



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

GIL MOREIRA MAIA

M

2021-2022

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Gil Moreira Maia



janeiro de 2022 a julho de 2022

Relatório apresentado para a obtenção do grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos

Monitor Farmácia comunitária: Dra. Joana Faria

28 de setembro de 2022

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação o nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, setembro de 2022

GIL MOREIRA MAIA

Agradecimentos

Um agradecimento especial à Dra. Joana Faria, pela oportunidade de poder estagiar na Farmácia Laranjeira. Por todo o carinho, amizade e sentido de reponsabilidade incutidos no quotidiano desta farmácia.

À restante equipa, ao Sr. Carlos Pinho, à Dra. Cláudia Mateus, à Dra. Joana Vieira, à Dra. Sara Caria e ao Nuno Freitas, por todos os ensinamentos, amabilidade, boa disposição e espírito de equipa que diariamente marcaram presença.

À Sara, por ser a razão das minhas conquistas. Ao meu Pai, Mãe, Avô, Avó, Cris e Daniel, por sempre sustentarem e encaminharem os meus sonhos quaisquer que fossem os seus destinos.

Uma palavra de apreço também à “Exercise Medical Center – Clínica do Exercício” no Porto, por intermédio do ilustre Dr. Jaime Milheiro. Por todo o apoio, ajuda e amizade durante a minha carreira desportiva na alta-competição e académica. E também ao Grupo Desportivo Estoril Praia, por me facultar condições para poder competir e estudar ao mesmo tempo.

Finalmente à FFUP, pela exigência e rigor no ensino ao qual exigiu a minha melhor versão para a conclusão desta importante etapa.

RESUMO

A realização do estágio curricular em farmácia comunitária surge como uma etapa obrigatória para a conclusão do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Este é o primeiro e único momento, durante todo o percurso académico, em que o estudante tem a oportunidade de contactar com o mundo do trabalho em farmácia comunitária. Define-se assim como o momento em que o estudante tem a oportunidade de colocar em prática todos os conteúdos teóricos e práticos adquiridos ao longo dos mais de 4 anos letivos.

Este relatório divide-se em duas partes. Na primeira são abordados assuntos relacionados com a prática laboral em farmácia comunitária e de oficina, tais como encomenda de produtos, dispensa de medicamentos, boas práticas de atendimento público, contacto com medicamentos manipulados, aconselhamento de saúde, e organização e gestão de uma farmácia. Na segunda parte do relatório, desenvolvem-se dois temas com interesse científico não só para a prática em farmácia, mas também para o enriquecimento de conhecimentos sobre a evolução de conceitos tão bem conhecidos como o metabolismo das insulinas, e das cetonas no organismo humano. Um dos temas (referente às insulinas), foi sugerido pela pessoa responsável pelo meu estágio na farmácia, a Dra. Joana Faria, e o segundo surge da minha grande devoção e dedicação longínquas à atividade desportiva que tem vindo a sofrer fortes e importantes revoluções ao nível da suplementação nutricional e evolução fisiológica.

De referir que o decorrer deste estágio, e principalmente todo o meu percurso académico, foi realizado simultaneamente com uma atividade semiprofissional dedicada às modalidades desportivas de Triatlo e Atletismo. Sendo que em vários momentos existiram semanas onde foram realizadas sessões de treino e competições que totalizavam mais de 25 semanais, enquanto tinha aulas, projetos e exames. Tal dedicação desportiva valeu-me vários títulos e conquistas a nível nacional, bem como múltiplas participações em competições internacionais ao serviço da seleção nacional de Triatlo. Tudo isto tendo apenas como apoio académico o “estatuto de estudante/atleta da UP”, e acima de tudo a boa compreensão dos docentes e serviços administrativos da FFUP aos quais agradeço publicamente.

Índice

Lista de Abreviatuas	VII
Secção A – Farmácia comunitária	IX
1. Organização e descrição física da farmácia	IX
Parte I – Atividades desenvolvidas em estágio	X
2. Introdução	X
1.1 – Cronograma de atividades desenvolvidas durante a UC Estágio	X
Atividade 1 – Formação infantil sobre exposição solar	XII
PARTE 2 – TEMAS DE DESENVOLVIMENTO	XVI
1- Influência das Cetonas no supra rendimento desportivo	XVI
O que são cetonas?	XVI
Efeitos no rendimento desportivo	XVII
No desporto, porquê?	XVII
Cetonas e a saúde	XXI
Cetonas em Farmácia?	XXII
2 – Usos <i>Off label</i> da insulina	XXIV
Diabetes	XXIV
Associação de terapêuticas injetáveis	XXV
Depressão e Diabetes	XXVII
Usos <i>off label</i>	XXVII
Cicatrização de feridas	XXVIII
Insulina no desporto	XXVIII
Agente <i>Antiaging</i>	XXIX
Tratamento oncológico	XXX
Insulina na <i>overdose</i> de betabloqueadores e canais de cálcio	XXX
Perfusão de Glucose-insulina-potássio	XXXI
Insulina no choque séptico	XXXI
Conclusão	XXXII
Conclusão global	XXXIII
Referências bibliográficas	XXXIV
Anexos	XXXVI

Índice de tabelas

Tabela 1 - Lista temporal de atividades desenvolvidas no Estágio.....	3
Tabela 2 - Tipos de insulina e modos de ação.....	17

Índice de figuras

Figura 1 – Efeitos conhecidos e hipotéticos do consumo de cetonas durante o exercício físico.....	12
Figura 2 - Comparação de bebidas enriquecidas com cetonas VS bebidas desportivas convencionais.....	12
Figura 3 - Metabolismo das cetonas.....	12
Figura 4 - Efeitos dos diferentes suplementos (cetonas, HC e lípidos) no sangue durante o exercício físico.	12
Figura 5 - Gráfico comparativo dos <i>uptakes</i> de cetonas em diferentes situações.....	12

Lista de Abreviatuas

AcAc – Acetoacetato
 β -HB - β -Hidroxibutirato
DA – Doença de Alzheimer
DM1 – Diabete Melilitus Tipo 1
DM2 – Diabetes Melittus Tipo 2
FFUP – Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
GIK - Perfusão de glucose-insulina-potássio
HDI – High Dose Insulin
IRs – Insulin receptors
MICE – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
OTC – *Over the Counter*
UC – Unidade Curricular
UP – Universidade do Porto

Secção A – Farmácia comunitária

1. Organização e descrição física da farmácia

A Farmácia Laranjeira situa-se na rua António José de Oliveira Júnior 64, em São João da Madeira, distrito de Aveiro. Sendo uma das principais vias de acesso que liga à praça mais central da cidade, a farmácia tem um fluxo de utentes bastante considerável e diversificado face ao tipo de cidade em questão. Na cidade predomina um ambiente diversificado, desde o utente mais rural ao mais cosmopolita. A farmácia laranjeira está organizada em vários pisos, sendo que na cave encontra-se o local de armazenagem e entrada de medicamentos, no rés-do-chão a zona de atendimento ao público, que contém 6 balcões de atendimento individuais, um *back office*, 3 gabinetes de prestação de cuidados, e uma casa de banho. O piso superior é reservado para a área administrativa.

O horário de funcionamento é de segunda-feira a sexta-feira das 9h às 19h30, e sábados das 9h às 13h, salvaguardando os dias em que a farmácia está de serviço permanente de 24h, em esquema rotativo pelas 5 farmácias da cidade.

A Farmácia Laranjeira conta com uma equipa permanente de 4 farmacêuticos e um técnico de farmácia, para além de uma pessoa dedicada aos serviços de armazém e encomendas. Sendo uma farmácia pertencente a um grupo que detém várias farmácias, a FL conta com um equipa multi-disciplinar com contacto direto entre farmácias no que concerne a serviços, encomendas e produtos.

A Farmácia Laranjeira permite um serviço de atendimento de excelência, cuja prioridade é o utente, a sua saúde e o seu bem-estar. Dado ser uma das mais antigas do concelho, esta farmácia possui uma lista de clientes habituais bastante extensa.

A dispensa de produtos sujeitos a receita médica e alguns outros medicamentos é realizada através de “Robot” da marca ROWA. O equipamento é responsável pelo armazenamento dos produtos, dispensa automatizada a todos os locais de atendimento, e acima de tudo, uma organização metódica dos medicamentos e controlo fácil dos prazos de validade.

A nível de faturação, a farmácia opera com o sistema operativo Sifarma 2000. A encomenda, faturação e dispensa de produtos é feita através deste software, bem como a leitura e validação das prescrições médicas através do SNS e outras entidades.

Encontram-se disponíveis na farmácia alguns serviços de prestação de saúde, como por exemplo a medição de parâmetros bioquímicos de glucose, ou colesterol. Medição da pressão arterial, medição do peso, administração de vacinas e injetáveis por farmacêuticos qualificados para tal, consultas de nutrição em parceria com a marca *Dieta EasySlim*®, rastreios de saúde de vários tipos, avaliações radiográficas de neonatologia e formações de múltiplas áreas comerciais como medicamentos, dispositivos médicos e dermocosmética.

Parte I – Atividades desenvolvidas em estágio

2. Introdução

A UC de “Estágio” surge no último semestre do plano curricular do MICF na FFUP. A meu ver fulcral, mas ainda assim exigente. Na medida em que o estudante, durante o percurso académico até este momento, adquire conhecimento insuficiente que lhe permita uma fácil integração no mundo do trabalho em Farmácia de Comunitária. A **Tabela 1**, resume as atividades desenvolvidas ao longo do estágio na FL.

1.1 – Cronograma de atividades desenvolvidas durante a UC Estágio

Atividades desenvolvidas	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Junho	Julho
Entrada, validação e realização de encomendas	X	X	X				
Formações comerciais (L’Oreal, Vichy, Cantabria Labs, Bayer, BIAL, Pierre Fabre, Ciclum)		X	X	X	X		
Controlo de prazos de validade	X	X	X	X	X	X	X
Atendimento ao balcão				X	X	X	X
Medição pressão arterial					X	X	X
Formação social sobre saúde pública					X		
Conferência de receituário				X	X	X	X
Medição Colesterol Total				X	X	X	X
Organização de lotes de seguros de saúde			X	X	X	X	X

Tabela 1 – Lista temporal de atividades desenvolvidas no Estágio

Para o estagiário, o primeiro grande desafio passa por interiorizar-se na realidade diária de uma farmácia. Primeiramente, foi-me atribuída a tarefa de auxiliar a receção e entrada de encomendas, quer de medicamentos, dispositivos médicos, produtos de cosmética e saúde. Uma função determinante para o desenrolar do estágio, pois aqui contactamos com praticamente todos os produtos

comercializáveis na farmácia, e conseguimos aprofundar o nosso conhecimento sobre eles, bem como saber algumas diferenças fulcrais entre diversos princípios ativos, que por exemplo têm a mesma função no organismo humano.

