U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Maria Mafalda de Castro Tavares
Fernandes Grade

M

2021-2022

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Maria Mafalda de Castro Tavares Fernandes Grade

Farmácia Ferreira da Silva

janeiro a abril de 2022

Hospital CUF Porto

maio a junho de 2022

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

Orientador: Professor Doutor Manuela Morato

Monitor Farmácia comunitária: Dr. Filomena Almeida

Monitor Farmácia hospitalar: Dr. Pedro Almeida

12 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, 12 de setembro de 2022

Maria Mafalda de Castro Tavares Fernandes Grade

ÍNDICE GERAL

Parte I 7

Secção A: Farmácia Comunitária 13

Contextualização 13

Cronograma das Atividades 13

Atividade 1: Toxicidade do Piritionato de Zinco 14

Pitirionato de Zinco e o seu Mecanismo de Toxicidade 14

Conclusão 16

Atividade 2: Suplementação de Magnésio para a Profilaxia das Enxaquecas 17

Magnésio no Corpo Humano 17

Enxaquecas e a sua Fisiopatologia 17

Mecanismo de Ação do Magnésio na Enxaqueca 18

Conclusão 20

Atividade 3: Uso de Probióticos para a Ansiedade e Depressão Associadas aos Exames de Avaliação Escolar 20

Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro (Mgba) 20

Psicobióticos: Mecanismo de Ação e Dados Clínicos 21

Conclusão 22

Secção B: Farmácia Hospitalar 23

Contexto 23

Cronograma 23

Atividade 4: Tabela para o Carro de Emergência da Pediatria 23

Atividade 5: Informação para a Comissão de Farmácia e Terapêutica, Sobre a Proposta de Introdução de Um Novo Fármaco no Hospital 24

Mecanismo de Ação 24

Posologia 25

Roxadustate Vs Darbepoetina 25

Considerações Finais 27

Atividade 6: Evolução da Antibioterapia numa Pneumonia 27

Pneumonia Adquirida na Comunidade (Cap) 27

Caso Clínico 32

Conclusão 33

Projeto 1: Tabagismo - Alteração do Panorama de Consumo e Cessação Tabágica 34

Tabagismo e a Dependência da Nicotina 34

Patofisiologia do Tabagismo e da Dependência da Nicotina 34

Alternativas ao Tabaco Convencional: Alteração do Panorama do Consumo de Nicotina 35

Perceção do Risco por parte da População 39

Cessação Tabágica....41
Tratamentos de Substituição de Nicotina (Nrt)....42
Bupropiom....42
Vareniclina....43
Citisiniclina/Citisina - Dextazin....43
Conclusão....44
Projeto 2: Denosumab, Nova Abordagem no Tratamento da Osteoporose....44
Osteoporose....44
Arquitetura do Osso....45
Patofisiologia da Osteoporose....46
Osteoimunologia....47
Senescência Celular e Osteoporose....48
Diagnóstico da Osteoporose....48
Tratamento da Osteoporose....48
Bisfosfonatos....49
Terapêutica Hormonal de Susbtituição....50
Moduladores Seletivos da Recaptação de Estrogénios (Serms)....50
Teriparatida....50
Denosumab....51
Conclusão....58
Anexo 1: Tabela de Carro de Emergência Pediatria 1....64
Anexo 2: Osteoreminder....70

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1 - Valores da ansiedade e depressão para indivíduos saudáveis (H), indivídos com ansiedade e depressão pré-exames antes da toma do probiótico (BP) e indivídos com ansiedade e depressão pré-exames depois da toma do probiótico, durante 30 dias (AP). [10] 21

Figura 2 - Incidência da CAP na comunidade tendo em conta a idade da população. [27] 28

Figura 3: Alteração do volume anual de vendas de tabaco mundial, em percentagem, do ano 2019 para 2020 [37] 36

Figura 4: Percentagem de estudantes americanos (EUA) do 8º, 10º e 12º anos, em 2015, que usaram cigarros convencionais e cigarros eletrónicos nos últimos 30 dias. [36] 37

Figura 5: Prevalência de adolescentes americanos que já experimentou cigarros eletrónicos, entre 2011 e 2015. [36] 38

Figura 6: Prevalência entre 2010 e 2014 de adultos americanos, separados por grupos de idade, que afirmam já terem experimentado cigarros eletrónicos. [36] 38

Figura 7: Métodos de cessação tabágica usados por ex-fumadores e fumadores que tentaram deitar de fumar. [35] 42

Figura 8 - Mecanismo de ação clássico da remodelação óssea. [55] 46

Figura 9: Organização do estudo FREEDOM extension. [68] 54

Figura 10: Alteração, em percentagem, dos marcadores de remodelação óssea na extensão do estudo FREEDOM. [68] 54

Figura 11: Alteração da densidade mineral óssea, em percentagem, na extensão do estudo FREEDOM. [68] ... 55

Figura 12: Incidência anual de novas fraturas, em percentagem, da exposição a longo prazo de denosumab e do grupo *cross-over*, quando comparados com uma estimativa do risco sem a toma do fármaco gerada por um programa de computador (*twin-estimated placebo*). [68] 56

Figura 13 - fluxograma de intervenção do OSTEOREMINDER. [54] 57

ÍNDICE TABELAS

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas 13

Tabela 2 - Cronograma das formações 13

Tabela 3 - Compilação dos resultados de estudos feitos para a suplementação de magnésio em casos de enxaqueca 19

Tabela 4 – Cronograma das atividades 23

Tabela 5 - TEAEs e mortes no estudo PYRENEES [24] 26

Tabela 6 - Dados da progressão geral do estudo, no estudo PYRENEES [24] 27

Tabela 7 - Exposição da evolução da antibioterapia no caso clínico. 32

Tabela 8: Alterações no consumo de tabaco na Europa [37] 36

Tabela 9: Ganho económico com a cessação tabágica, com base na calculadora do site do Dextazin [50] 41

Tabela 10 - Posologias disponíveis em Portugal para a terapêutica com bisfosfonatos [54] 50

RESUMO

Durante o decorrer do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, todos os estudantes percorrem um percurso académico que tem por objetivo máximo que os estudantes adquiram competências técnicas e cientifícas essenciais para poderem exercer a profissão de farmacêutico com a maior qualidade e espírito crítico possíveis. Culminando com o estágio curricular, em que se aplica todos os conhecimentos previamente adquiridos.

O meu Estágio Curricular na Farmácia Ferreira da Silva, teve a duração de quatro meses, de 10 de janeiro a 29 de abril e de 1 a 8 de julho de 2022. A realização deste estágio porporcionou-me não só a oportunidade de conhecer as diferentes valências da farmácia comunitária e contactar com utentes de diversos contextos sociais e literacia, mas também adquirir capacidades emocionais, de empatia e de adaptação para lidar com todas as experiências que se vivem ao balcão da farmácia comunitária.

Na vertente de farmácia hospitalar, estagiei no Hospital CUF do Porto, com uma duração de dois meses, de 2 de maio a 30 de julho de 2022. Durante este estágio, para além de conhecer todas as valências da farmácia hospitalar, tive também a oportunidade de contactar com medicação de uso exclusivo hospitalar, com a preparação e logística de medicação para tratamento de quimioterapia e de ir a reuniões multidisciplinares com diferentes serviços do hospital, nomeadamente na unidade de cuidados intensivos e no serviço de internamento da medicina interna. Todos estes cenários, permitiram-me ter uma experiência extremamente diversificada do que é a farmácia hospitalar.

O presente relatório está dividido em duas partes. A parte I inclui a descrição da organização funcional, descrição dos serviços prestados e de temas desenvolvidos quer na Farmácia Ferreira da Silva, quer na farmácia do Hospital CUF Porto.

Na farmácia comunitária desenvolvi três atividades. A primeira passou pela tentativa de elucidar o mecanismo de ação que levou a que o piritionato de zinco fosse removido das formulações de dermocosmética. A segunda teve por objetivo entender a utilização do magnésio na profilaxia das enxaquecas. Por último indaguei sobre o potencial uso dos probióticos para a mitigação dos sintomas de ansiedade e depressão associadas aos exames de avaliação escolar.

No contexto da farmácia hospitalar elaborei uma tabela para a medicação que se encontra no carro de emergência da pediatria; analisei uma proposta de introdução de um novo medicamento feito à Comissão de Farmácia e Terapêutica; e abordei a evolução de antibioterapia no contexto de uma pneumonia adquirida na comunidade.

A parte II engloba os projetos desenvolvidos no âmbito do meu estágio em farmácia comunitária. O primeiro projeto aborda o problema de saúde pública que é o tabagismo, através da explicação do mecanismo de adição à nicotina e os seus efeitos, a mudança do panorama de consumo de tabaco com a introdução de alternativas ao tabaco convencional e o arsenal terapêutico atualizado para a cessação tabágica. O segundo tema é sobre o uso de denosumab no tratamento da osteoporose, com a caracterização desta patologia e o mecanismo de ação do fármaco, uma breve referência ao arsenal terapêutico disponível, e dados de eficácia e segurança deste medicamento. Neste mesmo projeto, foi englobado o projeto do CEDIME em associação com a AMGEN para a educação, uso correto e colheita de dados reais sobre a utilização do denosumab para o tratamento da osteoporose.

PARTE 1: ATIVIDADES

SECÇÃO A: FARMÁCIA COMUNITÁRIA

CONTEXTUALIZAÇÃO

A Farmácia Ferreira da Silva Sociedade Unipessoal, LDA. (FFS), localiza-se no piso O, loja 140 do centro comercial Norteshopping, na Rua Sara Afonso 105-117, na União de Freguesias da Senhora da Hora e São Mamede Infesta, pertencente ao concelho de Matosinhos e distrito do Porto.

O horário de funcionamento é de segunda a sábado das 10h00 às 23h00 e aos domingos das 10h00 às 20h00. No mês de dezembro o seu horário de funcionamento é das 10h00 às 24h00, sendo que este horário se encontra devidamente afixado e visível na montra da farmácia, de acordo com o decreto-lei (DL) nº53/2007, de 8 de março.

A FFS, de 29 em 29 dias, efetua o serviço permanente, ficando aberta desde a hora de abertura até à hora de encerramento do dia seguinte, sendo as datas de serviço determinadas pela Associação Nacional de Farmácias (ANF), no início do ano.

O meu estágio decorreu entre o dia 10 de janeiro e o dia 29 de abril de 2022, sendo que retomei de 1 a 8 de julho de 2022, para completar os quatro meses de estágio.

Atualmente a farmácia têm 30 elementos, dos quais 17 são farmacêuticos. A equipa de serviços adicionais é composta por 3 podologistas, 5 enfermeiras, 4 nutricionistas e várias conselheiras de marcas de dermocosmética.

A direção técnica é assegurada pela Dr.ª Susana Matos, farmacêutica e registada no INFARMED, conforme exige o artigo 20º DL nº 307/2007 de 31 de agosto. Três farmacêuticas adjuntas assumem o cargo na ausência da diretora técnica ou em caso de impedimentos, e auxiliam nas suas tarefas.

O perfil dos utentes é bastante variado, não só quanto à faixa etária, mas também no estatuto socioeconómico. Durante a semana, há uma prevalência dos utentes habituais que vêm dispensar as suas receitas de medicação habitual e de aconselhamentos farmacológicos de diversas patologias. Durante o fim de semana há uma maior afluência de utentes que procuram dermocosmética, puericultura e medicamentos não sujeitos a receita médica.

