH, BRESSLER J, FORNAGE M, STUDENSKI S, VANDIVER AR, TANAKA T, KIEL DP, LIANG L, VOKONAS P, LUNETTA KL, ET AL. - DNA methylation - based measures of biological age : meta - analysis predicting time to death. *Aging (Albany NY)* (2016) 8:1844–1855.
32. ZHENG Y, JOYCE BT, COLICINO E, LIU L, ZHANG W, DAI Q, SHRUBSOLE MJ, KIBBE WA, GAO T, ZHANG Z, ET AL. - Blood Epigenetic Age may Predict Cancer Incidence and Mortality. *EBioMedicine* (2016) 5:68–73. doi:10.1016/j.ebiom.2016.02.008
33. HARTMAN B. - Predicting our body ' s biological age with a urine test. *Anti-Aging Sci* (2018).
34. KINSER HE, PINCUS Z. - MicroRNAs as modulators of longevity and the aging process. *Hum Genet* (2019) doi:10.1007/s00439-019-02046-0
35. KRIŠTIĆ J, VUČKOVIĆ F, MENNI C, KLARIĆ L, KESER T, BECEHELI I, PUČIĆ-BAKOVIĆ M, NOVOKMET M, MANGINO M, THAQI K, ET AL. - Glycans are a novel biomarker of chronological and biological ages. *Journals Gerontol Biol Sci Med Sci* (2013) 69:779–789. doi:10.1093/gerona/glt190
36. YU Z, ZHAI G, SINGMANN P, HE Y, XU T, PREHN C, RÖMISCH-MARGL W, LATTKA E, GIEGER C, SORANZO N, ET AL. - Human serum metabolic profiles are age dependent. *Aging Cell* (2012) 11:960–967. doi:10.1111/j.1474-9726.2012.00865.x
37. ZHANG B, GUO LH, GREENBERG MM. - Quantification of 8-oxodGuo lesions in double-stranded DNA using a photoelectrochemical DNA sensor. *Anal Chem* (2012) 84:6048–6053. doi:10.1021/ac300866u
38. MEISEL P, PINK C, NAUCK M, VÖLZKE H, KOCHER T. - Construction of a Biological Age Score to Predict Tooth Loss over 10 Years. *J Dent Res* (2019) doi:10.1177/0022034519861037
39. PUTIN E, MAMOSHINA P, ALIPER A, KORZINKIN M, MOSKALEV A, KOLOSOV A, OSTROVSKIY A, CANTOR C, VIJG J, ZHAVORONKOV A. - Deep biomarkers of human aging: Application of deep neural networks to biomarker development. *Aging (Albany NY)* (2016).

40. LIU Z, KUO P-L, HORVATH S, CRIMMINS E, FERRUCCI L, LEVINE M. - Phenotypic Age: a novel signature of mortality and morbidity risk. *BioRxiv*, AOP (2018)363291. doi:10.1101/363291 %J bioRxiv
41. LEVINE ME. - Modeling the rate of senescence: Can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? *Journals Gerontol Biol Sci Med Sci* (2012) 68:667–674. doi:10.1093/gerona/gls233
42. GALZIGNA L, CECCHETTIN M. - A simple procedure for calculating biological age. *Gerontology* (1995) 41:325. doi:10.1159/000213703
43. BROWN PJ, WALL MM, CHEN C, LEVINE ME, YAFFE K, ROOSE SP, RUTHERFORD BR. - Biological Age, Not Chronological Age, Is Associated with Late-Life Depression. *Journals Gerontol Med Sci* (2017) 73:1370–1376. doi:10.1093/gerona/glx162
44. ALVIGGI C, HUMAIDAN P, HOWLES CM, TREDWAY D, HILLIER SG. - Biological versus chronological ovarian age: Implications for assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol* (2009) 7:101. doi:10.1186/1477-7827-7-101
45. BAE CY, KANG YG, PIAO MH, CHO B, CHO KH, PARK YK, YU BY, LEE SW, KIM MJ, LEE SH, ET AL. - Models for estimating the biological age of five organs using clinical biomarkers that are commonly measured in clinical practice settings. *Maturitas* (2013) 75:253–260. doi:10.1016/j.maturitas.2013.04.008
46. AVELEIRA CA, BOTELHO M, CAVADAS C. - NPY/neuropeptide Y enhances autophagy in the hypothalamus: A mechanism to delay aging? *Autophagy* (2015) 11:1431–1433. doi:10.1080/15548627.2015.1062202
47. BOTELHO M, CAVADAS C. - Neuropeptide Y: An Anti-Aging Player? *Trends Neurosci* (2015) 38:701–711. doi:10.1016/j.tins.2015.08.012