Algumas semanas após esta rotina, comecei por acompanhar alguns atendimentos por parte da equipa de farmácia, e a familiarizar-me com o binómio “utente/farmacêutico”. Combinação impactante, uma vez que no decorrer de todo o plano de estudos do MICEF, o agora estagiário não tem qualquer tipo de preparação ética e social para saber aconselhar, de forma profissional, um utente em necessidade. Ainda assim, graças a um atendimento de excelência por parte da equipa da farmácia, foram-me rapidamente incutidas boas práticas de atendimento, avaliação sintomatológica e aconselhamento de saúde. Decorridos cerca de 2 meses, foi-me dada autonomia no atendimento e aconselhamento, sempre sobre supervisionamento inicial de todos profissionais de saúde da farmácia Laranjeira.

No decorrer do estágio, fui participando em várias ações de formação de diferentes marcas comerciais, acima de tudo de cosmética, uma vez que desconhecia quase na totalidade as diferentes e múltiplas marcas deste ramo, bem como dos diversos produtos das suas gamas. Deste modo, felicitar algumas marcas como a *Cantabria Labs*®, a *Cosmética Activa*®, *Advancis Pharma*®, *Bial*®, pela sua preocupação com as farmácias e por facultarem plataformas de e-learning e formações presenciais que em muito facilitam o conhecimento e aconselhamento sobre os seus diversos produtos.

Findos os primeiros 3 meses de estágio, tomei a iniciativa de idealizar uma sessão de esclarecimento sobre contraceção hormonal de emergência, após terem surgido algumas ideias diferentes pelos elementos da farmácia. Também por esta altura surgiu a oportunidade de fazer uma apresentação sobre “Os perigos do sol”, a uma turma do ensino pré-escolar de um agrupamento de escolas de SJM. A iniciativa foi recebida com muito entusiasmo e satisfação por parte da escola, onde houve a oportunidade de informar um grupo de crianças sobre os riscos da exposição solar, e a importância na sua proteção. A iniciativa culminou com a distribuição de um pequeno brinde com várias amostras de protetores e cremes solares, bem como um vale de oferta a descontar em produtos solares na FL.

Face ao meu historial ligado à atividade desportiva, houve o interesse de realizar um evento social na tentativa de mobilizar a população de São João da Madeira à prática da atividade física, e consequente alerta sobre os seus benefícios na saúde. O projeto consistia na realização de uma caminhada de cerca de 4 quilómetros no parque da cidade, com a entrega final de um panfleto elucidativo sobre os benefícios da prática diária de exercício físico. Infelizmente a iniciativa não se chegou a realizar dado o forte impacto da pandemia Covid-19 na fase inicial do estágio, e a própria logística que envolvia várias entidades municipais e comerciais.

Outras atividades mais simples foram realizadas no âmbito da orientação e formação por parte da Dra. Joana Faria e sua equipa, tais como: medição periódica a utentes da pressão arterial, medição da glicemia, análise ao colesterol total, recolha e envio de medicamentos fora de prazo (ValorMed), realização e receção de encomendas diárias e periódicas, conferência de receituário, faturação mensal, validação de receitas médicas manuais e eletrónicas, dispensa de medicamentos especiais (psicotrópicos, hospitalares e manipulados).

Atividade 1 – Formação infantil sobre exposição solar

Esta atividade surge pelo interesse de um agrupamento de escolas da cidade em alertar os seus alunos para os perigos da exposição solar desprotegida. Após tomar conhecimento do pedido decidi, juntamente com um elemento da equipa da FL, idealizar uma formação adequada ao grupo de idade em questão. O principal desafio do projeto foi saber como transmitir a informação adequada e acima de tudo compreensível para um grupo de cerca de 20 crianças, com idades entre os 4-6 anos.

A formação primou pelo carácter inclusivo, onde se priorizou a inclusão dos jovens na apresentação e na perceção dos atuais riscos da exposição solar desprotegida. O conteúdo passou pelo esclarecimento primeiramente sobre os inúmeros benefícios da exposição solar, como o aumento do bem-estar físico e mental, a importância da ativação da produção de vitamina D, o aumento dos níveis de melanina na pele, fortalecimento da estrutura óssea pelo aumento dos níveis de cálcio, e a prevenção de doenças relacionadas com a ausência dos compostos agora referidos.

Seguidamente, foram explicados os principais riscos da exposição solar desprotegida, tais como o risco de queimaduras solares moderadas a graves, risco de desidratação, problemas na pele, perigo de exposição solar em situação de clima encoberto.

O maior desafio passava pelo facto de saber como transmitir a informação de forma simples, mas ao mesmo tempo eficaz para que os jovens tivessem real noção dos benefícios da exposição solar controlada, e também dos perigos em caso de exposição solar desprotegida. Grande parte do discurso passou pela colocação de perguntas à audiência, e consequente explicação em função da resposta dada. A apresentação foi organizada seguindo apenas tópicos de referência importantes, e consoante o tópico apresentou-se uma explicação didática sobre o tema. Para melhor ilustrar os temas, disponibilizei na apresentação umas imagens alusivas à exposição solar, mas também vídeos de algumas entidades prestadoras de saúde com informação adequada para este grupo de idade. No final, foi passada uma música intitulada “Protetor Solar” da artista Sónia Araújo, que juntamente com uma coreografia foi sem dúvida o ponto alto da palestra.

A apresentação teve um carácter bastante dinâmico e interativo, em que as próprias crianças sentiram uma grande vontade de participar, e acima de tudo compreender a informação que lhes estava a ser transmitida. Grande parte delas desconhecia os reais perigos de uma exposição solar desprotegida, e muitas acabaram por confessar não saber que “o sol era assim tão perigoso”.

De forma a tornar a apresentação mais apelativa, foram utilizados diferentes adereços como um carrinho artesanal de gelados (objeto da montra de verão da FL), que desde cedo cativou a atenção da turma. Depois optou-se por fornecer vários balões, que tinham desenhado um pequeno sol, e algumas palavras relacionadas com o tema descrito. Logo de início o impacto visual dos alunos foi grande, e a partir desse momento a passagem da informação tornou-se também ela mais facilitada.

Um dos objetivos da formação acabou também por ser a promoção e divulgação da FL nas crianças. Para isso, nos próprios balões foi incluída a referência à FL. Foi também distribuído um pequeno saco brinde, que visava essencialmente alcançar os pais das crianças, na tentativa de os

atrair como clientes da FL, nomeadamente na aquisição de produtos de proteção solar para o período de Verão que se aproximava.

No referido brinde estavam incluídas várias amostras de protetores solares, de diversas marcas comercializadas na FL, assim como algumas canetas, e desenhos por preencher para entretenimento das crianças. Também estava incluída na oferta, um vale de 15% de desconto, cuja intenção era atrair os pais de forma a consumirem produtos da gama de solares na FL. A iniciativa teve alguma adesão, na medida em que alguns pais acabaram mesmo por usufruir do desconto atribuído pelo vale, através da aquisição de solares de diferentes marcas.

Esta atividade tornou-se interessante não pela dificuldade da informação a ser transmitida, mas sim pela forma de como a transmitir a um público tão jovem, com informações científicas de forma apelativa. O *feedback* foi positivo, uma vez que por parte dos educadores desta turma, e também de alguns pais que foram à FL foi transmitida a informação de ter sido um dia bem passado, e de conceitos bem aceites por partes dos jovens.

Este tipo de ações torna-se importante não apenas para os estagiários, mas para os farmacêuticos de um modo geral. Torna-se essencial desmistificar que o papel do farmacêutico tende única e exclusivamente a confinar-se ao espaço físico da farmácia onde trabalha. Como agentes de saúde é importante que possamos ter um papel ativo na comunidade, de forma a promover informação e ação sobre a saúde. Promover informação e hábitos de saúde de qualidade poderá evitar comportamentos de risco que comprometam a saúde das pessoas, e com isso também evitar dispêndios excessivos com o sistema nacional de saúde. Para atingirmos este ponto de contenção, é necessária uma intervenção mais precoce no percurso da doença. E é aqui que o farmacêutico pode ter um papel ainda mais relevante na sociedade. Intervir em comunidade, e ultrapassar o paradigma de ser apenas um dispensador de medicamentos torna-se essencial para mudarmos a situação difícil do acesso à saúde que atualmente se vive em Portugal.

Atividade 2 – Formações Comerciais

Se houve algum aspeto positivo a retirar sobre a situação da pandemia Covid-19, foi o facto de ter ajudado a revolucionar a passagem de informação, conhecimentos, e atualizações importantes para o bom funcionamento das farmácias. Com isto, há que felicitar as diferentes marcas comerciais que tiveram iniciativa de realizar vários eventos formativos ao longo do tempo, que permitiram a informação e formação dos farmacêuticos interessados em saberem mais e melhor sobre os seus produtos. Este acaba por ser um pormenor essencial, uma vez que algumas farmácias (como é caso da FL), apresentam uma gama de produtos e marcas bastante diversificada, o que torna o seu conhecimento, e principalmente o seu aconselhamento, duas tarefas efetivamente exigentes. Para se ter uma noção, a FL conta com vários lineares de exposição, sendo que cada um está reservado especificamente para uma marca. Ora, num espaço amplo com cerca de 50m² é praticamente impossível a um estagiário familiarizar-se rapidamente com tamanha quantidade de produtos, e acima de tudo a sua indicação usual.

Foi então com dinamismo, que tomei a iniciativa de participar em múltiplos eventos formativos de marcas completamente distintas como são por exemplo a *Cantabria Labs*®, *EasySlim*® *Vichy*®,

L’Oreal®, *Isdin*®, *Fresubin*®, *La Roche-Posay*®, *Cerave*®, *Bioderma*®, *Sifarma*®. Muitas delas foram também sugeridas pela equipa da FL que também demonstrava uma preocupação constante pela procura de novas informações sobre os seus produtos.

As formações decorreram sem período temporal específico, sendo que quando ocorriam em horário de trabalho, era-me sugerido prontamente que pudesse assistir. Normalmente de carácter muito simples e eficiente, notava-se por parte das várias marcas a preocupação pela escolha do seu orador. De um modo geral, praticamente todos os representantes das marcas primavam pelo discurso fluido, apelativo e simpático sobre as suas linhas de produtos. E acima de tudo uma passagem de formação bastante concisa sobre o que era essencial. Quase todos permitiam uma linha aberta de discussão e dúvidas caso algum dos participantes quisesse intervir, e prontamente as dúvidas eram esclarecidas. Caso não fossem, era facultado um contacto para que mais tarde pudessem entrar em contacto com a marca.

Estas formações para além do carácter instrutivo, acredito que capacitam os formandos de maior confiança e conhecimentos sobre as suas linhas de produtos. No caso de algumas marcas, diga-se, chegam a ser extremamente extensivas e de um certo modo confusas. Daí que o esclarecimento e elucidação dos seus pormenores técnicos seja de facto importante para que um farmacêutico se sinta confortável em poder recomendar determinado produto, para um utente com determinada especificação ou condição.