CRONOGRAMA DAS ATIVIDADES

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas

Atividades	Data
Testes COVID	10/01-31/01
Processamento da faturação dos testes COVID	10/01-01/02
Manipulado de solução de minoxidilo a 5%	28/02
Início da atividade ao balcão (acompanhada por farmacêutico)	01/03
Manipulado creme de tretinoína a 0,1%	14/03
Início da atividade ao balcão	22/03
OsteoReminder	28/02-29/04 e 01/07-08/07

Tabela 2 - Cronograma das formações

Atividades	Data
Formação Ducray: DEXYANE e DEXYANE MED – online, com duração de 30 minutos	08/02
Formação Neurexan – online, com duração de 30 minutos	10/02
Formação Fortimel – online, com duração de 1 hora	15/02
Formação Ducray: CASPA SIMPLES – DERMATITE SEBORREICA – online, com duração de 30 minutos	15/02
Formação dieta EasySlim - online, com duração de 30 minutos	15/02
Formação Klorane rosto – online, com duração de 30 minutos	21/02
Formação FFUP: Aconselhamento de dermocosmética – presencial na FFUP, com duração de 4 horas	22/02
Formação Isdin Baby - online, com duração de 30 minutos	24/02
Formação Nuxe Bio - presencial na farmácia, com duração de 1 hora	03/03

Formação Perrigo: Problemas do sono – online, com duração de 1 hora	09/03
Formação Isdinceutics - online, com duração de 30 minutos	10/03
Formação Sesderma – online, com duração de 1 hora	22/03
Formação Biocodex – online, com duração de 30 minutosa	23/03
Formação Animais de Companhia - presencial na farmácia, com duração de 1 hora	30/03
Formação FFUP materais disponíveis na biblioteca – online, com duração de 1 hora	01/04
Formação Aderma Biology - online, com duração de 30 minutos	07/04
Formação Suplementos Veterinária - presencial na farmácia, com duração de 1 hora	13/04
Formação Ducray: PSORÍASE - online, com duração de 1 hora	18/04
Formação NanCare - presencial na farmácia, com duração de 1 hora	20/04
Formação Solares (interna) – presencial na farmácia, com duração de 1 hora	27/04

No início do estágio comecei por ter tarefas de *picking* e reposição de produtos farmacêuticos e dermocosméticos, bem como na admissão, processamento e faturação dos testes COVID. Posteriormente, realizei a receção de encomendas. No início de março iniciei o atendimento acompanhado ao balcão e no fim do mês comecei a realizá-lo de forma autónoma, mas sempre com supervisão. Tive também a possibilidade de ser integrada num projeto, foi englobado o projeto do CEDIME em associação com a AMGEN para a educação, uso correto e colheita de dados reais sobre a utilização do denosumab para o tratamento da osteoporose. A minha contribuição neste projeto passou por dar uma formação à equipa na qual abordava o projeto em si, a osteoporose e as opções de tratamento disponíveis no mercado, dando especial foco ao denosumab. Participei admissão de participantes, nas chamadas de *follow-up* e na colheita e introdução de dados no sistema próprio. Durante o estágio tive a oportunidade de observar e auxiliar na preparação de alguns manipulados, sendo que a minha colaboração passou pela pesagem e preenchimento das folhas de preparação. Também me foi proporcionada a possibilidade de calcular o preço dos mesmos.

ATIVIDADE 1: TOXICIDADE DO PIRITIONATO DE ZINCO

Na data de 14 de março de 2022 foi publicada a circular nº 022/CD/100.20.200 em que houve a proibição da utilização *Butylphenyl methylpropional* e de piritiona de zinco em cosméticos. Na farmácia algumas marcas de dermocosmética pediram para retirar alguns produtos e lotes que continham estes excipientes nas suas formulações. Por curiosidade resolvi indagar porque o piritionato de zinco, previamente considerado seguro, tivesse de ser retirado do mercado. Escolhi este excipiente, por ter mais aplicações terapêuticas em dermocosmétia.

PITIRIONATO DE ZINCO E O SEU MECANISMO DE TOXICIDADE

Segundo a circular nº 022/CD/100.20.200 o piritionato de zinco ou piritiona de zinco, nº. 1670 do anexo II, foi reclassificado como pertencendo às substâncias "cancerígenas, mutagénicas ou tóxicas para a reprodução (CMR) da categoria 1ª, da categoria 1B ou da categoria 2, nos termos do Anexo VI, parte 3, do Regulamento (CE) nº. 1272/2008". [1]

O piritionato de zinco é um agente microbicida aprovado pela FDA, que é usado mundialmente em agentes antissépticos, antimicrobianos tópicos de venda livre e em produtos cosméticos, nomeadamente em champôs anticaspa.[2,3,4]

Já é do conhecimento atual que a base para a carcinogenicidade epidermal passa pela acumulação de danos e alterações funcionais nas células da epiderme, nomeadamente as células de Langerhans, melanócitos e queratinócitos, por agentes de stress ambientais. [2] . Foi reconhecida citotoxicidade para o piritionato de zinco em concentrações submicromolares e não existe ainda um ensaio fidedigno que consiga estabelecer um limiar de concentração (*threshold*) entre o efeito citotóxico para as células humanas e o efeito antimicrobiano tópico. [3] O mecanismo de ação pelo qual o piritionato de zinco é citotóxico para as células humanas ainda não foi definido com certeza, mas pelos estudos feitos parece ser uma combinação do aumento da expressão das proteínas *heat shock*, da inibição da capacidade de desubiquitinação, da inibição da proliferação e indução da morte celular, da rápida depleção de ATP celular e do impedimento da integridade genómica; aspectos que vão ser desenvolvidos em maior profundidade mais à frente. [2,3,4] A citotoxicidade foi comprovada pela percentagem de LDH libertado

pelas células após a exposição a diferentes concentrações de piritionato de zinco. Após as 30h, independentemente da concentração havia uma percentagem de libertação de LDH de cerca de 99%. Apartir do momento da exposição ao composto, a percentagem de libertação é tanto maior quanto maior for a concentração do piritionato de zinco. [4]

Por outro lado, foi demonstrado que há a deposição epitelial e retenção lipofílica de quelatos metálicos de piritionato de zinco após a sua aplicação tópica e já foi documentada a penetração percutânea deste composto em vários animais, incluindo macacos *rhesus*. [2]

Nas seguintes secções vou proceder à elucidação do provável mecanismo de toxicidade do piritionato de zinco.

AUMENTO DA EXPRESSÃO DE PROTEÍNAS *HEAT SHOCK*

Foi demonstrado, em culturas de células humanas, que a exposição a concentrações submicromolares de piritionato de zinco, tinha a capacidade de induzir um aumento acentuado da expressão dos genes de resposta *heat shock* e levava a um impedimento da integridade genómica, detetado pela rápida indução de dano no DNA, quer em queratinócitos, quer nos melanócitos. [2]

Nos queratinócitos foi detetada uma *upregulation* dos genes que codificam as proteínas *heat shock*, como HSPA6, HSPA1A, HSPB5, HMOX1, HSPA1L e DNAJA1. As concentrações máximas dos genes que codificam as proteínas *heat shock* foram atingidas 3 horas após a exposição, levando a um aumento da síntese de proteínas como HSP70 e HO-1. O HSPA6 é um gene que não é transcrito constitutivamente, mas apenas em condições de stress celular extremo, levando há síntese de HSP70, que neste caso aumentou 250 vezes após estímulo com o químico. [2]

INIBIÇÃO DA CAPACIDADE DE DESUBIQUITINAÇÃO

O sistema ubiquitina-proteossoma está envolvido em várias atividades celulares críticas, sendo uma delas a regulação e degradação de proteínas intracelulares defeituosas ou com uma configuração atípica.

Este sistema pode marcar para degradação proteinas não disfuncionais. Nesta situação, a desubiquitinação é fulcral para a hidrólise da ligação entre a ubiquitina e os seus alvos, regenerando os monómeros de ubiquitina e impedindo a degradação proteossomal de proteínas normais que tinham sido marcadas "erradamente" para a degradação.

Para além disto, este sistema ubiquitina-proteossoma tem também um papel importante no equilíbrio homeostático da autofagia celular.

Num estudo, aquando da exposição ao piritionato de zinco, foi notado um bloqueio da atividade de desubiquitinação do proteossoma, o que leva não só a uma rápida acumulação de conjugados proteína-ubiquitina, mas também da proteína GFPu, com posterior ativação da PARP por clivagem. Ainda não é conhecido o mecanismo de ação responsável por este bloqueio, mas comprovou-se que o piritionato de zinco tem capacidade de se ligar aos locais catalíticos de USP14 e UCHL5, impedindo a atividade de desubiquitinase do proteossoma. No entanto, é importante referir que a atividade proteolítica do proteossoma não é afetada pela presença deste químico. [3]

INIBIÇÃO DA PROLIFERAÇÃO E INDUÇÃO DE MORTE CELULAR INDEPENDENTE DE CASPASES

Mesmo para concentrações de piritionato de zinco inferiores às necessárias para a indução dos genes das proteínas *heat shock*, foram observados efeitos antiproliferativos nos melanócitos, sem se observar a indução da morte celular, nem da perda da viabilidade celular. [2]

Nesse mesmo estudo, para concentrações superiores, foram detetadas alterações morfológicas nas células consistentes com a indução de morte celular, incluindo o arredondamento das células e destacamento das mesmas. Foi feita a análise de citometria de fluxo com células coradas com anexina V (AV) e iodeto de propídio (PI), para diferenciar se a morte era apoptótica (AV+) ou necrótica (PI+). Os resultados revelaram que a maioria das células eram duplamente positivas, indicando que estavam numa apoptose tardia e/ou necrose. Foi ainda testado o envolvimento das caspases na morte celular, mas a perda de viabilidade celular ocorria quer em células normais, quer em células que tinham sido expostas previamente a um inibidor de caspases, revelando que o mecanismo de morte celular é independente da atividades das caspases. [2,4]

RÁPIDA DEPLEÇÃO DO ATP CELULAR, VIA PARP E OUTROS PROBLEMAS MITOCONDRIAIS

A depleção do ATP celular está associada a disfunção no metabolismo celular e crise energética, o que leva a alterações morfológicas consistentes com a morte necrótica. Num estudo com concentrações submicromolares de piritionato de zinco, foi detetada uma depleção dos níveis celulares de ATP após 1 hora da exposição, e níveis inferiores a 50% após 6 horas. Estas alterações ocorrem sem perda da viabilidade celular e sem alterações na integridade celular. [2]

No entanto, para concentrações superiores, após 30 minutos de tratamento é detetada uma quebra de cerca de 20%, passada 1 hora esta é de 60% e ao fim de 15 horas é de aproximadamente 98%, e esta depleção dos níveis celulares de ATP é paralela à perda de viabilidade celular [4].

Por outro lado, os níveis celulares de glutationa não sofreram alterações com a exposição ao piritionato de zinco, demonstrando que o stress oxidativo não é um dos mecanismos envolvidos na indução da citotoxicidade e da crise energética. [2]

Foi proposto que o mecanismo que levava à depleção de ATP celular, aquando da exposição ao piritionato de zinco, ocorresse via PARP. Este envolvimento foi comprovado expondo previamente a célula a 3-ABA (um inibidor da PARP) e fazendo o *knock-out* do seu gene. [2]

Para além disto, em concentrações elevadas de piritionato de zinco (como as que potencialmente podem ocorrer pela deposição epitelial), o aumento da concentração intracelular do ião zinco, leva a uma ativação das cinases ERK [3,4] e de AMPK [4], com geração de espécies reativas de oxigénio. A fosforilação de AMPK é sensível ao aumento do rácio AMP/ATP, sendo a depleção de ATP um ponto limitante para a diferenciação da via ativada. A ativação da via ERK é dependente da concentração de piritionato de zinco, e resulta numa ativação rápida e prolongada da via ERK e num aumento da fosforilação de AKT e PKC, levando a um aumento do crescimento e impedimento da morte celular. [4] Há também a inibição da expressão de NF-kB e dos seus genes alvo, a ativação da p53 e dos seus genes dependentes como PUMA e BAX, que estão associados à perda de potencial da membrana mitocondrial. [3]

Por outro lado, a inibição do proteossoma (que só acontece para concentrações elevadas de piritionato de zinco), pode causar stress para o retículo endoplasmático, levando à perda da capacidade de armazenar Ca^{2+}. A inibição do seu armazenamento leva a que seja acumulado no citoplasma, contactando com todos os organelos celulares. Ao contactar com a mitocôndria, vai levar à permeabilização da sua membrana externa através da abertura do poro de permeabilidade transitória mitocondrial, permitindo a libertação de citocromo C e fator indutor da apoptose (AIF), que se encontravam no interior deste organelo. Estes dois fatores levam à ativação das caspases que promovem a fragmentação de DNA e a morte celular por apotose. [3,4]

RÁPIDO IMPEDIMENTO DA INTEGRIDADE GENÓMICA NOS QUERATINÓCITOS

Concluiu-se através do ensaio de cometa, que a exposição a concentrações submicromolares de piritionato de zinco leva a um impedimento significativo da integridade genómica dos genes das proteínas *heat shock*, após apenas 1 hora da exposição, com a formação de cometas nucleares que eram 3 vezes maiores que os do controlo. No entanto, as células em que isto era detetado não tinham comprometimento da viabilidade celular. Isto sugere que o dano inicial de DNA não resulta da perda geral de integridade celular, mas da crise energética com depleção de ATP mediada pela PARP e consequentemente do impedimento da integridade celular. Assim sendo, há uma conexão mecanística entre o stress genotóxico, a ativação de PARP e a depleção energética que ainda não foi descoberto. [2]

CONCLUSÃO

Com este trabalho depreendi que, atualmente não se conseguiu estabelecer um limite entre as concentrações citotóxicas de piritionato de zinco e as que têm efeito benéfico para a saúde humana, como tal aplicou-se o princípio da precaução e retirou-se do mercado todos os compostos de dermocosmética que continham o piritionato de zinco na sua composição.