Reparei também que existe a preocupação de algumas marcas em diminuir o impacto ambiental que alguns dos seus produtos poderiam causar, caso não tivessem sido tomadas medidas nesse sentido. Em várias formações, muitas marcas referiram pormenores como o facto de terem alterado, por exemplo, os tamanhos de embalagem, o material de acondicionamento dos produtos, os métodos de envio, o método de fabrico, as quantidades produzidas, o tipo de matérias-primas escolhidas. Verifica-se também alguma preocupação com o *branding* dos produtos. Introdução de palavras como “Bio”, ou “Vegan” ou “produtos naturais” têm vindo a ser adotadas por várias marcas no sentido de atrair uma nova vaga de clientes, que de facto se preocupa em saber qual a verdadeira composição dos produtos que adquirem.

Na prática, acabei por contactar com alguns utentes bastante rigorosos nesse sentido. Em certos casos, alguns optavam por não aderir a *packs* promocionais por sentirem que iriam desperdiçar o produto adicional. Outros acabavam por ter preferência por produtos cujo embalamento era de cartão e não de plástico. Noutros casos houve preferência por um produto específico simplesmente porque na embalagem continha a informação “Apenas produtos naturais”. No fundo, a mudança de paradigma dos utentes face ao ambiente também vem incutir nas marcas a diferente necessidade de ir ao encontro daqueles que as procuram. E isso foi notório em várias das apresentações a que pude assistir. A grande mais-valia destas formações, a meu ver, foi o facto de me incutirem confiança nas diferentes gamas de produtos. Passou, assim, a ser mais fácil o aconselhamento aos utentes, o conhecimento de pormenores importantes desses mesmo produtos, e acima de tudo uma recomendação adequada para as diferentes especificações de cada pessoa.

Como exemplos práticos, surgiu um dia na farmácia uma cliente algo preocupada pelo facto da sua filha apresentar sintomas de vermelhidão no couro cabeludo, com alguma descamação e muita

comichão. Tratando-se ainda de uma jovem com idade inferior a 12 anos, o aconselhamento torna-se imediatamente mais difícil, uma vez que a indicação de dispositivos médicos dermocosméticos não detalha aconselhamentos para crianças com idade inferior a 12 anos. Deste modo, e para um estagiário sem grandes conhecimentos na altura, tornou-se essencial o conhecimento adquirido numa das formações por parte da marca Bioderma ®. Numa delas foi apresentado o champô *Nodé A* ®, cuja indicação foi detalhada como específica para situações semelhantes à que a utente me tinha detalhado. A sua função prima por tratar e acalmar a irritação da escalpe, e resolver condições associadas à irritação do couro cabeludo. Conhecedor destas características, facilmente aconselhei o champô, seguro de que estava a realizar uma indicação adequada para a situação em específico. Nos dias seguintes, a utente (cliente habitual da farmácia), acabou por voltar e confessar estar muito satisfeita com os resultados deste produto em específico.

Outro caso aconteceu quando deu entrada na farmácia um utente com fortes queixas de queda de cabelo acentuada, e enfraquecimento capilar. Na sequência de uma formação por parte da *Cantabria Labs* ® sobre produtos capilares, tinha-me sido informado a importância da combinação múltipla de vários tratamentos para situações de queda de cabelo severa. Nesta condição, sabia que não podia aconselhar somente um produto simples, como por exemplo um champô energizante, ou uma loção capilar. Após ponderar sobre as possíveis soluções conclui que o melhor seria mesmo uma combinação de opções de forma a ter um efeito potenciado sobre a queda de cabelo, e consequente fortalecimento dos folículos capilares. Assim, acabei por aconselhar a combinação tripla de um champô fortificante (*Folstim* ®), uma loção capilar (*Iraltone loção*®), e um suplemento oral (*Cistitone Forte BD*). O *Folstim* ® foi recomendado para o uso diário na medida em que a sua composição com cafeína atua ao nível do couro cabeludo, contribuindo para o estímulo do folículo piloso, fomentando a vitalidade e hidratação do cabelo. A loção *Iraltone* ® foi recomendada com a mesma especificação, sendo que o seu uso não deverá ser tão frequente como o champô. Esta loção prima por ter na composição *Serenoa repens*, e um peptídeo análogo ao IGF-1. A *Serenoa repens* inibe a enzima que converte a testosterona em hidrottestosterona (DHT), que tem atividade alopecica. Por isso esta inibição vai contribuir para prolongar a vida do folículo piloso e do cabelo. O suplemento oral *Cistitone Forte BD*, foi recomendado para um uso diário sendo que esta formulação prima por ter na composição vitamina B e D, para além da L-cistina e L-Glutationa, cobre e zinco, que têm um papel fundamental em impedir a fase telogénica (ou de repouso) do folículo piloso.

PARTE 2 – TEMAS DE DESENVOLVIMENTO

1- Influência das Cetonas no supra rendimento desportivo

O desenvolvimento deste tema surge da minha ligação ao rendimento desportivo e a sua potenciação. Durante muitos anos, no desporto de alta-competição contactei com inúmeras substâncias repletas de propriedades potenciadores da *performance*. Uma mais naturais que outras, a verdade é que o alto rendimento desportivo vive de resultados, e por vezes esses resultados têm de ser alcançados.

Obviamente que esta condição acarreta vários problemas éticos e sociais, uma vez que a potenciação da performance com substâncias exógenas é, de um modo geral, mal recebida pelo senso comum. A verdade é que a ciência serve de base à evolução do rendimento desportivo, e acredite-se ou não, muita dela prima pela sobre expressão do organismo humano através de uma forma legal e respeitando os princípios do *fair play* desportivo.

O tema aqui desenvolvido define-se como a possível influência de um metabolito da decomposição dos lípidos (as cetonas), e a sua capacidade de aumentar a performance de indivíduos em modalidades de longa duração de esforço. Uma abordagem recente, com resultados interessantes, e com aplicação aprovada em modalidades de extrema exigência como são o ciclismo e o atletismo de longa duração.

O que são cetonas?

As cetonas são compostos químicos produzidos naturalmente, que resultam da metabolização dos lípidos. Assumem-se essenciais na medida em que são uma fonte de energia alternativa durante um momento de privação de hidratos de carbono. ³

Foram primeiramente encontradas em paciente diabéticos a meados do século XIX, e durante muitos anos foram definidas como sendo anormais e indesejáveis pelo organismo humano. Contudo, a partir do século XX foram consideradas como sendo metabolitos comuns da circulação, produzidos pelo fígado e prontamente utilizados por tecidos extra-hepáticos. A partir de 1920 uma dieta drasticamente hiper cetogénica demonstrou ser extremamente eficaz no tratamento de alguns tipos de epilepsia resistente ao tratamento. ³

Em 1967, descobriu-se que as cetonas tinham a capacidade de substituir a glucose como fonte de energia alternativa num cenário de ausência prolongada de ingestão de hidratos de carbono. Até esta data, pensava-se que o cérebro era 100% dependente da glucose. Durante os anos 90 do século passado, as dietas ceto induzidas mostraram-se terapeuticamente eficazes em várias desordens genéticas envolvendo um mau aproveitamento da glucose ou dos seus metabolitos. Atualmente, acredita-se que a ausência de cetonas no organismo pode resultar em disfunção mitocondrial, e reduzida eficiência cerebral em pacientes com Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer. Torna-se importante avaliar dietas do tipo cetogénicas, uma vez que as cetonas são um contributo importante para a mitocôndria no que toca à produção de ATP e podem igualmente proteger neurónios vulneráveis de danos provocados por radicais livres ⁴

Efeitos no rendimento desportivo

A nível desportivo, existe de uma forma biológica e racional um possível efeito ergogénico através de uma suplementação enriquecida com cetonas. A nível muscular, este metabolito pode não apenas alterar a fonte de energia primária, mas também facilitar o recrutamento muscular durante o exercício, ou até mesmo influenciar a síntese após a prática do mesmo. ⁴ Desta forma, no que toca a alta performance no desporto de endurance, torna-se evidente o forte investimento que equipas e atletas profissionais fazem em torno desta nova descoberta. Os efeitos potenciadores nem sempre são lineares. Contudo, existe uma forte evidência científica que justifica este efeito potenciador, e acima de tudo há já uma forte adesão na prática desportiva que permite acreditar num efeito potenciador da dieta cetogénica e da suplementação à base de cetonas.

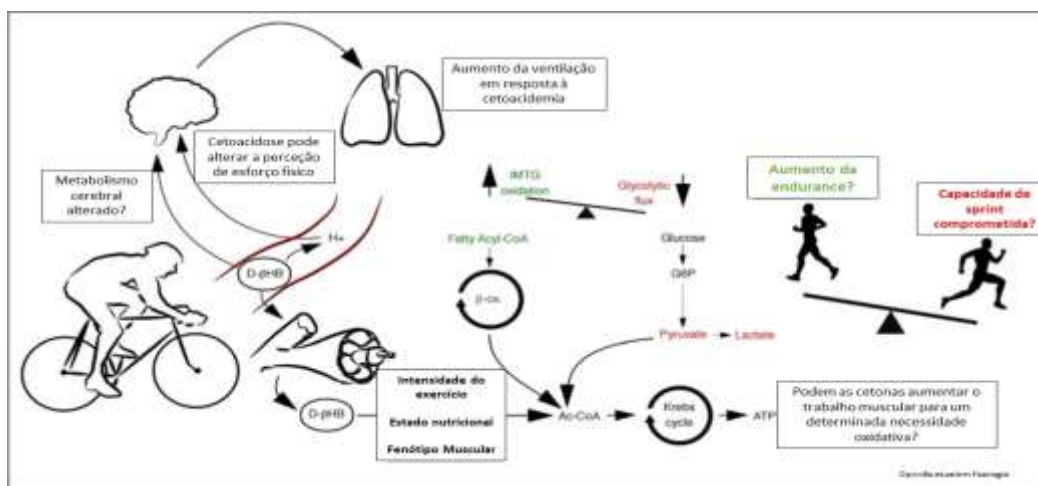


Fig. 1 – Efeitos conhecidos e hipotéticos do consumo de cetonas durante o exercício físico ²

No desporto, porquê?

As modalidades de endurance assumem-se como grandes consumidoras de substratos importantes do nosso organismo. Torna-se, assim, evidente, que a busca pela garantia da melhor performance, com o menor gasto possível de recurso biológicos seja algo que todos os envolvidos neste tipo de modalidades queiram alcançar. Exemplo disso, foi o uso deste tipo de substâncias por parte de uma equipa de ciclismo profissional (Jumbo Visma ®) que recorreu, ainda que de forma experimental, ao uso de bebidas energéticas suplementadas com cetonas. Situação que se tornou polémica, uma vez que esta equipa acabou por ser a mais dominante na edição de 2020 de uma das competições mais impactantes do panorama desportivo: o Tour de France. ⁵ De salientar que o uso deste tipo de substâncias é permitido por todas as agências antidopagem mundiais, e não é considerado uma substância exacerbadora da performance desportiva ⁶. Por enquanto...

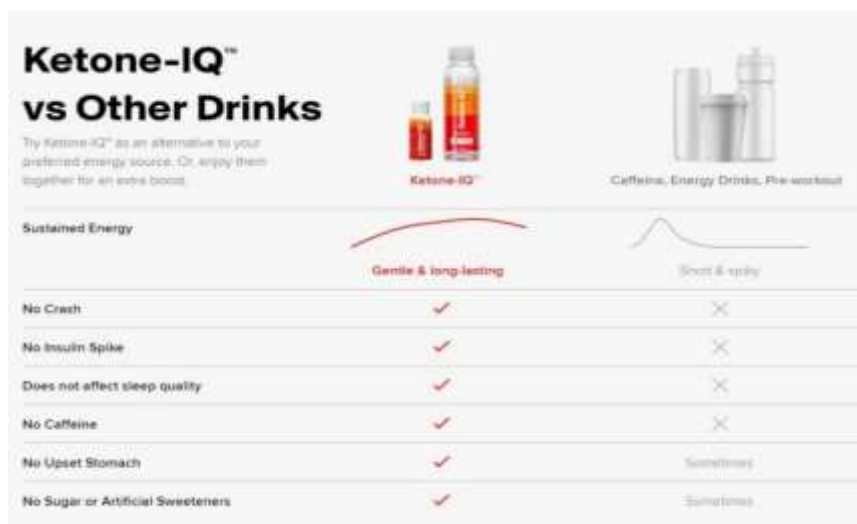
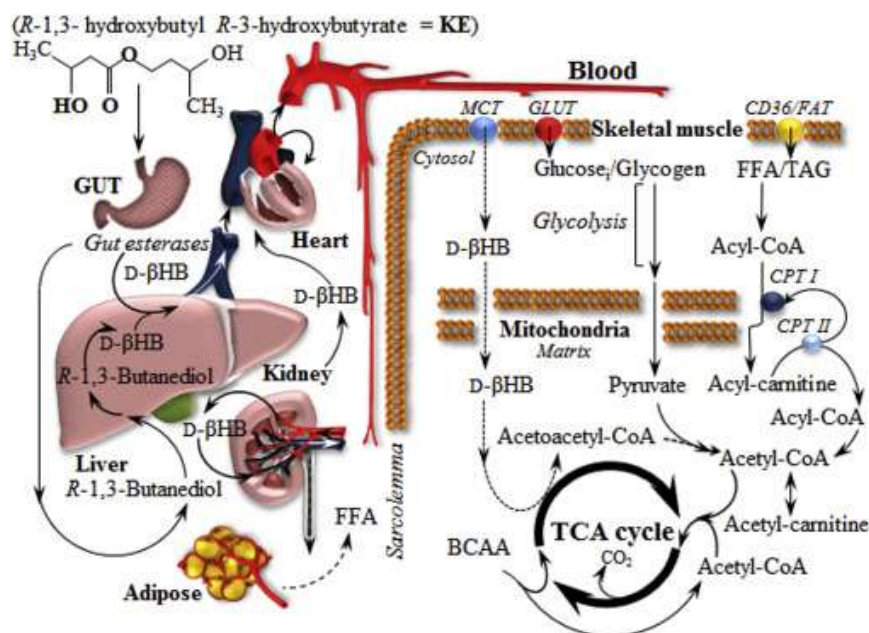


Fig. 2- Comparação de bebidas enriquecidas com cetonas VS bebidas desportivas convencionais ¹

Como referido, as vantagens das cetonas são claras: prolongar a vida numa situação de deficiência energética ou crise metabólica, fornecendo uma fonte de energia oxidável. A cetose pode também conferir várias vantagens a nível termodinâmico comparando com outros compostos orgânicos, através da conservação da energia livre em cada molécula de ATP, no momento da sua oxidação na mitocôndria. A combinação destas características de eficiência energética e conservação de reservas é vitalmente importante não apenas em mecanismo de sobrevivência, mas também num processo de sustentação da performance humana, ou até na restauração de metabolismos de substratos desregulados.

Como fonte energética, as cetonas são facilmente oxidadas por grande parte dos tecidos, sendo o fígado a única exceção (devido à ausência da enzima acetoacetyl-CoA transferase). O facto de estes compostos serem termodinamicamente favoráveis, e usarem fontes de energia alternativa para a sua metabolização pode ser muito interesse no tratamento de vários tipos de doença.

De salientar que a suplementação de cetonas em formas de sais ou ácidos não é aconselhável devido a uma possível sobrecarga de ácido ou sal no organismo. Para isso, e para poder comprovar esta teoria, transformou-se um simples corpo cetónico, num outro através de uma transesterificação etílica, utilizando uma lípase. Desta forma obtemos um éster cetónico, que pode ser utilizado de uma maneira segura e eficaz para que seja possível o seu consumo e consequente aumento dos níveis fisiológicos. ²⁹


Fig. 3 – Metabolismo das cetonas ²⁹

Como é perceptível pelo esquema, as cetonas apesar do seu mecanismo diferente, conseguem de mesma forma que os HC atingirem as mitocôndrias, e do mesmo modo intervir no ciclo de Krebs, de forma a produzirem energia útil, e mais sustentável do que aquela fornecida com os hidratos de carbono. Este facto foi então explorado por diversas equipas científicas desportivas, que procuram junto de vários atletas do desporto de endurance perceber de que forma seria possível quantificar na prática o uso mais eficiente deste tipo de energia. De uma certa forma, as exigências metabólicas de um exercício exagerado são semelhantes a uma situação de sobrevivência sem fontes de energia. Sabe-se que o músculo esquelético tem a capacidade de alternar o fornecimento energético à medida que a intensidade aumenta, sendo que a fonte preferencial acaba por ser quase sempre a glucose e o glicogénio muscular. Percebe-se então que a combinação entre a eficiência energética otimizada, e economia de recursos induzida pela cetose é de vital importância não apenas para uma situação de sobrevivência, mas muito possivelmente uma forma de sustentar e potenciar o desempenho físico humano.

Está dado assim o fundamento teórico que serviu de inspiração a vários estudos científicos, que de facto comprovam algum benefício fisiológico através da ingestão de compostos cetónicos. ²⁹ Entre muitos, um dos mais interessantes juntou cerca de 10 atletas, num protocolo experimental que consistiu na ingestão de bebidas suplementadas com diferentes tipos de substratos. Uma à base de Cetonas, outra de HC e outra de lípidos. A ingestão aconteceu previamente, durante e após termino de um protocolo de exercício intenso com 60 minutos de duração. Os resultados indicam que estes diferentes tipo de suplementação antes do exercício resultaram em diferenças significativas dos diferentes metabolitos na circulação. Quando avaliado um nível superior de cetonas na corrente sanguínea, foi também quantificado um menor nível de lactato resultante do exercício e também um número mais reduzido de lípidos em circulação. As concentrações de lactato foram cerca de 50% mais baixas comparativamente às outras suplementações, o que se traduz num enorme potencial de gestão de desgaste, uma vez que níveis aumentados de ácido láctico no sangue contribuem para um desgaste

e cansaço muscular exacerbado. Valores ao nível de hexoses (precursores de ATP) e glutamina intramuscular estão também aumentados quando ocorre ingestão de bebidas cetónicas.

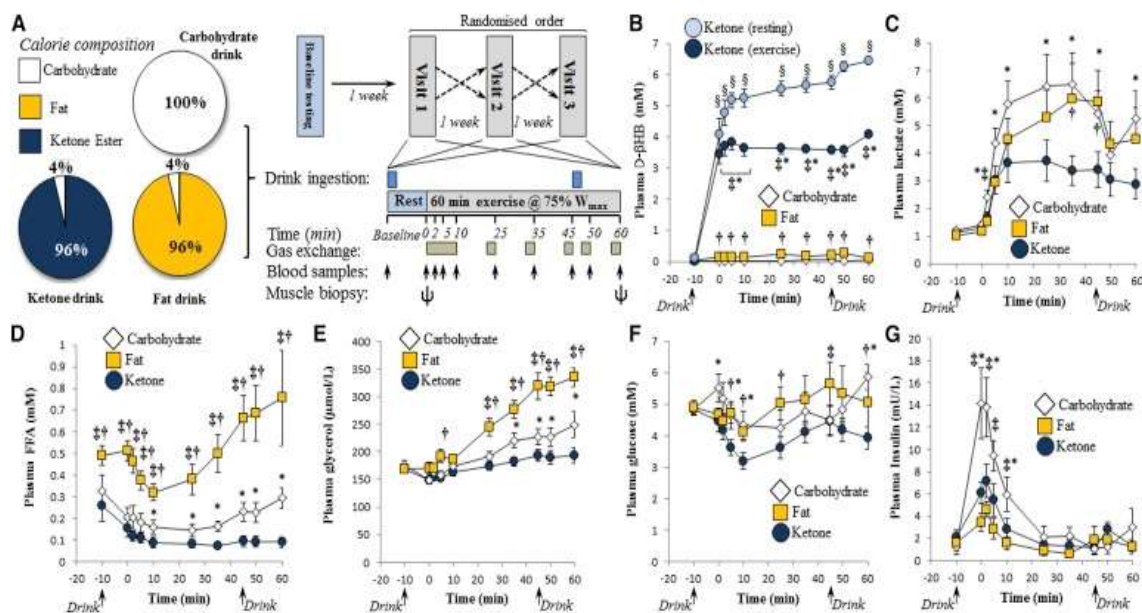


Fig. 4 – Efeitos dos diferentes suplementos (cetonas, HC e lípidos) no sangue durante o exercício físico ²⁹

De um modo geral, a alteração de metabolitos em circulação foi bastante variada consoante o tipo de suplementação ingerida. No caso das cetonas, houve um aumento notório dos níveis de D-β-hidroxibutirato após a ingestão de bebida à base de cetonas. Este efeito é também potenciado pelo facto de estes controlos terem sido realizados após um longo período de jejum, onde a concentração de corpos cetónicos fica também aumentada. Neste ponto, com a ingestão de cetonas, as concentrações de ácido láctico em circulação foram claramente mais baixas comparando com os outros tipos de suplementação. ²⁹

A avaliação mais importante foi realizada quando os elementos participantes no teste foram sujeitos a um exercício de esforço máximo, desconhecendo a origem ou o conteúdo dos suplementos que lhes eram fornecidos. A verdade é que a performance nos indivíduos suplementados à base de cetonas foi significativamente superior àqueles cuja suplementação consistiu em HC ou lípidos. Em números concretos, nos 30 minutos de exercício, os atletas cuja hidratação consistiu em cetonas, conseguiram pedalar 411 ± 162 metros, relativamente aos outros elementos, o que equivale a um melhoramento da performance em cerca de 2%. Um valor, no que toca ao alto rendimento, com uma importância absolutamente significativa.