Por outro lado, a descrição do mecanismo de toxicidade é extremamente complexo, especialmente quanto à carcinogenicidade ou mutagenicidade, já que estes raramente envolvem apenas um mecanismo. Este costuma passar por um conjunto de diferentes vias e de pequenas modificações que levam a alterações sustentadas no metabolismo e morfologia da célula. Sendo que no caso do piritionato de zinco ocorre um aumento da expressão das proteínas *heat shock*, da inibição da capacidade de desubiquitinação, da inibição da proliferação e indução da

morte celular, da rápida depleção de ATP celular e do impedimento da integridade genómica. Estes mecanismos levam a alterações nas vias de sinalização, estabilidade genómica e ativação da morte celular. É também de reforçar que a capacidade de deposição epitelial e retenção lipofílica de quelatos metálicos de piritionato de zinco, bem como a penetração percutânea podem ter implicações adicionais que ainda não foram descobertas.
Destaca-se ainda que, esta alteração da classificação do composto pode abrir novas portas para a sua aplicação no futuro, já havendo equipas a estudar a sua aplicabilidade como quimioterápico, sendo um excelente exemplo de reapropriação de um composto químico.

ATIVIDADE 2: SUPLEMENTAÇÃO DE MAGNÉSIO PARA A PROFILAXIA DAS ENXAQUECAS

É muito comum aparecerem utentes a pedir medicação para enxaquecas, quando estão em momentos de crise. Frequentemente constatamos que estes clientes não têm hábitos de prevenção ou redução da intensidade das suas crises, atuando apenas nos momentos sintomáticos.
Uma das novas terapias que apareceu no mercado é o uso dos suplementos de magnésio para a profilaxia das enxaquecas, sendo que alguns clientes vêm à farmácia pedir informação em específico sobre esta questão.

MAGNÉSIO NO CORPO HUMANO

O magnésio é o quarto catião mais abundante no corpo humano e está envolvido em várias funções importantes desde ser coativador de enzimas, a participar na fosforilação oxidativa, na síntese de DNA e proteínas, na excitabilidade neuromuscular e na secreção das hormonas da paratiróide. [5]
Apenas 1% do total de magnésio do corpo está no sangue, os restantes 99% estão armazenados, dos quais 40% em reservatórios intracelulares nos tecidos moles e músculos, e os restantes 60% estão na superfície dos ossos, sobre a forma de cristais de hidroxiapatite.
O corpo humano não têm capacidade de sintetizar o magnésio, sendo os alimentos uma das suas fontes. A sua absorção é predominantemente efetuada no intestino delgado e uma pequena parte no cólon. A absorção ocorre por dois mecanismos distintos: transporte paracelular passivo (que absorve a maioria da quantidade de magnésio) ou por transporte ativo transcelular (que faz o ajuste mais refinado da homeostasia do ião). 80% do ião em circulação é filtrado no glomérulo e deste filtrado mais de 95% é reabsorvido, podendo esta quantidade variar caso haja excesso ou défice do ião no corpo, de forma a garantir a sua homeostasia. [5]
A deficiência em magnésio pode ter várias origens desde a ingestão inadequada, a perdas gastrointestinais e/ou renais, ou a redistribuição do ião em circulação para os depósitos intracelulares. [5,6] Na maioria dos casos as deficiências em magnésio são detetadas pelo doseamento do magnésio sérico. Devido à capacidade que os tecidos moles, músculos e em especial os ossos têm de servir como *buffer*, quando a deficiência é detetada nas análises sanguíneas, esta muitas vezes já está num estado mais avançado. Alguns testes podem ser feitos para detetar a deficiência de magnésio precocemente, como o doseamento do magnésio ionizado nos eritrócitos, mas estes testes ainda não estão disponíveis para se realizarem em escala. [5,7]
Nos pacientes que sofrem de enxaquecas foram detetados baixos níveis de magnésio no soro, fluído cerebrospinal e nas regiões ictal e interictal do cérebro. Os pacientes com enxaqueca e pacientes com cefaleia de tensão tinham, também, níveis de magnésio significativamente mais baixos no plasma e na saliva.
Alguns estudos mostram que durante uma enxaqueca, há uma disrupção da barreira hemato-encefálica, levando a que esta seja mais permeável. Esta permeabilidade parece estar associada ao défice de magnésio, já que este funciona como um antagonista do cálcio na actina do citoesqueleto celular, remodelando a formação de *gap junctions* e alterando o movimento paracelular através das junções apertadas entre as células da barreira hemato-encefálica. [5]

ENXAQUECAS E A SUA FISIOPATOLOGIA

Segundo a classificação internacional de cefaleias (ICHD) as cefaleias podem ser divididas em dois grandes grupos: as de origem primária ou as secundárias a outra patologia. Cerca de 90% das cefaleias são de origem primária, nomeadamente as enxaquecas, cefaleia de tensão e cefaleia de “cluster”, [5] estas podem ser acompanhadas de náusea ou fotofobia e fonofobia, que podem ser exacerbadas com a rotina física diária.

A enxaqueca tem uma prevalência nos Estados Unidos de 18% nas mulheres e de 6% nos homens, enquanto que na Europa esta é de 17.6% nas mulheres e de 8% nos homens. Em 51% dos casos as crises levam a uma redução da produtividade laboral ou escolar. [6]

Se a enxaqueca não for tratada pode durar entre 4 a 72 horas, sendo que durante ou antes da mesma pode ainda ocorrer a aura, que é caracterizada por uma alteração visual, na fala, sensitiva e mesmo motora. Após a crise de enxaqueca é comum os doentes apresentarem fadiga generalizada, confusão e fraqueza que pode durar horas ou até 1 dia. [6]

Há uma teoria de que os pacientes com enxaqueca têm um cérebro geneticamente hiperexcitável, em que os estímulos externos e internos levam à ativação de vias que desencadeiam a enxaqueca. [6,7] Já foram identificados pelo menos 19 genes diferentes que desempenham um papel chave no desencadear da enxaqueca e na propagação da mesma.

Cerca de 12 horas antes do início da enxaqueca há o aparecimento dos sinais prodrómicos que são geralmente a fadiga, problemas na fala e na leitura e aumento da sensibilidade sensorial. Apesar de ainda não se saber definitivamente qual é a patogénese da enxaqueca, sabe-se que há uma disfunção mitocondrial generalizada.

No início da instalação da enxaqueca há uma lenta estimulação dos neurónios e da células da glia, bem como hiperemia (aumento do fluxo sanguíneo para o local), que permite a propagação da ativação para outras zonas do córtex. Há produção de uma inflamação neurogénica, dilatação dos vasos e extravasamento de proteínas pela ação combinada de neuroquinina A, substância P, óxido nítrico e do péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), que são também levados para o córtex e tálamo através da circulação sanguínea, produzindo a sensação de dor característica da enxaqueca. Verifica-se ainda que durante as crises os níveis de glutamato estão elevados quer no cérebro, quer na circulação periférica, e que há uma diminuição dos níveis de seratonina, levando à libertação de neuropéptidos pelo nervo trigémio, que são transferidos para as meninges levando a mais dor. [6]

Como há disfunção mitocondial, temos distúrbios nos processos de fosforilação oxidativa e há uma inibição da produção de ATP. Com a depleção de ATP há o impedimento da manutenção da diferença de potencial da membrana neuronal, por influxo dos iões de cálcio, levando a uma despolarização da membrana celular e uma depressão cortical excessiva . O excesso de cálcio intraneuronal é também tóxico para a célula, podendo levar à morte da mesma. [7]

O processo de sensibilização é outro mecanismo que causa as diferenças entre os diferentes tipos de enxaquecas. A sensibilização periférica é essencial para a qualidade pulsátil da enxaqueca e no aumento dos sintomas pela atividade física. A sensibilização central é a última fase das crises de enxaqueca, que leva à ativação e sensibilização dos neurónios trigemio-vasculares e da conexão destes com estruturas subcorticais e do tronco cerebral. Esta ocorre devido à hiperatividade dos sistemas sensoriais centrais e à disfunção dos sistemas de modulação e de inibição. Há a ativação do núcleo salivatório e da amígdala, sendo o primeiro mais envolvido na fase inicial não dolorosa da enxaqueca e o segundo preponderante para a modulação da dor pelo sistema neurolímbico, [6] modulando a transmissão da depressão cortical alastrante (CSD). [6,7]

Assim, pela ativação da vasodilatação das meninges, inflamação neurogénica e sensibilização central vai haver a perceção da dor típica da enxaqueca. [6]

MECANISMO DE AÇÃO DO MAGNÉSIO NA ENXAQUECA

A deficiência em magnésio está associada à CSD, que parece ser o mecanismo de ação mais consensual para explicar a aura associada às enxaquecas. Esta deficiência também está associada a alterações na libertação de neurotransmissores, na atividade das plaquetas e na vasoconstrição. [5]

A falta de magnésio leva à libertação da substância P, que atua como um neuromodulador, atuando nos neurónios sensitivos, levando à sensação de dor. [5,8] Por outro lado, leva ao aumento do CGRP circulante, que está envolvido na patogénese da enxaqueca pela sua capacidade de vasodilatação cerebral e produção de um estímulo nocicetivo. [5] Há também um aumento da atividade glutamatérgica, promovendo uma excitotoxicidade e consequentemente stress oxidativo. [7] Os níveis de glutamato estão elevados durante as crises, aumentando a sua interação com os recetores NMDA. [6] ; e o mágnésio tem uma influência direta nesses mesmos recetores, por ser antagonista dos canais de cálcio associados a estes. [7] Os neurónios glutamatérgicos têm um papel importante desde a transmissão da dor dentro do sistema nervoso, à regulação do fluxo sanguíneo, e na génese e progressão da CSD.