À semelhança do que acontece com um estado de doença, dentro da possível escolha de fontes de energia, o organismo acaba por escolher a glucose, assim que as exigências energéticas aumentam. Neste estudo pretende-se demonstrar a capacidade de alterar essa escolha involuntária, através da alteração da forma convencional de consumo de recursos. Contudo, há que salientar que esta propriedade apenas se verifica num estado em que as reservas de glucose e a disponibilidade da insulina não se encontram maximizadas. Cenário este que é bastante comum num quadro de atividade física intensa. De um modo geral, podemos admitir que um quadro de cetose suplementado pode alterar

a sinalização de substratos, a oxidação e transdução de energia para o músculo esquelético. Mesmo num estado em que outras fontes de energia como HC e lípidos estão presentes.²⁹

Fica então demonstrado que os efeitos metabólicos que sucedem após uma elevada concentração de corpos cetônicos em circulação podem criar uma condição fisiológica única. Um processo de cetose pode alterar o substrato essencial à respiração celular, enquanto produz energia de uma forma mais eficiente. O que nos ajuda a obter um maior potencial de rendimento não só desportivo, mas também humano.

Cetonas e a saúde

De que forma então poderemos correlacionar um estudo aplicado à maior exigência metabólica humana, a uma necessidade tão imperial no organismo humano como a capacidade cognitiva?

Como referi no início do capítulo, as cetonas sofreram uma evolução no conhecimento das suas características e potencialidades muito recentemente, ao ponto de já serem consideradas um potencial terapêutico no que toca a alguns estados de doença degenerativos.⁷ É conhecido que a origem de algumas destas doenças têm como uma das principais características um defeituoso emparelhamento de glucose ao nível cerebral. Um ponto chave é tentar perceber se o declínio cognitivo pode ser atrasado através de uma alteração do fornecimento energético cerebral. A verdade é que alguns estudos apontam para que um aumento da captação de cetonas por parte do cérebro pode induzir um melhoramento cognitivo em situações moderadas de Doença de Alzheimer, ou outras situações de desemparelhamento racional. Sendo que com uma dieta cetogénica facilmente se consegue aumentar a concentração de cetonas em circulação, torna-se então interessante perceber se existe algum tipo de possibilidade em alterar o débil fornecimento energético do cérebro, e assim atrasar o deterioramento da capacidade cognitiva⁷.

Estudos importantes como aqueles descritos por *Owen et al*⁸, e *Drenick et al*.⁹ demonstram que as cetonas são a principal reserva de energia para o cérebro, numa situação em que a suplementação de glucose está comprometida. Endogenamente, a principal fonte de cetonas é o fígado, e a sua produção é rapidamente acelerada ao ponto de colmatar a ausência de glucose no cérebro. Contudo, esta produção está impactada pelo metabolismo da gluconeogénese, uma vez que é este ciclo o responsável pela produção de cetonas e pode então limitar a sua produção. As duas principais formas de absorção destes compostos a nível cerebral são através dos seus metabolitos básicos como o β -hidroxibutirato (β -HB) e a acetoacetato (AcAc). Normalmente existe um rácio de 2:1 ou até 3:1 favorecendo o β -HB, mas somente o AcAc é metabolizado na mitocôndria em ATP. Por isso, todo o β -HB em circulação tem de se transformar em AcAc para então poder entrar no ciclo de produção de energia da mitocôndria.

Obviamente que os fenómenos de senescência dependem de vários fatores como a idade, fatores genéticos, e estilo de vida. Mas se pudermos influenciar uma das etapas mais importantes deste processo, seguramente que o potencial de interesse será considerável. As cetonas sofrem igualmente um processo de metabolização oxidativa que resulta na produção de ATP ao nível da mitocôndria, através da fosforilação oxidativa, sendo que a principal limitação é não o conseguirem fazer na ausência de oxigénio (o que acontece com a glucose, que pode dar origem a lactato). Ainda assim, há evidência suficiente para que possamos pensar que uma suplementação de cetonas a um cérebro em défice de

glucose, pode ser extremamente interessante num processo de redução da exaustão cerebral, diminuindo assim o risco de uma progressão rápida da DA.^{8,9}

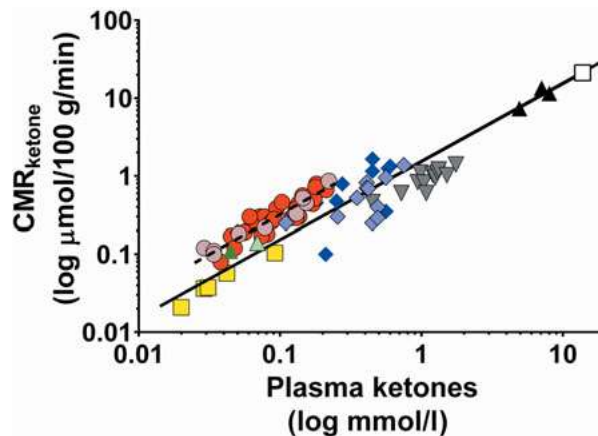


Fig. 5 – Gráfico comparativo dos uptakes de cetonas em diferentes situações⁷

- - Controlos saudáveis ■ - Estado pós-prandial ◆ - Doença de Alzheimer ▲ - Jejum 40 dias
- - Doença de Alzheimer ▼ - Infusão de β-HB ◆ - Pacientes idosos saudáveis □ - Jejum 60 dias
- ▲ - Doença de Alzheimer ▲ - Pacientes idosos saudáveis

No gráfico, podemos observar a comparação entre as cetonas livres ao nível do β-HB em circulação VS o uptake que ocorre das mesmas no cérebro. É também comparada o uptake celular a nível do β-HB (linha sólida) VS o uptake ao nível de AcAc (linha a tracejado).

Apesar de ser um ideal bastante promissor, ainda existe um longo percurso de investigação para que seja possível considerar as cetonas como um objetivo terapêutico para o tratamento e retardamento de sintomatologia associada à doença. Contudo, há claramente fundamento científico que suporta este ideal, e por isso será do maior interesse continuar a estudar esta possível alternativa face a vários tipos de doenças degenerativas que atualmente não encontram soluções terapêuticas que consigam reverter ou amenizar grande parte dos sintomas da senescência cognitiva.⁷

Cetonas em Farmácia?

As cetonas são nada mais nada menos que puros metabolitos da decomposição de lípidos. A sua metabolização ocorre de forma bastante frequente no organismo humano. Mas de que forma poderemos então recorrer à ingestão destes metabolitos catabolizados de lípidos, quando na dieta dita normal apenas conseguimos ingerir o seu macro constituinte que são os lípidos? A verdade é que já existem bastantes soluções disponíveis em farmácia, cuja composição passa por serem cetonas catabolizadas. Foram demonstrados neste texto alguns dos benefícios notórios da presença deste metabolito no nosso organismo. Por isso, em várias situações do nosso dia-a-dia, como uma suplementação desportiva adicional, ou até um atraso (quem sabe) dos fenómenos senescência, torna-se então muito interessante perceber se existe uma vasta gama de aplicações para a recomendação e consumo destes produtos. Produtos estes que podem ser comercializados numa farmácia tal como um simples suplemento alimentar.

Apresento alguns produtos comercializáveis em Portugal que têm na sua composição quantitativa algumas cetonas:



Fig. 6 – Exemplos de suplementos à base de cetonas comercializáveis

Fica então esclarecida a razão do meu interesse neste tema. Uma potencialidade não apenas ao nível do supra rendimento desportivo, mas também como uma possível solução para os rápidos processos de senescência em várias doenças degenerativas que atualmente, e infelizmente, ainda não encontram grandes soluções terapêuticas para a sua amenização ou resolução. Também está demonstrada a importância que a atividade física e o desporto de alto-rendimento têm no desenvolvimento de novas aplicações para substâncias com forte tradição científica.

2 – Usos *Off label* da insulina

O desenvolvimento deste tema foi aconselhado pela orientadora na farmácia, a Dra. Joana Faria. Segundo a mesma, o mercado das insulinas tornou-se amplamente mais vasto, e ao mesmo tempo mais confuso. Atualmente, os próprios profissionais de farmácia sentem alguma dificuldade em acompanhar o ritmo de introduções e mudanças de insulinas no mercado, bem como a sua real composição e acima de tudo indicação terapêutica. Sem dúvida alguma que a insulina, aquando da sua descoberta em 1921 por Frederick Bating e Charles Best, sublinhou um marco histórico na prevenção e amenização de uma doença com forte impacto a nível global como é a Diabetes. Seja ela do tipo 1 ou do tipo 2, nos dias de hoje estão disponíveis nas farmácias vários tipos de insulina com composições notoriamente diferentes, e acima de tudo indicações diferentes.

Tendo em conta as inúmeras opções terapêuticas, e a forte aposta neste tipo de fármacos por parte da indústria farmacêutica, torna-se interessante tentar perceber se existe a possibilidade das diferentes insulinas exercerem um papel diferente daquele para o qual estão destinadas.

Diabetes

A diabetes mellitus é uma doença metabólica heterogénea na qual a hiperglicemia é uma característica central. As anormalidades associadas no metabolismo de proteínas, HC e lípidos são o resultado da ação ineficiente da insulina nos tecidos-alvo periféricos devido à secreção insuficiente de insulina (tipo 1), diminuição da resposta tecidual à insulina (tipo 2) ou alguma combinação de ambos. A perda de células β pancreáticas necessária para o diabetes tipo 1, que se desenvolve na maioria dos indivíduos aos 20 anos, pode decorrer de uma combinação de suscetibilidade genética e uma reação autoimune presumivelmente impulsionada por um estímulo ambiental. Embora o debate continue, a diabetes tipo 2 provavelmente ocorre através de uma combinação de secreção inadequada de insulina e aumento da resistência à insulina.¹⁰

Pacientes com diabetes tipo 2 têm níveis de insulina consideravelmente mais altos do que em pacientes com diabetes tipo 1, mas insuficientes para superar o desafio da resistência à insulina, o que envolve o fígado, o músculo e o tecido adiposo. Na diabetes tipo 2, o defeito na ação da insulina ocorre principalmente ao nível pós-recetor, embora os mecanismos exatos permaneçam pouco esclarecidos. A contribuição genética para o diabetes tipo 2 é ainda mais forte do que no tipo 1, com uma taxa de concordância acima de 90% em gêmeos idênticos.¹⁰

Relativamente à DM1, a cura não está disponível, e os pacientes dependem de injeções de insulina ao longo da vida. Novas abordagens para o tratamento com insulina, como bombas de insulina, gestão contínua de glucose e sistemas híbridos de circuito fechado, estão em desenvolvimento. Embora o controlo glicémico intensivo tenha reduzido a incidência de complicações micro e macro vasculares, a maioria dos pacientes com DM1 continua a desenvolver este e outros tipos de complicações. Grandes esforços de pesquisa são necessários para alcançar o diagnóstico precoce, prevenir a perda de células β e desenvolver melhores opções de tratamento para melhorar a qualidade de vida e o prognóstico das pessoas afetadas.