É ainda de referir que a presença de magnésio promove a vasodilatação, porque inibe os canais de potássio sensíveis ao cálcio (que se encontram nas células dos músculos lisos), por promover a produção de óxido nítrico (que é um potente vasodilatador) e diminuir a libertação de seratonina das plaquetas (um potente vasoconstritor). [5] Com a diminuição do magnésio em circulação, há uma alteração do rácio entre o cálcio ionizado e o magnésio, que potencia a vasoconstrição associada à seratonina dado que, aumenta a afinidade dos recetores para a seratonina que se encontram nos músculos dos vasos cerebrais. [5,6]
No caso da hipomagnesiémia há também uma diminuição do potencial de ativação da perceção da dor pelos centros nocicetivos da espinal medula, que estão diretamente relacionados com os sintomas da enxaqueca. [7]
É importante notar que a toma excessiva de magnésio pode ter alguns efeitos adversos como diarreia e efeitos gástricos, mas que na maioria dos estudos efetuados eram ligeiros, [5] hipotensão transitória e náusea. [6]

DADOS DE EFICÁCIA CLÍNICA DO MAGNÉSIO NO PREVENÇÃO DA ENXAQUECA

Vários estudos feitos revelam a eficácia do magnésio na prevenção e melhoria dos sintomas, quando tomado profilaticamente. Um tratamento profilático adequado, em casos graves de enxaqueca, pode reduzir a recorrência de ataques de enxaqueca em pelo menos 50%. É também um suplemento de uso seguro em crianças e grávidas. [6]
A sociedade italiana para a cefaleia é a única que indica nas suas guidelines a utilização de magnésio (na forma de pidolato de magnésio). Estudos efetuados mostram que a absorção intestinal de sais de magnésio orgânicos é 13% superior à dos inorgânicos, e o pidolato é o que tem maior biodisponibilidade. Para além disto, o pidolato de magnésio tem uma boa penetração intracelular nos linfócitos e células polimorfonucleadas, e na barreira hemato-encefálica, bem como menor capacidade de se depositar no osso, ficando maior quantidade de magnésio disponível no sangue para atuar noutros tecidos. O pidolato de magnésio tem ainda a maior capacidade de diminuir a permeabilidade da barreira hemato-encefalica. [5]

Tabela 3 - Compilação dos resultados de estudos feitos para a suplementação de magnésio em casos de enxaqueca

Estudo	Resultados
81 adultos com enxaqueca, tomaram 600mg de dicitrato de magnésio, todos os dias de manhã [5]	Redução da frequência dos ataques: 41.6% grupo de estudo vs 15.8% placebo
118 crianças (3-17 anos) 9mg/kg de óxido de magnésio oral [5]	Redução significativa das enxaquecas
600 mg de citrato de magnésio oral diariamente [5]	Frequência , severidade e amplitude P1 diminuiram bastante no grupo que teve tratamento com magnésio
500 mg de óxido de magnésio vs 800mg de valproato de sódio [5]	Valores semelhantes de frequência e duração média dos ataques, o que indica que é tão eficiente na profilaxia da enxaqueca como o valproato de sódio
Sociedade italiana da cefaleia [5]	Menciona a suplementação com pidolato de magnésio para a enxaqueca menstrual e pré-menstrual
Valproato vs (Valproato + Magnésio) vs Magnésio [8]	Efeito na profilaxia da enxaqueca: Valproato + Magnésio > valproato >> Magnésio

Foi feito um estudo comparativo, em contexto hospitalar para o tratamento das enxaquecas, entre uma infusão durante 20 minutos de sulfato de magnésio 40 mg/ml, 0,2 mg/ml de proclorperazina e 0,2 mg/ml de metoclopramida. Ao final de 30 minutos a perceção pela escala de dor era equivalente entre todos os grupos, sendo o magnésio tão eficaz como as outras terapias usadas no controlo rápido da dor. No entanto, o seu efeito era de menor duração, sendo necessário usar analgesia em mais pacientes do grupo do magnésio após os 30 minutos. O que se pode concluir com este estudo é que o uso de magnésio IV para o tratamento agudo da dor em contexto hospitalar não é inferior às outras terapêuticas já usadas. Tem como vantagem um início de ação rápido, e como grande desvantagem a duração do seu efeito. Portanto, a sua utilização seria potencialmente benéfica como coadjuvante na terapia ou como alternativa quando outros fármacos não estão disponíveis ou não são apropriados para o contexto de certos doentes. [9]

CONCLUSÃO

O uso de sais de magnésio para a profilaxia da enxaqueca tem o potencial de diminuir a recorrência dos ataques, reduzir a sua intensidade e duração média, mas também de diminuir a debilidade do paciente e aumentar a sua qualidade de vida. Para além disto, conseguimos diminuir o uso de anti-inflamatórios não esteróides e outros tipos de medicamentos que são usados para diminuir a dor e tratar as crises. Tem também como vantagens ter poucos efeitos adversos e custo relativamente baixo.

No entanto, é necessário estudar melhor as diferentes formulações e dosagens para se poder aconselhar com maior confiança o utente e sensibilizar os outros profissionais de saúde para o seu uso. Segundo os estudos feitos as formulações de pidolato, citrato e óxido de magnésio em doses que variam entre os 350 e os 600 mg têm tido bons resultados na profilaxia das enxaquecas.

ATIVIDADE 3: USO DE PROBIÓTICOS PARA A ANSIEDADE E DEPRESSÃO ASSOCIADAS AOS EXAMES DE AVALIAÇÃO ESCOLAR

Durante o estágio vários jovens se deslocaram à farmácia, queixando-se de ansiedade e falta de motivação durante a época de exames, questionando se haveria alguma solução para estas manifestações. Alguns apresentavam medicação para o tratamento da ansiedade e da depressão, mas a maioria pedia a opinião do farmacêutico sobre uma possível solução.

A ansiedade associada aos exames é um sintoma psicológico que é a combinação do medo de falhar, antecipação associada a muito negativismo, catastrofização da situação e preocupação extrema antes e durante o teste; e tem um impacto muito negativo na vida do estudante não só em termos académicos, mas também sociais, emocionais e comportamentais. É uma manifestação bastante comum, sendo que entre os estudantes universitários a prevalência é entre 20-40%. [10]

Devido ao crescente movimento e descobertas sobre a importância e relevância da microbiota intestinal na saúde geral do ser humano e em especial do eixo micorbiota-intestino-cérebro, questionei-me sobre a existência de evidências e aplicabilidade do uso de probióticos para o tratamento ou atenuação da ansiedade e depressão associadas aos exames de avaliação escolar.

EIXO MICROBIOTA-INTESTINO-CÉREBRO (MGBA)

A proposta do uso de probióticos para o tratamento da ansiedade e depressão só é possível após o estabelecimento do eixo microbiota-intestino-cérebro (MGBA), que tenta explicar a influência de uma microbiota saudável não só na nutrição, na imunidade, na fisiologia do hospedeiro, mas também no desenvolvimento do cérebro, na modelação do comportamento e em alguns distúrbios cerebrais, nomeadamente os associados ao stress. [10] O grande interesse desta terapia é diminuir o uso de fármacos com potenciais efeitos aditivos e com efeitos secundários cognitivos, no tratamento de um problema transitório, que vai durar apenas enquanto o aluno está na época de exames. [11]

A comunicação no MGBA ainda está em investigação, mas parece envolver uma parte neuronal com a participação do nervo vago e do sistema nervoso entérico, e com o metabolismo de neurotransmissores; e uma parte endócrina, já que a resposta ao cortisol é alterada com a toma de vários probióticos. Para além disto, a microbiota intestinal influencia a resposta ao stress pelo eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal (HPA), e regula também a resposta imune, através de citoquinas. É também de referir que a microbiota tem capacidade de passar para a corrente sanguínea produtos do seu metabolismo, como ácidos gordos de cadeia curta, péptidos intestinais, e metabólitos que vêm do metabolismo do triptofano. No contexto de doenças psiquiátricas, todas estas vias encontram-se geralmente alteradas. [12]

A microbiota intestinal é um alvo modificável, com potencial para sofrer modificações epigenéticas (que são mudanças no fenótipo que não foram causada por alterações na sequência de DNA e que se prepetuam nas divisões celulares), e que podem ser usadas para tratar ou amenizar sintomas de doenças psiquiátricas. Algumas formas de modificação são os probióticos (bactérias vivas), antibióticos, prebióticos (nutrientes para a microbiota existente), simbióticos (prebióticos e probióticos juntos), posbióticos (produtos da fermentação bacteriana) e transplante da microbiota fecal. [12]

Existem estudos que comprovam a capacidade dos probióticos de reduzirem o desconforto abdominal, de aliviar a obstipação e de melhorar a imunidade. O mecanismo de ação proposto para estes efeitos é uma combinação da capacidade de manutenção do equilíbrio entre a resposta anti e proinflamatória do intestino e de impedir a colonização de bactérias patogénicas no intestino. [10] Níveis elevados de stress estão intimamente ligados com a ansiedade e a depressão; e em pacientes que sofram distúrbios funcionais do intestino as taxas de ansiedade e depressão são desproporcionalmente elevadas. [12] Já foi comprovado que em doentes com síndorme do intestino irritável (IBS) o uso de probióticos reduz os sintomas depressivos e melhora a qualidade de vida dos utentes. Também já está a ser estudada a sua aplicação em doenças neurológicas como Alzheimer, Parkinson, depressão major e ansiedade, tendo tido resultados muito promissores; estes achados levam a que se pense que o seu uso em condições menos graves, como na ansiedade e depressão associadas a exames, possa ter um efeito mais notório de uma forma mais rápida. [10,12]

PSICOBIÓTICOS: MECANISMO DE AÇÃO E DADOS CLÍNICOS

Os termos "disbiose" e "microbioma intestinal saudável" permanecem controversos, porque, apesar de ser verdade que em certas patologias há uma microbiota alterada e semelhantes entre os pacientes que sofrem da mesma, o microbioma é único de cada pessoa e dotado de uma grande variabilidade interpessoal não só em termos de composição, mas também em termos de abundância relativa. Pacientes com depressão mostram diferenças significativas na composição da microbiota intestinal em comparação com aqueles sem depressão, no entanto não há uma composição definitiva para esta disbiose, dependendo muito de paciente para paciente.

Psicobióticos são probióticos que causam alterações no humor, na ansiedade e na função cognitiva. Os probióticos mais usados são os *Lactobacillus* e as *Bifidobacteria*, sendo que também é comum o uso de leveduras como *Saccharomyces* spp; estes contribuem para o ambiente intestinal equilibrado por suprimirem patogénios. A microbiota do hospedeiro, deve ser diversificada, e algumas espécies comensais, se se tornarem dominantes podem ser patogénicas.

Uma das hipóteses para a relação entre o microbioma e os distúrbios psiquiátricos é a teoria inflamatória, esta diz que inflamação de baixo grau crónica é uma das características mais importantes para originar estas patologias. Os ácidos gordos de cadeia curta são importantes porque afetam a integridade da barreira intestinal, são também absorvidos atuando no sistema nervoso central com alteração da expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Quando temos uma diminuição destes ácidos gordos, tal como acontece na depressão, há uma diminuição da integridade da barreira intestinal, aumentando a translocação de bactérias e de antigénios bacterianos, levando a uma inflamação crónica de baixo grau. Para manutenção da hoemostasia, o nervo vago está constantemente a enviar estímulo ao sistema nervoso central, por resposta a estímulos ambientais. A produção de citoquininas na periferia ativa o reflexo anti-inflamatório vagal que leva à produção de acetilcolina que previne o dano nos tecidos pela excessiva libertação de citoquininas. Investigações recentes revelaram que não só a microbiota da pessoas com depressão e ansiedade está alterada, mas também o tónus vagal. [12]

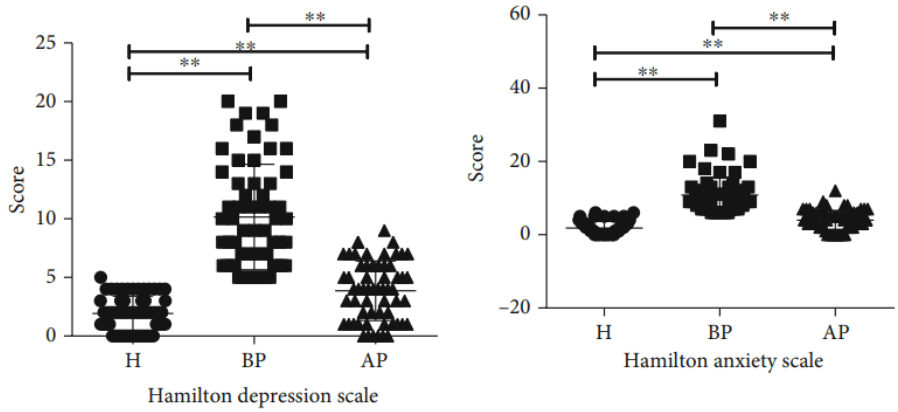


Figura 1 - Valores da ansiedade e depressão para indivíduos saudáveis (H), indivídos com ansiedade e depressão pré-exames antes da toma do probiótico (BP) e indivídos com ansiedade e depressão pré-exames depois da toma do probiótico, durante 30 dias (AP). [10]

Na figura acima, podemos avaliar a capacidade dos probióticos na melhoria do estado mental dos estudantes. A avaliação dos sintoma de depressão foi feita com base na escala de avaliação da depressão de Hamilton de 17

itens (HAMD-17), que classifica a severidade de diferentes sintomas numa escala que vai de 0 a mais de 23 (no caso de depressão major). No caso da ansiedade a sua avaliação foi feita com base na versão chinesa da escala de ansiedade de Hamilton de 14 itens (HAMA-14), que classifica a severidade dos sintomas de ansiedade de 0 a mais de 22 (no caso de ansidade severa). Com a toma do probiótico a depressão passa de um valor médio de 10,15 para 3,87 e a ansiedade passa de 10,85 para 3,85, sendo que para um indivíduo saudável os valores médios de ambas foram próximos de 1,95.