No que toca à DM2, para além de todas as inúmeras insulinas disponíveis no mercado, o exercício tem sido considerado uma mais-valia no regime de tratamento para pacientes com DM2. O exercício de resistência aeróbica tem sido tradicionalmente defendido como o modo de atividade mais adequado.

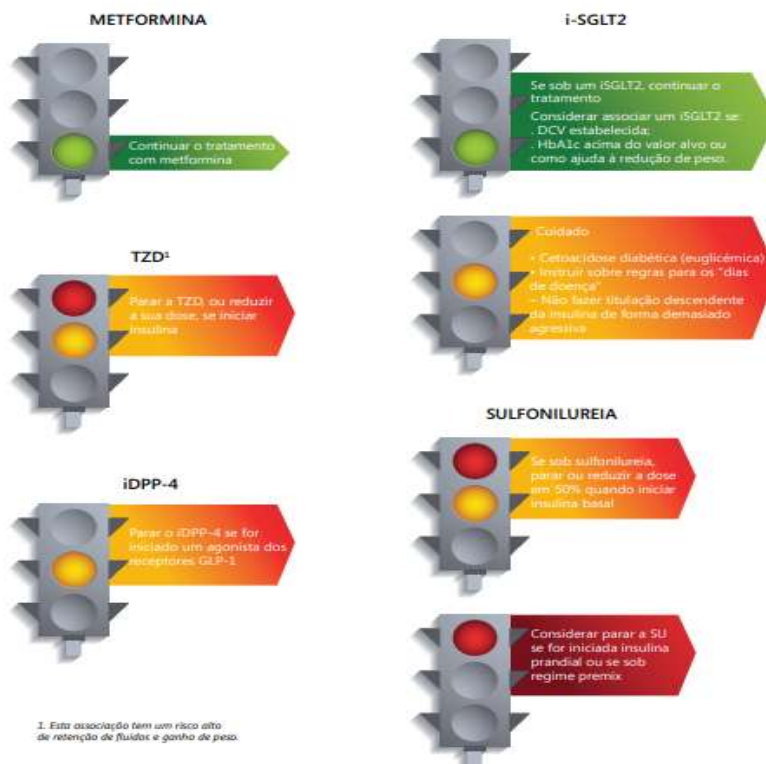
Vários estudos de exercício avaliaram o efeito da atividade desportiva na sensibilidade à insulina e controle glicémico em pacientes com DM2. No entanto, os resultados obtidos têm sido bastante heterogêneos quanto ao efeito do exercício na sensibilidade à insulina e no controle glicémico. Apenas em certos subgrupos (por exemplo, pacientes com DM2 com menos de 55 anos de idade, diabéticos tratados através da dieta e aqueles que têm diabetes com controle metabólico razoavelmente bom), o exercício parece ser benéfico no que diz respeito à melhora do controlo glicémico.¹¹

De acordo com as “Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2” a primeira medida terapêutica passa pela adoção de um estilo de vida mais saudável com alteração a nível da alimentação e exercício físico. Em segundo lugar, uma individualização da terapêutica e a centralização no utente, e finalmente a “Educação Terapêutica” ou DSMES (*Diabetes Self-Management Education and Support*).

A nível da terapêutica individualizada existem inúmeras combinações de fármacos que permitem um melhor controlo glicémico do utente. Sendo a Metformina um dos fármacos mais fundamentais no controlo desta patologia, existem para além deste uma panóplia grande de outros fármacos que podem ser usados isoladamente ou em associação para um melhor controlo da doença. Desde as biguanidas, análogos de insulina, tiazolidinadionas, inibidores da α -glicosidase, análogos de GLP 1, inibidores de DPP-4, pramlintida e inibidores do cotransporte de sódio e glucose intestinais, todos eles podem ser usados de acordo com a situação clínica e fisiológica dos diferentes tipos de pacientes.

Associação de terapêuticas injetáveis

Em algumas pessoas, a associação tripla de fármacos não é suficiente para atingir o objetivo do controlo glicémico. Isto acontece em casos com longos tempos de evolução da doença, onde há insuficiência marcada da secreção de insulina. Em todos os pacientes que não atinjam os objetivos terapêuticos, apesar da contínua otimização do tratamento com as várias associações, dever-se-á considerar a utilização de uma insulina basal como parte da estratégia essencial da terapêutica. Nas situações em que esta solução é ainda insuficiente, o passo seguinte passa por intensificação da insulino terapia, com introdução de insulina prandial (análogo rápido) pré-refeição. Como alternativa, sugere-se a utilização de insulinas pré-misturadas em casos específicos.


Fig. 7 – Terapêutica oral em associação com injetáveis ¹¹

Dada a tamanha variedade e quantidade de diferentes tipos de insulina, torna-se então interessante tentar perceber qual a possibilidade de existirem outras propriedades farmacológicas destas insulinas que lhes permitam terem um uso diferenciado, que não seja apenas o controlo e amenização da doença Diabetes.

TIPOS	INÍCIO DE AÇÃO	PICO MÁXIMO	DURAÇÃO DE AÇÃO	NOME COMERCIAL
AÇÃO RÁPIDA	30 a 45 min	2 a 4h	6 a 8h	ACTRAPID [®] , INSUMAN RAPID [®] HUMLIN REGULAR [®]
ANÁLOGO DE RÁPIDA	10 a 15 min 10 a 20 min	1 a 2h 1 a 3h	3 a 6h 3 a 5h	HUMALOG [®] , NOVORAPID [®] , APIDRA [®]
AÇÃO INTERMÉDIA (NPH)	1 a 2h	4 a 12h	18 a 26h	INSULATARD [®] INSUMAN [®] BASAL [®] , NPH [®]
ANÁLOGO LENTO	1 a 2h	Perfil plano	GLARGINA – 24h DETEMIR – 24h	LANTUS [®] LEVEMIR [®]

Tabela 2 – Tipos de insulina e modos de ação ¹³

Depressão e Diabetes

Nem sempre a terapia para estas patologias vêm livre de complicações. A diabetes e depressão ocorrem juntas aproximadamente duas vezes com maior frequência, do que apenas uma delas isoladamente ¹⁴. Diabetes mórbida e depressão são um grande desafio clínico, uma vez que o desenvolvimento de cada uma das doenças contribui para o agravamento da outra. Enquanto o desgaste psicológico da diabetes pode diretamente contribuir para um quadro depressivo, esta explicação não esclarece na totalidade a relação entre estas duas condições. Ambas podem ser desenvolvidas por mecanismo biológicos subjacentes, como por exemplo a ativação do eixo adrenal hipotálamo-hipófise, processos inflamatórios, distúrbio do sono, sedentarismo, maus hábitos alimentares e fatores de risco ambientais e culturais. Importante referir que depressão está frequentemente ausente em pessoas cujo estilo de vida é sobejamente mais ativo. ¹⁴

Diabetes e depressão são condições altamente incapacitantes que estão associadas a morbilidade, mortalidade e custos avultados nos sistemas de saúde. Depressão coexistente em pessoas com diabetes está associada a baixa adesão à terapêutica, baixo controlo metabólico, complicações associadas mais frequentes, decréscimo da qualidade de vida, uso e custo excessivo dos sistemas de saúde, aumento da incapacidade, perda de produtividade e risco aumentado de morte. Daí que uma terapêutica e estilo de vida adequados a este tipo de doentes seja fundamental para uma redução do impacto desta doença. ¹⁵

Usos off label

Introduzir um novo fármaco no mercado é um processo bastante moroso, é complexo e envolve o consumo de muitos recursos. Por isso, descobrir novos usos para fármacos conhecidos (reaproveitamento) beneficia os pacientes, uma vez que são fármacos altamente testados ao longo dos tempos. Com o desenvolvimento da terapia com insulinas ainda a acontecer, é muito importante poder aproveitar algumas das potencialidades destes agentes que baixam os níveis de glucose no sangue.

A insulina é uma hormona segregada pelas células β , localizadas nas ilhotas de Langerhans no pâncreas. São fundamentais pois participam ativamente no processo de homeostase da glucose, ao facilitarem o *uptake* de glucose ao nível do fígado, músculo esquelético e tecido adiposo. ¹⁶

A insulina exerce a sua função através de recetores especializados designados por recetores de insulina (IRs). Estão localizados na membrana celular praticamente de todas as células do organismo. Um IR consiste em duas glicoproteínas heterotetraméricas ligadas covalentemente, contendo duas subunidades α extracelulares e duas subunidades β transmembranares ligadas por pontes dissulfeto.

As insulinas existentes na terapêutica primeiramente derivavam de pâncreas de outros animais como vaca ou porco. Em 1982 foi aprovada a primeira insulina recombinante humana. A insulino terapia assume-se vital em pacientes com DM1. Para pacientes com DM2 este tipo de insulina apenas é aconselhado em fases mais avançadas da doença, como já aqui referido. Contudo, os atuais paradigmas de tratamento estão a ser reexaminados. mesmo para utilização mais precoce em pacientes com DM2.

Nos últimos anos, as ações da insulina têm sido amplamente examinadas. Os avanços na bioquímica, psicologia e farmacologia da insulina têm sido publicados, mas ainda não há grandes

estudos sobre o seu possível espectro em pacientes não diabéticos. Alguns estudos já demonstram várias outras potencialidades do uso de insulinas que podem incidir nas seguintes vertentes:

- Atividade cicatrizante em feridas
- Potenciador da performance no desporto
- Agente *anti-aging*
- Teste de diagnóstico para o eixo hipotálamo-hipófise
- Gestão de choque séptico
- Nutrição parenteral
- Meio de cultura de células
- Meio de preservação de órgãos
- Perfusões de glucose/insulina/potássio

Também recentemente está a ser estudado o seu papel extensivo para o tratamento de cancros e como bloqueador dos canais de cálcio, e β -bloqueador em situações de overdose ou envenenamento. Com os avanços na terapia com insulina a sofrerem consideráveis avanços torna-se importante perceber outras importantes potencialidades terapêuticas desta hormona.

Cicatrização de feridas

As feridas fazem parte do quotidiano da prática clínica. Com feridas descontroladas, os hospitais requerem mais atenção e os custos aumentam, o que acarreta comorbilidades. A cura de feridas em doentes diabéticos continua a merecer grande atenção dada a sua difícil cicatrização, sendo que o grande objetivo passa pelo seu fecho com uma cicatriz de aparência aceitável.

Algumas aplicações têm sido realizadas ao nível da cicatrização oftálmica, com evolução rápida ao nível da córnea através de re-epitilização em ratinhos com DM1, comparando com ratinhos normais onde não foi observado esse fenómeno. Neste caso, a insulina não afetou nem a espessura da nova densidade celular, pressão intraocular ou alteração da concentração sérica de glucose.