O uso de probióticos não altera os filos dominantes das bactérias colonizadoras do intestino, sendo estes *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* e *Proteobacteria*. Quanto ao género das bactérias presentes, a abundância relativa de *Fusobacterium* e *Clostridium* está aumentada nos índivíduos do grupo BP em relação à população saudável, 0,00008 H vs 0,01443 BP e 0,021 H vs 0,034 BP respetivamente, há ainda uma redução da abundância relativa de *Prevotella* e *Streptococcus*, passando de 0,0217 H para 0,0129 BP. Quando é administrado o probiótico passamos de 0,01443 BP de *Fusobacterium* para 0,0001 AP, de 0,034 BP de *Clostridium* para 0,023 AP, de 0,0129 BP de *Streptococcus* para 0,0283 AP e a *Akkermansia* passa de 0,0076 BP para 0,0219 AP. O *Fusobacterium* e *Clostridium* são patogénios, cuja colonização e proliferação está associada à deterioração de doentes com patologias como Alzheimer e Parkinson, enquanto que probióticos como *Streptococcus* e *Akkermansia* têm estudos feitos na sua possibilidade de ajudarem em condições como IBS, diabetes, obesidade, infeções e inflamação. [10]

No que conta à depressão houve uma melhoria mais acentuada nos grupos tratados com probióticos do que nos placebo e que esta melhoria foi mais significativa quando a toma de probióticos durou mais de um mês. O mesmo aconteceu com os estudos da ansiedade, mas nestes a duração do tratamento não teve um impacto tão grande. Os efeitos de estudos que usaram probióticos só com *Lactobacillus* spp. foram inferiores aos que tinham combinação com outros géneros, especialmente na depressão, sendo que para a ansiedade este efeito era menos notório. [11]

No tratamento da depressão major, o uso de probióticos em 20 doentes com esta patologia, durante 8 semanas, esteve associado a uma redução significativa nos resultados usando o inventário de depressão de Beck (BDI, que é uma outra escala de medição da sintomas da depressão), quando comparados com o grupo placebo. No entanto, não foram feitas conclusões quanto às combinações ótimas de espécies bacterianas, nem em relação à duração do tratamento. Quanto à ansiedade estudos feitos demonstram que apenas a ansiedade de estado é melhorada com a toma de probióticos, mas a ansiedade constitutiva não sofre alterações. [12]

No entanto, suplementos apenas com a levedura *Saccharomyces boulardii* não revelaram qualquer tipo de diferença na melhoria do stress e ansiedade em estudantes em época de exame, após a toma de 30 dias, quando comparado com o placebo. [13]

CONCLUSÃO

Com este trabalho, podemos ver como a área da suplementação com probióticos pode ser uma excelente alternativa à prescrição de ansiolíticos e antidepressivos para o tratamento da ansiedade e depressão associadas à época de exames escolares. Sendo a justificação a normalização da disbiose intestinal encontrada nesta população impedindo a colonização por espécies patogénicas, mas também capacidade que a microbiota tem de passar para a corrente sanguínea produtos do seu metabolismo que vão atuar quer na parte neuronal, quer na parte endócrina do eixo MGBA.

Pelas evidências atuais é ainda necessário realizar mais estudos para avaliar se o efeito do probiótico na flora gastrointestinal é transitório ou permanente após a cessação do tratamento. Para além disto, como a microbiota é única e com diferenças interpessoais pode haver diferenças no efeito das probióticos entre diferentes pacientes, sendo necessário estudar as condições de toma, tipo probiótico e duração do tratamento para se fazerem recomendações mais informadas.

Adicionalmente, ao balcão, é importante promover hábitos saudáveis como exercício físico, nutrição adequada e saudável, melhoria da qualidade de sono com a aquisição de hábitos de higiene do sono e de descanso produtivo.

SECÇÃO B: FARMÁCIA HOSPITALAR

CONTEXTO

O Hospital CUF Porto, localiza-se na Estrada da Circunvalação nº14241, 4100-180, Porto. O horário de funcionamento da farmácia é das 8h00 às 20h00 de segunda a sábado. A equipa é composta por 14 elementos, dos quais 8 são farmacêuticos, sendo a diretora técnica a Dra Ana Plácido.
O meu estágio decorreu entre o dia 2 de maio e o dia 30 de julho de 2022.

CRONOGRAMA

Tabela 4 – Cronograma das atividades

Atividade	Data
Formação APFH (Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares): Caso prático Metotrexato – online, com duração de 30 minutos	10/05
Farmácia clínica	02/05-20/05
Reunião UCIP – presencial com duração média de 20 minutos	03/05
Reunião internamento geral – presencial com duração média de 30 minutos	04/05
Reunião UCIP – presencial com duração média de 20 minutos	05/05
Preparação e distribuição da unidose	05/05
Reunião UCIP – presencial com duração média de 20 minutos	06/05
Reunião UCIP – presencial com duração média de 20 minutos	10/05
Reunião internamento geral – presencial com duração média de 30 minutos	10/05
Reunião UCIP – presencial com duração média de 20 minutos	11/05
Reunião UCIP – presencial com duração média de 20 minutos	12/05
Reunião UCIP – presencial com duração média de 20 minutos	13/05
Manipulado de suspensão oral de Nistatina	13/05
Reunião internamento geral – presencial com duração média de 30 minutos	16/05
Reunião UCIP – presencial com duração média de 20 minutos	18/05
Reunião UCIP – presencial com duração média de 20 minutos	19/05
Reunião UCIP – presencial com duração média de 20 minutos	20/05
Logística	23/05-10/06
Inventário interno psicotrópicos	26/05
Inventário interno psicotrópicos	02/06
Inventário interno psicotrópicos	09/06
Oncologia	13/06-30/06
Manipulado suspensão oral de Nistatina	15/06
Manipulado suspensão oral de Nistatina	22/06

Iniciei este estágio pela farmácia clínica, na qual preparei as unidoses, verifiquei as alergias diariamente de todos os pacientes que eram admitidos, participei nas reuniões de serviço multidisciplinares, nomeadamente a dos cuidados intensivos polivalentes (UCIP) e as do internamento da medicina interna. Nesta rotação também fiz a reconciliação terapêutica.
Na rotação da logística também participei na unidose, na requisição e distribuição de psicotrópicos, hemoderivados e misoprostol.
Na rotação de oncologia realizei a separação da medicação e a validação dos procedimentos de preparação de quimioterápicos. Durante o meu estágio também foram preparados 3 medicamentos para ensaios clínicos, na área da oncologia.
Na primeira rotação também assisti à preparação do manipulado de suspensão oral de nistatina, e quando passei para a rotação de oncologia já o preparei de forma independente, com a devida monitorização e confirmação quando este era prescrito aos doentes oncológicos.

ATIVIDADE 4: TABELA PARA O CARRO DE EMERGÊNCIA DA PEDIATRIA

No contexto do estágio em farmácia hospitalar foi-me proposto fazer uma tabela para o carro de emergência da pediatria, pela grande variabilidade de pesos, maturidades fisiológicas e usos concretos no contexto pediátrico dos fármacos presentes. O objetivo final era criar uma tabela de rápida consulta que tivesse a informação sobre o uso

clínico do fármaco, via de administração, intervalos de dose e volume, diluição, ritmo, doses máximas e alguma observação relevante. Esta tabela não ficou totalmente concluída, estando neste momento em fase de aprovação; neste relatório esta tabela é presente no Anexo I. [14,15,16,17]

ATIVIDADE 5: INFORMAÇÃO PARA A COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA, SOBRE A PROPOSTA DE INTRODUÇÃO DE UM NOVO FÁRMACO NO HOSPITAL

Durante o estágio foi-me pedido para fazer uma avaliação sobre a proposta de introdução de um novo medicamento no hospital, pelo departamento de nefrologia. Para fazer esta avaliação consultei o RCM do medicamento e dois artigos que foram fornecidos pelo médico que propôs esta introdução.

O medicamento em questão é o Everenzo® comprimido revestido por película, cujo princípio ativo é o roxadustate, tendo como indicação o tratamento de pacientes adultos com anemia sintomática, que esteja associada a doença renal crónica, como alternativa à darbepoetina. As suas classificações são: 4.2 - Fatores estimulantes da hematopoiese e a classificação ATC: B03XA05. [18,19]

MECANISMO DE AÇÃO

Nos doentes com doença renal crónica as causas mais comuns de anemia podem ser:

1. Deficiência de eritropoietina, por falta da sua síntese a nível renal;
2. Deficiência de ferro funcional.

Os tratamentos mais comuns são as transfusões sanguíneas, suplementação com ferro oral ou intravenoso e uso de agentes sintéticos estimuladores da eritropoiese, como a darbepoetina. [20,21]

ROXADUSTATE

O HIF (fator induzível por hipóxia) é um heterodímero composto por uma subunidade alfa e uma beta, que quando se combinam, juntamente com outros cofatores (ferro ferroso, ascorbato, etc), vão-se ligar a sequência de DNA ou elementos de reposta à hipóxia (HRE), ativando a expressão dos genes eritropoéticos alvo. A subunidade HIF-α é o fator limitante na formação do dímero, já que a HIF-β é de expressão constitutiva, sendo também chamada de ARNT. Dentro das HIF- α temos 3 isoformas, sendo que a HIF-2α é expressa em maior quantidade no rim e no fígado, e por isso é a mais relevante para a situação de hipóxia. Os HIF são alvos de hidroxilação em dois resíduos prolina pela família de enzimas prolil-hidroxilases (PHD), sendo que há 3 isoformas desta enzima; a mais relevante é a PHD3, por ser a que tem maior afinidade para a HIF-2α. Os HIF podem também sofrer hidroxilação no resíduo asparagina do terminal-C, por ação das PHD ou FIH. Estas hidroxilações vão levar à rápida ubiquitinação e degradação proteossomal. [20,21]

Em caso de hipóxia, há inibição das PHD, que têm ação dependente do oxigénio, havendo por isso a dimerização do HIF no núcleo e ativação dos genes eritropoiéticos renais e hepáticos, que estimulam a produção de eritropoietina endógena. Por outro lado, os HIFs levam a um aumento da expressão dos recetores de transferrina, a um aumento da incorporação de ferro pelos pro-eritrócitos (permitindo a formação da hemoglobina) e à promoção da maturação dos eritrócitos, que vão estar cheios de hemoglobina.

No que conta ao metabolismo do ferro, o HIF aumenta a expressão da transferrina e ceruloplasmina (o que aumenta o transporte de ferro para os tecidos), aumenta a absorção gastrointestinal de ferro por aumentar a expressão do citocromo B duodenal (que converte o ferro férrico da dieta na forma de ferro ferroso, passível de ser absorvida no duodeno) e aumenta a expressão de DMT1(transportador dos enterócitos, que permite a captação do ferro do lúmen intestinal); o HIF condiciona uma diminuição da síntese de hepcidina quer por a síntese desta hormona ser dependente da eritropoiese estimulada por eritropoietina, quer por efeito direto do HIF na furina e matriptase-2, que levam a uma supressão da hepcidina (hormona hepática que diminui a absorção de ferro da dieta e bloqueia a libertação das reservas de ferro dos macrófagos e do fígado, por inibição da ferroportina, diminuindo assim a biodisponibilidade das reservas de ferro). [20,21]

O mecanismo de ação do roxadustate na anemia é via inibição das prolil-hidroxilases (PHD-HIF) do fator indutível por hipóxia, levando a uma menor degradação direta do HIF, o que permite a dimerização e atuação ao nível nuclear, com aumento da transcrição dos genes envolvidos na eritropoiese. O efeito final vai ser um aumento da

produção de hemoglobina, aumento da biodisponibilidade do ferro e um aumento da massa dos eritrócitos, combatendo a anemia. [18,19]

DARBEPOETINA-ALFA

A darbepoetina é um análogo sintético da eritropoetina humana. A ação da darbepoetina é mediada pela ligação aos recetores da eritropetina presentes nas células progenitoras do eritrócitos, estimulando assim a eritropoiese. Estruturalmente a darbepoetina têm cinco cadeias de hidratos de carbono, enquanto que a eritropoetina só têm três, permitindo que o fármaco tenha igual capacidade de se ligar aos recetores alvo e que tenha um tempo de semi-vida mais longo. [22]

POSOLOGIA

O roxadustate é um medicamento de toma oral que deve ser feito três vezes por semana, em dias não consecutivos com ou sem alimentos e a sua dose deve ser ajustada individualmente de modo a alcançar e manter os níveis séricos alvo de hemoglobina entre 10 e 12 g/dl. Caso não se atinja um aumento clinicamente significativo neste objetivo terapêutico até às 24 semanas, este tratamento deve ser abandonado e adotar-se um diferente.

O tratamento pode ser iniciado em doentes que não estejam a ser tratados com agentes estimuladores da eritropoiese (ESA) ou em pacientes atualmente tratados com ESA, sendo neste grupo necessário ajustar a dose de roxadustate administrada.

É necessária precaução quando se prescreve este fármaco em casos de compromisso hepático moderado e não é recomendado o seu uso em pacientes com compromisso hepático grave, devido ao seu extenso metabolismo hepático via CYP2C e UGT1A9. Está também contraindicado em casos de hipersensibilidade a amendoins, soja ou à substância ativa ou a qualquer excipiente presente. [18,19]

No caso da darbepoetina a sua administração, na fase de correção da anemia, é de uma injeção subcutânea de 0,45 µg/kg uma vez por semana, podendo ser ajustada caso não se atinjam os objetivos terapêuticos. Quando há a estabilização da hemoglobina altera-se a posologia para uma consistente com a fase de manutenção. Esta pode ser uma injeção subcutânea uma vez semanalmente, quinzenalmente ou mensalmente, dependendo do doente e dos objeticos terapêuticos. [22]

ROXADUSTATE VS DARBEPOETINA

Foram analisados dois estudos o DOLOMITES, no qual os pacientes têm doença renal crónica, mas não estão a fazer diálise e o PYRENEES, em que todos os doentes estão em diálise há mais de 4 meses a quando do início do estudo .

Em ambos os estudos a resposta de produção de hemoglobina não é inferior entre o roxadustate e a darbepoetina, no entanto o primeiro atinge níveis de hemoglobina superiores, durante as primeiras 20 semanas. [23,24]

No que diz respeito à análise de eventos cardiovasculares no estudo DOLOMITES, apesar de haver um ligeiro aumento da frequência da incidência de enfarte agudo do miocárdio (16,7% RDT vs 13,2% DA), da angina pectoris (20,2% RDT vs 16,8% DA), da falência cardíaca crónica (41,1% RDT vs 38,9% DA) e isquemia do miocárdio (11,3% RDT vs 11,4% DA), estas não foram consideradas significativas e a análise de valores de MACE e MACE+ também foram equiparáveis.

No que conta ao perfil de colestrol os valores de LDL são sempre inferiores no roxadustate e estes são atingidos mais rapidamente, em ambos os estudos. No estudo DOLOMITES foi também reportado um ligeiro aumento de HDL para o grupo tratado com roxadustate e para o grupo tratado com darbepoetina; no entanto o racio LDL/HDL sofreu alterações diferentes para os dois grupos, no primeiro há uma ligeira diminuição do racio e no segundo um ligeiro aumento do mesmo. [23] Uma das possíveis explicações para este fenómeno é a ação do *"hypoxia-induced induction of an insulin-induced gene"* que pode estimular a degradação da enzima hidroximetilglutaril coenzima A redutase. [20]

Os dados relativos ao ferro, são semelhantes em ambos os estudos. O Roxadustate melhora a absorção e mobilização das reservas de ferro, aumenta a eritropoiese, mantendo os valores de hemoglobina. Na prática clínica esta manutenção da homeostase do ferro traduz-se numa menor necessidade de uso de ferro intravenoso, quando comparado com a dabapoetina (25,2% RDT vs 56%ESA) e nos casos em que é necessário o uso de ferro, este é dado em doses muito menores (12,0mg RDT vs 44,8mg ESA). Estes dados demonstram uma melhor absorção e

mobilização do ferro, no caso do novo fármaco. [23,24] Para além de todo este perfil, no estudo PYRENES foi também observado uma redução mais rápida dos níveis de ferritina no grupo tratado com o novo fármaco e uma redução da hepcidina, sendo que esta última pode justificar a melhor absorção e mobilização do ferro. [24] A suplementação em ferro apesar de necessária, têm alguns riscos associados, quando em doses muito elevadas ou de forma muito prolongada:

1) é um cofator do crescimento de alguns agentes infecciosos, aumentando o risco de infeção;
2) pode causar toxicidade celular direta;
3) potencia a criação de espécies reativas de oxigénio, como o radical hidroxilo quando o Fe^{2+} é oxidado a Fe^{3+}, que podem induzir stress oxidativo direto nas células e causar dano celular;
4) o uso de ferro intravenoso está ligado a doenças cardiovasculares e é um risco major de mortalidade em doentes com doença renal em estadio terminal, estando associado a um aumento da ferritina sérica, que por sua vez está correlacionada com aumento dos eventos cardiovasculares e mortalidade em geral, mas também por diminuir a força muscular, relacionada com a hemacromatose;
5) potencia também o processo aterosclerótico;
6) tem um impacto negativo nos linfócitos-T induzindo a sua apoptose, e altera o potencial fagocítico dos leucócitos polimorfonucleados;
7) piora também o estado metabólico de doentes diabéticos, por aumentar o stress oxidativo nas células β-pancreáticas e aumentar a resistência à insulina por parte das células. [20]

Em ambos os estudos os efeitos adversos decorrentes do tratamento (TEAE) foram em número semelhante, no entanto, nos pacientes tratados com o novo fármaco os TEAEs que levaram a abandonar o estudo apareceram em maior frequência. [23,24]

Tabela 5 - TEAEs e mortes no estudo PYRENEES [24]

	Roxadustate (%)	ESA (%)
TEAEs totais	86,7	86,0
TEAEs graves	50,7	45,0
TEAEs que levem à descontinuação	8,5	3,8
TEAEs que levem à morte	16,2	13,1
Morte durante o período de segurança emergente	15,5	12,1
Mortes cumulativa: 6 meses	3,3	2,4
Mortes cumulativa: 12 meses	8,3	5,4
Mortes cumulativas: 18 meses	13,1	6,8

A maioria dos TEAs são em proporção semelhante entre os dois grupos [22,23], no entanto, há alguns que ocorrem com mais frequência nos doentes tratados com roxadustare, como a trombose da fístula arteriovenosa (12,1%RDT vs 7,4% ESA) e a náusea (7,0% RDT vs 1,9% ESA); sendo que outros são identificados com maior expressão nos doentes tratados com agentes estimuladores da eritropoiese, tais como a deficiência em ferro (7,2% RDT vs 12,1% ESA) e os espasmos musculares (3,6% RDT vs 7,0% ESA).

No grupo tratado com o roxadustate os efeitos adversos graves decorrentes do tratamento (50,7% RDT vs 45% ESA), os efeitos adversos que levam à descontinuação da terapêutica (8,5% RDT vs 3,8% ESA) e os que levam à morte (16,2% RDT vs 13,1% ESA) são superiores, o que pode levantar algumas preocupações quanto à sua segurança em relações aos ESA. Há também uma maior percentagem de mortes no período de segurança emergente, com este novo fármaco (15,5% RDT vs 12,1%). [24]

Tabela 6 - Dados da progressão geral do estudo, no estudo PYRENEES [24]

	Roxadustate (%)	ESA (%)
Tratamento descontinuado	40	27
Eventos adverso ou morte	18,5	12,6
Descontinuação pelo paciente	12	6,2
Doença pregressiva	5,5	5,9
outros	2,2	1,9
Falta de eficácia	1,7	-
Pacientes que completam o estudo (2 anos)	60	73

No tratamento com roxadustate há também uma maior percentagem de pacientes com tratamento descontinuado (40% RDT vs 27% ESA) e uma maior descontinuação por parte do paciente (12% RDT vs 6,2% ESA), sendo esta última potencialmente devido ao facto de o roxadustate ser de terapêutica oral. Este novo fármaco está também associado a maior percentagem de eventos adversos e de morte (18,5% RDT vs 12,6% ESA) e de falta de eficácia. [24]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O roxadustate tem um mecanismo de ação inovador, tem resultados sempre equiparáveis à darbepoetina, leva a uma melhor gestão das reservas orgânicas de ferro, diminuindo a necessidade da sua suplementação e riscos associados à mesma. Para além disto, é uma terapêutica oral, sendo de mais fácil administração, permitindo uma maior comodidade ao doente.

No entanto, têm uma taxa de descontinuação superior à da darbepoetina, especialmente na descontinuação pelo paciente e está associada a uma maior taxa de ineficácia, apesar de esta ser muito baixa. Para além disso, os efeitos adversos graves decorrentes do tratamento, os efeitos adversos que levam à descontinuação da terapêutica e os que levam à morte são todos superiores no roxadustate. Há também uma maior percentagem de mortes no período de segurança emergente, com este novo fármaco.

Para se poder chegar a uma conclusão final sobre a adequação da introdução deste novo fármaco é necessário, para além de toda a análise risco-benefício clínica, uma análise comparativa entre o custo de ambos os tratamentos, e só pela a associação de ambos os dados podemos fazer a apreciação mais consciente e ponderada neste assunto.

ATIVIDADE 6: EVOLUÇÃO DA ANTIBIOTERAPIA NUMA PNEUMONIA

No âmbito do estágio em farmácia hospitalar, numa das reuniões diária que houve com a equipa de cuidados intensivos surgiu um caso de uma pneumonia. O que me surpreendeu foi a alteração praticamente diária da antibioterapia dada ao doente, começando pela abordagem empírica e depois alterada para uma já mais específica quando se descobriu a etiologia da pneumonia. Este trabalho é a minha tentativa de entender o racional de tratamento desta pneumonia em específico desde a parte da terapêutica empírica à escolha da antibioterapia final e a importância da identificação do agente e antibiograma nestas decisões.

PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE (CAP)

A pneumonia adquirida na comunidade tem como agentes etiológicos tradicionais o *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus* e *Moraxella catarrhalis*, há também agentes atípicos como *Legionella* spp, *Chlamydia pneumonia, Mycoplasma penumonia* e vírus respiratórios. Podemos ainda ter agentes etiológicos raros como alguns vírus, bactérias como *Chamydophila psittaci*, *Coxiella burnetti* ou *Francisella*

tullarensis, micobactérias e alguns fungos endémicos, como *Histoplasma capsulatum ou Cryptococcus neoformans*. [25]

No entanto, nos últimos 10 anos notou-se uma alteração da etiologia da pneumonia com o aumento das pneumonias virais, quer como agente único, quer em coinfeção com bactérias e houve o aparecimento de novos agente multirresistentes cuja expressão na comunidade tem vindo a aumentar, como o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes. [26]

A pneumonia desenvolve-se quando há uma falha no controlo da proliferação dos microrganismos por parte dos mecanismos de resposta imune iniciais no pulmão. Isto leva ao desencadear de uma reposta inflamatória, com aumento do influxo de células inflamatórias para os alvéolos e exsudado/muco, culminando com a consolidação pulmonar, que é um dos achados mais importantes para o diagnóstico de uma pneumonia. Há ainda a possibilidade de os microorganismos poderem atingir a corrente sanguínea, já que a barreira alveolar é muito fina, piorando o prognóstico clínico do doente. [27]

Há assim um conjunto de fatores de risco para o desenvolvimento de pneumonia adquirida na comunidade, que é consequência de condições que reduzem a eficácia dos mecanismos normais de imunidade pulmonar. O fator de risco que mais influencia esta eficácia é a idade, como pode ser observado na figura 2.