A aplicação tópica de insulina acarreta várias vantagens incluindo custo-benefício, fácil adesão terapêutica, facilidade de execução e independência das concentrações séricas de glucose, bem como efeitos secundários adversos.

Em humanos, também vários estudos já foram realizados e não houve manifestação de efeitos secundários indesejáveis. Existe, de facto, uma resposta inflamatória inicial, que se caracteriza por aumento da permeabilidade endotelial, infiltração de células inflamatórias, e secreção de inúmeros fatores de crescimento. A insulina desempenha um papel vital na regulação e proliferação celular, induzindo processos de reparação em tecidos desvitalizados. Ajuda a estimular a camada de células adjacente, e acelera a regeneração e proliferação assim que o tecido necrosado seja removido. Impede também a infeção por impedir o crescimento bacteriano, e potenciar a ação de fagócitos.¹⁷

Insulina no desporto

Alguns atletas desta área estão habituados a usar fármacos potenciadores da performance com o objetivo de obterem maiores ganhos musculares. Entre eles incluem-se esteroides androgénicos, clenbuterol, Eritropoietina, diuréticos, hormona do crescimento, e mais recentemente, insulina. De referir que todos eles poderão ter consequências na saúde.

No culturismo em concreto, a insulina está a ser usada juntamente com a hormona do crescimento, com o objetivo de obter ganhos musculares exacerbados. A fonte principal de HC durante o exercício são as reservas de glicogénio muscular. A performance é consequência da eficácia das reservas de glicogénio muscular. Aumentar estas reservas muito provavelmente aumentará a performance. Quanto maior forem as reservas musculares, mais tempo será necessário para atingir a exaustão. A insulina aumenta a síntese proteica no músculo, ao aumentar o transporte de aminoácidos, e a síntese de proteínas ribossomais. Também aumenta a síntese de glicogénio, pelo aumento do transporte da glucose, induzindo a enzima responsável pela síntese de glicogénio. O excesso de insulina estimula o transporte de aminoácidos no músculo esquelético. E é extremamente difícil detetar uma quantidade anormal de insulina através de análise laboratorial devido ao seu curto tempo de semivida, fator este que levanta várias questões éticas quanto à sua legalidade no desporto. O seu uso também acarreta consequências graves à saúde pela possibilidade de desenvolver hipoglicemias por períodos alongados, podendo resultar em estados de coma e morte.

Agente Antiaging

O envelhecimento é inevitável, e assume-se como um processo extremamente complexo. Envelhecer descreve-se como o processo que progressivamente converte toda a função física e cognitiva de um indivíduo, para uma menos apta e mais vulnerável, aumentando assim os riscos de lesões, doenças e a morte. Inclui a acumulação de vários defeitos genéticos e moleculares que se acumulam nos tecidos, e independentemente das reparações, não são suficientes para reverterem este processo. A este fenómeno está associado um declínio metabólico caracterizado pelo desenvolvimento de alterações na distribuição de lípidos, obesidade, e resistência à insulina. Envelhecer está também associado a uma redução da secreção de insulina por parte das células β , e também a um aumento da sua resistência por parte dos tecidos alvo. Esta resistência também resulta de um aumento compensatório da sua produção, enquanto o excesso da concentração desta hormona promove a sua resistência por parte do IRs, o que resulta num estado hiperglicémico.³⁰

A insulina entra aqui neste ponto através da sua influência sobre um gene possivelmente supressor do envelhecimento: o gene *Klotho*. A proteína resultante da sua expressão inibe o processo de envelhecimento interferindo com ações sobre a própria insulina e o fator de crescimento IGF-1, uma associação que está amplamente relacionada com o prolongamento do prazo de vida.¹⁸ A proteína Klotho ativa os fatores de transcrição FoxO que são regulados negativamente pela sinalização de insulina/IGF-1, induzindo assim a expressão da superóxido dismutase. Isto, por sua vez, facilita a remoção de espécies reativas de oxigénio e confere resistência ao stress oxidativo. Assim, a inibição induzida pela Klotho sobre a sinalização insulina/IGF-1 está associada ao aumento da resistência ao stress oxidativo, o que potencia estas propriedades *anti-aging* conferidas pela proteína Klotho.¹⁹

Outros estudos reportam que a sobre expressão desta proteína resulta numa expansão do tempo de vida, em ratinhos. Outros estudos dizem que um defeito no seu gene precursor induz processos de envelhecimento, como tempo de vida mais reduzido, infertilidade, hipoatividade, atrofia muscular, entre muitas outras condições debilitantes.

Uma vez que o envelhecimento precoce acarreta graves consequências aos sistemas de saúde torna-se interessante tentar estudar o real potencial de indução deste gene e consequente proteína, em estratégias de antienvhecimento humano.

Tratamento oncológico

A terapia de potenciação da insulina é um regime de tratamento que usa a própria insulina como adjuvante para a quimioterapia mais tradicional. Está descrito que a insulina potencia os efeitos da quimioterapia, o que permite uma redução em cerca de 80% das doses estimadas de fármacos anticancerígenos, reduzindo drasticamente os seus efeitos secundários. Neste caso é então usada como adjuvante na diminuição de doses em quimioterapia.²⁰

Contudo, este mecanismo ainda não é bem explícito. Uma das explicações consiste no facto de que a insulina aumenta a permeabilidade da membrana celular relativamente a fármacos citotóxicos, resultando num aumento da concentração intracelular destes. Por outro lado, dada a sua influência na cinética do ciclo celular, a insulina poderá influenciar a fase S nas células tumorais, aumentando então a sua atividade replicativa, fazendo com que o tumor se torne mais vulnerável à ação de fármacos citotóxicos, em particular os específicos pela fase S. Adicionalmente, este tipo de terapia poderá diferenciar entre células cancerígenas e células normais, baseando-se apenas no nível de IRs presentes nas células cancerígenas.²¹

Em ensaios clínicos prévios, pacientes oncológicos que foram sujeitos à terapia intravenosa com insulina com dosagens entre 0.3 a 0.4 Unidade/kg registaram menores doses necessárias de quimioterapia, com apenas 20 minutos de perfusão prévia ao tratamento.

Ainda são necessários mais ensaio clínicos para comprovar que a combinação de quimioterapia com insulina pode produzir os mesmos efeitos antineoplásicos, do que a quimioterapia isoladamente. E, ao mesmo tempo, perceber se as dosagens menores podem acarretar riscos de resistência a este tipo de fármacos.

Insulina na *overdose* de betabloqueadores e canais de cálcio

As overdoses com betabloqueadores e canais de cálcio (devido a uso intencional, suicídio, erros de medicação, ou interações medicamentosas) podem estar associadas a processos de morbidade e mortalidade. Os objetivos destas terapias geralmente estão apontados para melhorar aspetos como a ionotropia e a cronotropia. Intervenções importantes para supervisionar possíveis overdoses são por exemplo os fluídos intravenosos, atropina, glicagina, cálcio e vasopressores. Contudo, em casos de overdoses severas, estes agentes não melhoram os parâmetros hemodinâmicos.²²

De estudos recentes e evidência clínica, emerge a possibilidade da terapia com altas doses de insulina (HDI) poder ser um antídoto eficaz em casos de overdoses com betabloqueadores e canais de cálcio. Existe reportado um caso clínico²³, em que uma jovem deu entrada numa emergência com histórico de sobredosagem de betabloqueadores. Nestes casos é administrada um bólus de solução salina, contudo a paciente encontrava-se num estado de hipotensão severo (50 mm Hg), estado este também refratário a fármacos como epinefrina, norepinefrina e dobutamina. Nesta situação foi então iniciada uma terapia HDI. Primeiramente foi administrado um bólus de insulina (0,25 U/Kg), seguido de

infusão regular de insulina. O bólus inicial foi progressivamente aumentado até às 0,5 U/Kg). Houve supervisão e manutenção com dextrose dos níveis de glucose. A pressão arterial da paciente começou a normalizar (93/59 mm Hg), e a sua condição melhorou somente 2 horas após o início da HDI. ²³

Os benefícios da terapia com insulina neste tipo de situações podem estar relacionados com três mecanismos: aumento da ionotropia, aumento do transporte intracelular de glucose, e dilatação vascular. Administração de insulina exógena acredita-se que possa melhorar a função cardíaca ao aumentar o metabolismo dos HCs a nível do miocárdio, o que por sua vez aumenta a disponibilidade de oxigénio e capacidade de contração. A HDI parece ter um papel cronotrópico sem esforçar o débito cardíaco, o que não acontece com as catecolaminas, por exemplo. ²³

Perfusão de Glucose-insulina-potássio

A perfusão de glucose-insulina-potássio (GIK) foi inicialmente formulada para restaurar o fluxo de potássio para uma situação de miocárdio isquémico, e para normalizar irregularidades a nível de ECG (eletrocardiograma). É composta por uma alta dose de insulina (HDI) (contendo até de 2 U/kg/24h), e glucose como adjuvante para evitar um quadro hipoglicémico e permitir hiperglicemia. A perfusão GIK demonstra resultados favoráveis em vários biomarcadores importantes: resolução da elevação do segmento ST, menos arritmias cardíacas, enfarte de menores dimensões, menor circulação de ácidos gordos livres. ²⁴

Esta perfusão é relativamente segura e livre de grandes efeitos secundários. É cardio protetora pelos seguintes mecanismos: supressão de ácidos gordos ao nível do plasma (suprime a lipólise) que estão elevados em eventos de stress cardiovasculares agudos, como consequência da libertação de hormonas e citocinas. ²⁵ Sob condições aeróbicas, os ácidos gordos livres são o substrato dominante para as células do miocárdio. Mas durante uma situação isquémica, ocorre uma alteração em favor da glicólise anaeróbia, e os ácidos gordos de cadeia longa resultantes apresentam efeitos indesejáveis. Neste caso, a solução GIK promove a glicólise, e por isso reduz os possíveis danos de uma situação isquémica. ²⁶ Numa situação deste tipo há a acumulação de intermediários tóxicos do metabolismo dos ácidos gordos, que podem levar à inibição da utilização da glucose, resultando em maiores níveis de lactato e iões de hidrogénio, que diminuem a contratilidade cardíaca, causando disfunção diastólica e induzir arritmias. ²⁷

Este regime de tratamento é também benéfico na gestão de outras doenças cardíacas como enfarte agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva. Preserva a integridade e atividade do miocárdio, e garante uma rápida recuperação em eventos agudos. É também cardio protetora ao suprimir a produção de fatores pró inflamatórios como citocinas, TNF- α , IL-6, MIF e radicais livres, para além de aumentar a síntese de citocinas anti-inflamatórias como a IL-4 e IL-10. Pode também ser usada extensivamente a situação de gestão de cetoacidose diabética, septicemia, ou até outras situações inflamatórias como colite ulcerosa, doença de Crohn, artrite reumatoide, lúpus e cancro.