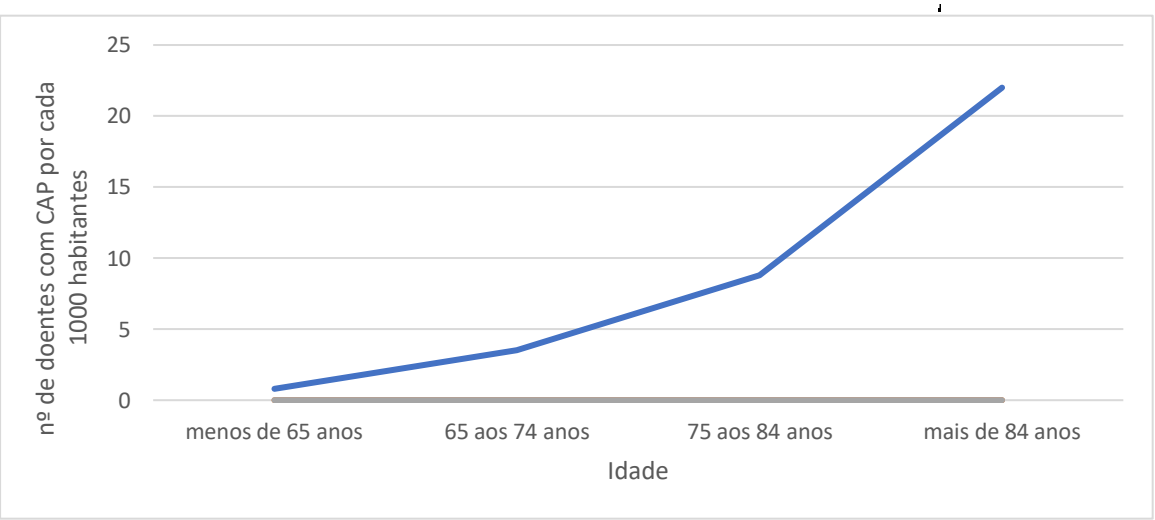


Figura 2 - Incidência da CAP na comunidade tendo em conta a idade da população. [27]

O aumento da idade está associado a um aumento de outras doenças concomitantes que podem aumentar a predisposição para o desenvolvimento da pneumonia, como a doença pulmonar crónica em que há uma diminuição da eficiência da clearence mucociliar, levando à acumulação de secreções; ou como comorbilidades neurológicas, que podem aumentar a aspiração de microrganismos. Por outro lado, com o aumento da idade há um aumento da expressão de proteínas da superfície das células da mucosa, levando a um aumento da adesão bacteriana o que potencia a capacidade de escape aos mecanismos de clearence normais. Por fim, nunca se pode ignorar o fenómeno de imunossenescência que ocorre nos idosos, em que há uma natural diminuição da imunidade inata e adquirida, traduzindo-se numa imunidade pulmonar mais fragilizada, que potencia a colonização por microrganismos e o desenvolvimento de pneumonia. [27]

DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DA PNEUMONIA

O primeiro passo para o sucesso terapêutico é o diagnóstico correto da patologia e a classificação quanto à sua gravidade, podendo o tratamento ser feito em regime de ambulatório ou internamento hospitalar.

Apresentação clínica

A apresentação clínica de uma pneumonia é tipicamente de febre, dispneia, tosse produtiva com expectoração purulenta e dor no peito tipo pleurítica, bem como taquipneia, roncos, aumento do fremito (sensação de vibração da mão, quando está em cima do peito enquanto uma pessoa fala), pode também haver macicez nas percurssões torácicas devido a derrame pleural. Podemos ainda ter sinais e sintomas extrapulmonares em algumas formas de CAP atípica como a confusão mental, cefaleias, mialgias, dores de ouvidos e/ou abdominais, diarreia, rash cutâneo, esplenomegalia e expectoração hemoptóica. [25]

Índices de classificação da gravidade da pneumonia

O diagnóstico de uma pneumonia está baseado na apresentação clínica do doente e na fórmula de CURB-65 ou CRB-65. [27] No entanto, o PSI (índice de severidade da pneumonia) é mais recomendado que o CURB-65 ou CRB-65 para determinar a necessidade de hospitalização, porque o PSI classifica uma maior proporção de doentes como de baixo risco e têm um maior poder discriminativo na predição da mortalidade, aumentando a proporção de pacientes que podem ser tratados com segurança em ambulatório. [26]

Diagnóstico standard de CAP

O diagnóstico standard de CAP inclui, para além da história clínica suspeita, a radiografia torácia, hemograma com contagem diferencial de células e ainda os níveis séricos de ureia e nitrogénio (BUN) e os níveis de creatinina. Em caso de CAP severa são necessários testes adicionais, como coloração de Gram da expectoração e sua cultura, hemoculturas, níveis séricos de sódio, transaminases, ácido lático, proteína C reativa (PCR) e LDH [25] e ainda a pesquisa de antigénio urinário de *Legionella* spp (recomendado quando há evidências epidemiológicas de infeção por este agente ou em doentes com CAP severo) e do antígenio pneumocócico.

As guidelines americanas, recomendam a colheita de secreções brônquicas para cultura e hemoculturas apenas em doentes com CAP severa ou que apresentem fatores de risco para a infeção com MRSA ou *P. aeruginosa*. Pode também ser usado um teste para identificar o vírus influenza por ensaio molecular, quando em períodos de elevada incidência desta infeção, não só para identificar melhor as infeções mistas por bactérias e vírus, mas também as pneumonias víricas. [26]

A classificação da severidade da CAP é também baseada em indicadores adicionais mais concretos como os valores de pro-calcitonina (PCT) e de hormonas relacionadas com stress, acidose e hipoalbuminemia, sendo estas últimas menos relevantes. [27] Pode ser usada a pro-calcitonina para distinguir infeções do trato respiratório superior, de infeções respiratórias agudas devido a pneumonia, de bronquite aguda. No entanto, este não é o melhor indicador para diagnosticar CAP, porque não há uma relação direta entre a consolidação radiológica e os níveis de pro-calcitonina (existindo casos reportados de consolidação com níveis baixos de pro-calcitonina) e ainda não foi possível definir um intervalo de concentrações de pro-calcitonina para o diagnóstico diferencial. [26]

Admissão na unidade de cuidados intensivos

Para um doente ser admitido na unidade de cuidados intensivos (UCI) é necessário que apresente pelo menos um critério major: choque séptico que necessite de terapêutica com vasopressores ou falência respiratória que necessite de ventilação mecânica; ou três critérios minor: nomeadamente, frequência respiratória de 30 ou mais ciclos por minuto, rácio PaO_2/FIO_2 inferior ou igual a 250, infiltrados multilobulares, confusão mental, uremia, leucopenia, trombocitopenia, hipotermia e hipotensão. [25]

TRATAMENTO DA PNEUMONIA COM ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA

O uso de antibioterapia empírica corresponde a selecionar tratamentos que sejam eficazes contra os agentes etiológicos bacterianos mais comuns na CAP, que são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella* spp, *Chlamydia pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*. [25,26] Não é recomendao o uso de corticosteróides no tratamento da pneumonia, apenas deve ser considerado se estivermos perante um paciente com choque séptico refratário. [26]

Ambulatório

Para pacientes em ambulatório a terapêutica passa pelo uso de:

1) amoxilina oral;
2) macrólido oral;
3) doxicilina [25,26],

Sendo necessário avaliar os níveis de resistência na comunidade, especialmente no caso de monoterapia com macrólidos. [25]

Internamento

Em pacientes que estejam internados o tratamento passa pelo uso de:

1) β-lactâmicos (ampicilina/sulbactam ou ceftriaxona ou cefotaxima ou ceftarolina), juntamente com;
    a. macrólido;
    b. fluoroquinolona.
2) β-lactâmicos anteriores e doxicilina. [25,26]

Alguns artigos defendem o uso de associação de β-lactâmicos com macrólidos quando os doentes estão hospitalizados e uma monoterapia quando se consegue fazer o tratamento em ambulatório. Esta defesa do tratamento combinado tem por base a cobertura dos agentes etiológicos atípicos, bem como o *Streptococcus pneumonia.* Os macrólidos são um grupo de antibióticos que têm efeitos anti-inflamatórios significativos, que podem ser benéficos no tratamento de CAP. E o controlo da inflamação está associado a um menor desenvolvimento de síndrome de dificuldades respiratória aguda e choque séptico, que estão ambos associados a uma elevada mortalidade. [27]

Cuidados intensivos

Em casos de doentes que estejam em UCI usa-se:

1. cefalosporinas de 3ª geração não antipseudomonais e macrólido;
2. cefalosporinas de 3ª geração não antipseudomonais e fluoroquinolona;

Nas guidelines americanas usa-se β-lactâmicos + macrólido ou fluoroquinolonas. Nas guidelines europeias fala-se de cefalosporinas de 3ª geração não anti-pseudomonas + macrólidos ou fluoroquinolonas. [28]

Se houver fatores de risco para *Pseudomonas aeruginosa* deve-se usar:

1. Cefalosporina anti-pseudomónica (cefepime ou ceftazidima), juntamente com aminoglicosídeo (gentamicina, tobramicina ou amicacina) e:
    a. Ciprofloxacina;
    b. Macrólido.
2. Acrilureidopenicilina com inibidor de β-lactamases (piperacilina/tazobactam), juntamente com amigoglicosídeo (gentamicina, tobramicina ou amicacina) e:
    a. Ciprofloxacina;
    b. Macrólido.
3. Carbapenemo (meropenemo, imipenemo), juntamente com aminiglicosídeo (gentamicina, tobramicina ou amicacina) e:
    a. Cirpofloxacina;
    b. Macrólido. [26,28]

Em caso de haver fatores de risco para pneumonia por MRSA a terapêutica recomendada é:

1. Vancomicina;
2. Linezolide;
3. Clindamicina, se o microorganismo for suscetível. [25,28]

As guidelines europeias contemplam ainda a terapêutica combinada de teicoplanina com rifampicina. [28]

As razões para a falência terapêutica são múltiplas, mas podem ser resumidas em 4 categorias: tratamento inadequado, complicações não infecciosas, complicaçõs infecciosas e diagnóstico errado.

O tratamento inadequado pode advir do uso de uma dose de antibiótico inferior à concentração mínima inibitória da bactéria e/ou ao uso de uma via de administração inadequada à gravidade da pneumonia, o que vai comprometer a concentração sérica do antibiótico e impede que se atinjam concentrações adequadas do mesmo no pulmão.

Pode também ser por não administrar o antibiótico adequado em casos de *Streptococcus pneumoniae* multirressistentes ou infeções por organismos pouco comuns como MRSA e *Pseudomonas aeruginosas* ou ainda por obstrução brônquica.
Na parte das complicações não infecciosas temos o desenvolvimento de síndrome de dificuldades respiratória aguda (ARDS) e choque séptico, que têm efeito mais marcado no *outcome* terapêutico.
Nas complicações infecciosas podemos ter edema pulmonar cardiogénico (CPE) e/ou empiema (acumulação de pus na cavidade pleural), abcessos pulmonares e pericardites, sendo estas três mais raras. Podemos ter também a infeção no local de acesso do catéter venoso central e diarreia causada por *Clostridium dificille*, sendo este último mais associado a um uso prolongado de antibióticos.
Quando ao diagnóstico errado este pode ser distinguido em:

1) Outras infeções pulmonares, como: infeção pulmonar subaguda, que pode ser causada, por exemplo por *mycobacteria*, *Aspergillus spp.* ou abcessos pulmonares, penumonia por *Pneumocystis jirovecii*, infeções multifocais;
2) Doenças pulmonares de causa não infecciosa, como: êmbolos pulmonares e/ou cancro do pulmão, edema pulmonar, síndome de dificuldades respiratória aguda (ARDS), entre outras. [27]

ANTIBIOTERAPIA DIRIGIDA E IMPORTÂNCIA DO ANTIBIOGRAMA

Os antibiogramas são de extrema importância não só por permitirem uma análise específica da antibioterapia mais adequada, mas também para otimizar a terapêutica empírica.
Ao se realizarem antibiogramas cumulativos nas unidades de saúde podemos criar padrões de suscetibilidade e de resistência das bactérias que estão a causar infeções na comunidade e com estes dados atualizar a antibioterapia empírica que é dada aos doentes, para ir de encontro a estes padrões. O desenvolvimento e implementação da *guideline* M39 permite criar normas e recomendações para a colheita, armazenamento, análise e critérios de validação dos antibiogramas. Isto permite uma uniformização do processo e apresentação dos dados de forma a ser mais fácil a comunicação entre diferentes unidades de saúde e de atualização das antibioterapias empíricas.
No que conta à terapêutica dirigida, quando os resultados do antibiograma estão disponíveis de um paciente específico, vai poder haver, caso seja necessário, uma atualização da antibioterapia, deixando de se utilizar a empírica e passando para uma mais dirigida à infeção. Esta alteração pode levar a uma escalada terapêutica, se se detetar que a bactéria tem mais resistências que as esperadas e não é sensível à terapêutica empírica que estava a ser aplicada, no entanto, o inverso também pode acontecer. [29]

CASO CLÍNICO

O doente é um indivíduo idoso com diagnóstico inicial de pneumonia pneumocóccica adquirida na comunidade (antigénio pneumocócccico positivo na urina, que pode durar mais de 6 meses).