Insulina no choque séptico

A sepse é um síndrome clínico caracterizado por um quadro inflamatório proporcionado por uma infeção, que pode progressivamente evoluir de sepse severa até um quadro de choque séptico. Sendo este a mais grave complicação, o choque séptico impulsiona uma resposta sistémica

inflamatória que se traduz em alta taxa de mortalidade. Ocorre por um aumento inapropriado da resposta imune inata através de neutrófilos, macrófagos e células NK. Nestes casos, a hiperglicemia e resistência a insulina são comuns em pacientes em estado crítico. A resistência à insulina é devida a altas concentrações de TNF- α , IL-1, IL-2 e IL-6. Esta resistência nas condições descritas pode ser revertida pela infusão contínua de insulina.²⁸

Atualmente está implementado o “protocolo de Leuven”, onde se demonstra que uma terapia intensiva de insulina administrada com o objetivo de manter os níveis de glucose entre 80-110 mg/dL é capaz de reduzir a mortalidade em 42%, e também marcadamente reduzir as complicações associadas a um estado crítico da doença, comparativamente com uma terapêutica convencional para estas situações. Independentemente do historial de diabetes ou hiperglicemia, o tratamento intenso de insulina reduz o número de mortes devido à falência de múltiplos órgãos associada à sepse. O tratamento intensivo com insulina reduz os recursos necessário em unidade de cuidados intensivos, previne a falência renal aguda, e reduz o risco de colestase e polineuropatia.^{29,30}

Conclusão

Estas análises exploram as diversas e recentes aplicações da insulina, que tradicionalmente estão associadas ao controlo da DM. Fica sugerido que o seu potencial pode englobar muitas outras doenças, nomeadamente situações clínicas que envolvem internamento, tratamento de choque séptico, toxicidade por beta bloqueadores e canais de cálcio, problemas cardíacos, e pode reduzir significativamente as doses necessárias de quimioterapia na gestão do cancro.

Com a modernização da insulino terapia, cabe ao farmacêutico ter conhecimento de algumas importantes aplicações terapêuticas, que não sirvam apenas para a gestão de uma doença como a DM.

Conclusão global

A conclusão deste estágio em farmácia comunitária acaba por ser a etapa onde eu, como estudante do MICEF acabo por adquirir mais conhecimentos para aquilo que poderá ser o meu futuro profissional. Fica explícita a necessidade que há em querer sempre procurar mais e melhor informação sobre saúde, sempre que exista a ânsia de querer ser um melhor profissional. De salvar que a decisão de ter contacto apenas com farmácia comunitária foi de minha inteira responsabilidade, uma vez que o ambiente hospitalar é algo que não considero de minha vocação.

A realização das atividades inerentes ao estágio assume-se essencial para evoluir o conhecimento e acima de tudo o adquirir de competências obrigatórias para ser um bom profissional na área comunitária. As atividades aqui descritas revelaram-se fundamentais para, à data de hoje, sentir que tenho capacidade de poder prestar um serviço de saúde com qualidade, atenção e conhecimento. E não apenas dispensar um produto aconselhado por um médico. Continuo a acreditar que o papel do farmacêutico deve ser mais ativo na comunidade, e deve reforçar-se o impacto que temos na confiança que as pessoas nos depositam. O farmacêutico é dotado de conhecimento e capacidade de solucionar problemas simples na saúde das pessoas, que facilmente podem desobstruir o congestionamento das entidades prestadoras de saúde urgentes, como os centros de saúde e hospitais.

O desenvolvimento dos dois temas científicos que constam neste relatório enaltecem duas vertentes importantes: a importância que o desporto tem na promoção de um estado de saúde pleno, a importância de explorar as múltiplas potencialidades de fármacos *blockbuster* como os análogos de insulinas.

Com a primeira, torna-se óbvia que a análise das múltiplas prescrições médicas com as quais contactei, indica que a população portuguesa sofre défice de atividade física nas suas vidas. Considero que muitas condições de saúde com as quais tive conhecimento, podiam ter sido evitadas se o estilo de vida da pessoa fosse consideravelmente mais ativo.

A segunda demonstra o facto de que como farmacêuticos devemos querer saber e conhecer sempre mais sobre produtos que nos parecem tão óbvios e explorados como são as insulinas. Conhecer e saber as diferentes e múltiplas aplicações de fármacos conhecidos torna-se importante não apenas para o farmacêutico, mas para a farmácia em geral. Este conhecimento permite fazer uma gestão dos altos custos associados à investigação de novos fármacos, mas também poupar o muito tempo que se investe nesse mesmo processo.

Considero a conclusão deste estágio uma importante etapa no meu longo percurso académico. O facto de ter um passado recente muito conectado ao desporto fez-me ter noção da importância que a atividade física tem, não apenas na prevenção da doença, mas na manutenção de um estado mental tranquilo. Sinto que esta ligação me tornou mais capacitado para o trabalho, e também confiante para recomendar um estilo mais ativo à comunidade para que procure uma condição melhor de saúde.

Mens sana in corpore sano, (mente sã num corpo sã) possivelmente será a minha abordagem para o futuro como farmacêutico num nível global.

Referências bibliográficas

- 1 – Ketone-IQ Website [ONLINE] <https://hvmn.com/products/ketone>
- 2 - David J Dearlove, Olivia K Faull, Kieran Clarke, Context is key: exogenous ketosis and athletic performance, *Current Opinion in Physiology*, Volume 10, 2019, Pages 81-89 [ONLINE] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468867319300586>
- 3 - Theodore B. Vanitallie, M D, Thomas H. Nufert, BA, Ketones: Metabolism's Ugly Duckling, *Nutrition Reviews*, Volume 61, Issue 10, October 2003, Pages 327–341 <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/61/10/327/1833036?login=false>
- 4 - Valenzuela PL, Castillo-García A, Morales JS, Lucia A. Perspective: Ketone Supplementation in Sports-Does It Work? *Adv Nutr.* 2021 Mar 31;12(2):305-315. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8243601/>
- 5 - Jumbo-Visma Nutrition at the Tour – Ketones, de Jiri Kaloc [ONLINE] <https://www.welovecycling.com/wide/2022/07/19/jumbo-visma-nutrition-at-the-tour-ketones/>
- 6 - Athletes and Ketones: Frequently Asked Questions, [ONLINE] <https://www.usada.org/spirit-of-sport/education/ketones-frequently-asked-questions/>
- 7 - Stephen C. Cunnane, Alexandre Courchesne-Loyer, Valérie St-Pierre, Camille Vandenberghe, Tyler Pierotti, Mélanie Fortier, Etienne Croteau, Christian-Alexandre Castellano, [ONLINE] <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nyas.12999>
- 8 - Owen, O.E. et al. 1967. Brain metabolism during fasting. *J. Clin. Invest.* 46: 1589–1595
- 9 - Drenick, E.J. et al. 1972. Resistance to symptomatic insulin reactions after fasting. *J. Clin. Invest.* 51: 2757–2762
- 10 Eriksson, J.G. Exercise and the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Sports Med* 27, 381–391 (1999). [ONLINE] <https://doi.org/10.2165/00007256-199927060-00003>
- 10 - Rui Duarte, Miguel Melo, J. Silva Nunes, Pedro C. Melo, João F. Raposo, Davide Carvalho, pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da SPD sobre a Terapêutica da Diabetes Tipo2*
- 11 - Insulinoterapia – Tipos, modos de ação e esquemas de insulina [ONLINE] : https://apdp.pt/wp-content/uploads/2018/04/13_insulinoterapia_V2.pdf
- 12 - Holt, R.I.G., de Groot, M. & Golden, S.H. Diabetes and Depression. *Curr Diab Rep* 14, 491 (2014). [ONLINE] <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0491-3>
- 13 - Leonard E.Egede, Charles Ellis, Diabetes and depression: Global perspectives (2010)
- 14 - Benni JM, Patil PA. Non-diabetic clinical applications of insulin. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2016 Sep
- 15 - Chen X, Liu Y, Zhang X. Topical insulin application improves healing by regulating the wound inflammatory response. *Wound Repair Regen*
- 16 - Boston University. Insulin regulates the secretion of the anti-aging hormone klotho. *Science Daily*, 30 November 2007.
- 17 - Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Gurnani P, Nandi A, Kurosu H, et al. Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho.

- 18 - Ayre SG, Perez Garcia y Bellon D, Perez Garcia D. Insulin potentiation therapy: a new concept in the management of chronic degenerative disease
- 19 - Lasalvia-Prisco E, Cucchi S, Vázquez J, Lasalvia-Galante E, Golomar W, Gordon W. Insulin-induced enhancement of antitumoral response to methotrexate in breast cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol* 2004; 53:220–4.
- 20 - Shepherd G. Treatment of poisoning caused by beta-adrenergic and calcium-channel blockers. *Am J Health Syst Pharm.* 2006; 63: 1828–1835
- 21 - Lyden AE, Cooper C, Park E. Beta-blocker overdose treated with extended duration high dose insulin therapy. *J Pharmacol Clin Toxicol* 2014;2:1015.
- 22 - Maroko PR, Libby P, Sobel BE, Bloor CM, Sybers HD, Shell WE, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial infarction following experimental coronary artery occlusion. *Circulation* 1972;45:1160–75
- 23 - Opie LH. The glucose hypothesis: relation to acute myocardial ischaemia. *J Mol Cell Cardiol* 1970;1:107–14.
- 24 - Vanoverschelde JL, Janier MF, Bakke JE, Marshall DR, Bergmann SR. Rate of glycolysis during ischemia determines extent of ischemic injury and functional recovery after reperfusion. *Am J Physiol* 1994;267(part2):H1785–94.
- 25 - Kloner RA, Nesto RW. Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction continuing controversy over cardioprotection. *Circulation* 2008;117:2523–33.
- 26 - Das UN. Insulin in sepsis and septic shock. *J Assoc Physicians India* 2003;51:695–700
- 27 - Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359–67
- 28 - Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355:773–8.10.1016/S0140-6736(99)08415-9
- 29 - Pete J. Cox, Tom Kirk, Tom Ashmore, Richard L. Veech, Julian L. Griffin, Kieran Clarke; Nutritional Ketosis Alters Fuel Preference and Thereby Endurance Performance in Athletes; Published: July 27, 2016 [ONLINE] :<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.07.010>
- 30 – Donati A, Cavallini G, Carresi C, Gori Z, Parentini I, Bergamini E. Anti-aging effects of anti-lipolytic drugs. *Exp Gerontol* 2004;39:1061–7.

Anexos



Anexo 1 – Certificado formação CeraVe ®



Anexo 2 – Certificado formação La Roche-Posay ®



Anexo 3 – Certificado formação Cantabria Labs ® sobre capilares



Anexo 4 – Certificado formação *Cantabria Labs*® sobre Ginecologia



Anexo 5 – Certificado formação *Cantabria Labs*® sobre Neoretin



Anexo 6 – Voucher sobre a formação infantil

**RELATÓRIO
DE ESTÁGIO**
2021 - 2022

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL
www.ff.up.pt