Outros dados relevantes para a compreeensão do caso são a deterioração da apresentação clínica, e do TAC torácico, persistência de febre e PCR a aumentar, com valores de clearance renal normais.

Tabela 7 - Exposição da evolução da antibioterapia no caso clínico.

Dia	Testes/colheitas	Antibioterapia	Racional
0	Colheita de secreções brônquicas Detetado antigénio pneumocóccico na urina	Ceftriaxona 1g IV 3x/dia Azitromicina 500mg IV 1x/dia	Diagnóstico: CAP severo e admitido na UCI - necessidade de ventilação mecânica (critério major); - confusão mental (critério minor); - consolidação pulmonar detetada em TAC (diagnóstico CAP). Colheita de secreções brônquicas para cultura e hemoculturas, por ter diagnóstico de CAP severo. Teste de antigénio pneumocóccico positivo. Terapêutica empírica: β-lactâmico + macrólido, como é recomendado nas guidelines americanas e europeias.
1	-	Ceftriaxona 1g IV 3x/dia Azitromicina 500mg IV 1x/dia	Mantém o racional do dia anterior, apesar da situação clínica continuar a piorar.
2	Alteração à hora de almoço da antibioterapia pelo resultado do das culturas: *Pseudomonas aeruginosas*	Manhã: Ceftriaxona 1g IV 3x/dia Azitromicina 500 mg IV 1x/dia Tarde: Ceftazidima + avibactam 2,5g IV 3x/dia Linezolida 600mg/300 ml IV 2x/dia	Alteração da terapêutica: identificada nas culturas das secreções uma *Pseudomonas aeruginosa*. Terapêutica recomendada: β-lactâmico anti-pseudomónico + inibidor β-lactamases (ceftazidima/avibactam). Também é dada a linezolida (recomendada quando temos MRSA).
3	Alteração da antibioterapia pelo resultado do antibiograma	Manhã: Ceftazidima + avibactam 2,5g IV 3x/dia Linezolida 600mg/300 ml IV 2x/dia Tarde: Meropenemo 1g IV 3x/d Início de perfusão contínua de morfina a 2 mg/hora para conforto do utente	Antibiograma da Pseudomonas aeruginosa: Resistente: - piperacilina + tazobactam - ceftazidima (cefalosporina de 3ª geração) Intermédio: - ciprafloxacina (quinolona) - levofloxacina (quinolona) Sensível: - meropenemo - ceftolazona (cefalosporina de 5ª geração) + tazobactam Alteração da antibioterapia para o meropenemo, a que a bactéria é sensível
4	Morte pela madrugada		

48 horas após o internamento, há a mudança da terapêutica, por deterioração do estado clínico e isolamento do agente etiológico ainda sem o antibiograma. Segundo as guidelines europeias poderia ser administrada uma cefalosporina anti-pseudomónica ou acrilureidopenicilina + inibidor de beta-lactamases ou carbapenemo mais um macrólido ou ciprofloxacina, com possibilidade de ainda juntar um aminoglicosídeo, podendo ser um exemplo piperacilina/tazobactam + ciprofloxacina + gentamicina. No entanto, é escolhida, a ceftazidima/avibactam, que é uma associação de última linha no tratamento de pseudomonas multirresistentes e linezolida que é utilizada quando temos suspeita de MRSA, podendo ser justificado pela contínua deterioração clínica do doente, mesmo

com a antibioterapia anteriormente dada e o facto de ainda não se ter tido acesso ao antibiograma da bactéria em questão.
Após o resultado do antibiograma a escolha do meropenemo foi lógica, mas tendo em conta que a função renal do doente estava preservada, poderia ter-se adicionado ciprofloxacina e aminoglicosídeo, segundo as guidelines europeias.

CONCLUSÃO

Com este trabalho consegui entender o racional por de trás da antibioterapia administrada neste caso de CAP. Iniciou-se a antibioterapia com a associação de um betalacmico com um macrólido, pois o doente estava nos cuidados intensivos e não tinha fatores de risco para colonização com P.aeruginosas nem MRSA. No segundo dia após a admissão, altera-se a terapêutica para um esquema dirigido para P.aeruginosas, porque temos o resultado cultural de que este é o agente etiológico. Como o doente continua com deterioração clínica inicia-se a linezolida para uma infeção por MRSA. No terceiro dia após a admissão, com o acesso ao antibiograma, passamos de uma antibioteapia empírica para uma antibioterapia dirigida, sendo que se adota o meropenemo pelo grau de sensibilidade das bactérias isoladas.

PARTE 2: PROJETOS DESENVOLVIDOS

PROJETO 1: TABAGISMO - ALTERAÇÃO DO PANORAMA DE CONSUMO E CESSAÇÃO TABÁGICA

Durante o meu estágio na farmácia, iniciou-se a comercialização do Dextazin®, como uma alternativa para a cessação tabágica. Em conversa com vários utentes e na minha vida pessoal deparei-me com novas alternativas ao tabaco convencional e com uma errada perceção do risco destas alternativas. Tentei então entender esta alteração do mercado de consumo de nicotina e o ponto de situação do arsenal terapêutico para a cessação tabágica.

TABAGISMO E A DEPENDÊNCIA DA NICOTINA

O tabagismo é considerado uma epidemia à escala mundial, sendo a primeira causa de morte "prevenível" no mundo [31], com 8 milhões de mortes prematuras por ano diretamente relacionada com o tabaco [31,32] e 890 000 que resultam da exposição secundária ao fumo de tabaco. A organização mundial da saúde (OMS) estima que há mais de 1.1 biliões de fumadores no mundo, atualmente. [31]

Os cigarros convencionais contém mais de 4000 substâncias para além da nicotina, que vão contribuir para a redução de cerca de 10 anos da esperança média de vida e para o aumento do risco de desenvolver cancro [31] (como cancro do fígado, esófago, estômago, pulmão, rim, bexiga, entre outros [33]) 10 vezes superior ao de um não fumador. O consumo de tabaco também está associado a pelo menos mais 25 doenças [31], nomeadamente doenças crónicas respiratórias e cardiovasculares, diabetes e cegueira. [33]

Apesar de, ao cessar o consumo de tabaco haver uma redução significativa dos riscos para a saúde e um aumento da esperança média de vida, mais de 95% das tentativas não assistidas de cessação acabam em recaída nos primeiros 6 meses. Para além disto, há a evidência que muitas vezes são necessárias várias tentativas de cessação para se atingir a abstinência a longo prazo. [32]

PATOFISIOLOGIA DO TABAGISMO E DA DEPENDÊNCIA DA NICOTINA

A nicotina é um alcalóide secretado por algumas plantas, nomeadamente *Nicotiniana tabacum*, como um inseticida, que se liga aos recetores nicotínicos do sistema colinérgico. Os recetores nicotínicos têm na sua composição 5 subunidades, sendo que estas podem ser α ou β. Nos seres humanos há 8 subunidades α diferentes e 3 subunidades β, o que permite a formação de inúmeros tipos de recetores diferentes, que têm afinidades distintas para os ligandos e diversos papéis na fisiologia humana.

Na dependência à nicotina os recetores mais relevantes são os α7 e α4β2, que se encontram no sistema mesolímbico de recompensa. Há também uma elevada expressão dos recetores α7 nos pulmões e células do sistema imune. [34]

Numa exposição aguda ocorre a ligação da nicotína aos recetores nicotínicos do sistema nervoso central, causando a sua ativação e excitação dos neurónios vizinhos, desencadeando uma rápida transmissão sináptica. Com a exposição crónica existe uma dessensibilização dos recetores às concentrações de nicotina que excitavam os neurónios, levando a uma necessidade de consumir maior quantidade de nicotina para obter o mesmo efeito, aumentando o consumo de tabaco.

É importante relembrar que a dependência à nicotina não é imediata, sendo necessário um reforço da exposição, com vários ciclos de exposição regular, para que ocorra a dessensibilização dos recetores, condicionando o aparecimento dos sintomas de abstinência. Sabemos que, pela exposição crónica à nicotina vai haver uma alteração adaptativa nas vias cerebrais, que promove a dependência, mas também é importante relembrar que antes da nicotina chegar ao cérebro ela vai ter de passar pelos pulmões e pelo sistema circulatório, causando também alterações nestes sistemas. [34]

EFEITOS DA NICOTINA NO CÉREBRO

As alterações de adaptação celular no cérebro, estão associadas ao uso prolongado e podem levar a alterações praticamente permanentes nos neurónios e circuitos neuronais. Um dos locais em que a nicotina atua é no sistema de recompensa mesolímbico. Na exposição aguda a nicotina liga-se aos recetores colinérgicos nicotínicios dos

neurónicos dopaminérgicos da área ventral tegmental (VTA), causando uma alteração da excitabilidade e um aumento da sinalização dopaminérgica no sistema mesolímbico; por outro lado, vai também atuar nos recetores nicotínicos dos interneurónios e terminais aferentes GABAérgicos, condicionando alterações na transmissão local gabaérgica e glutamatérgica. Com a exposição crónica à nicotína, vai haver uma dessensibilização dos recetores, levando a um estado dopaminérgico diminuido, com menor ativação dos neurónios dopaminérgicos da VTA, menor libertação de dopamina, levando a menores quantidades de dopamina extracelular nas regiões estriais e de menor concentração de metabolitos da dopamina no fluído cerebrospinal. Tudo isto culmina numa diminuição do sistema de recompensa mesolímbico e no síndrome de abstinência, que se manifesta por sintomas de depressão, menor líbido e distúrbios do sono, mas também por manifestações do sistema parassimpático como menor locomoção e menor temperatura corporal. [34]

EFEITOS DA TABACO NO PULMÃO

Os efeitos do tabaco convencional no pulmão podem ser divididos em dois grandes grupos: efeitos no epitélio das vias respiratórias e efeito nas células imunes do pulmão.

Quanto aos efeitos no epitélio, com a exposição crónica ao tabaco há a alteração da expressão de genes e proteínas, causando uma perda da função de barreira, metaplasia das células calciformes e uma alteração do estado de inflamação de base. O líquido de superfície das vias respiratórias (ASL) é muito importante para criar o ambiente apropriado para o normal funcionamento das células imunes e é também uma fonte de proteases e de inibidor de proteases. A nicotina inibe a função de secreção de aniões mediada pelo regulador da condutância transmembranar da fibrose cistíca (CFTR) (o mecanismo de ação de base ainda não é conhecido, mas suspeita-se que é devido ao influxo de cálcio dependente da nicotina, via recetores colinérgicos nicotínicos), levando a uma diminuição da secreção de cloro e a uma diminuição dos movimentos ciliares; o que culmina numa menor hidratação das vias respiratórias e do muco, levando à sua acumulação, com aumento do risco de infeção e inflamação crónica, podendo causar danos no pulmão. Foi estabelecida a relação entre a desidratação do muco e a função pulmonar: quando maior for a primeira, menor é a segunda. [34]

Os macrófagos alveolares são as células imunes pulmonares mais afetadas devido à maior expressão de recetores nicotínicos colinérgicos. Estas células têm um papel muito importante, sendo por isso a sua função muito controlada: a sobreativação dos macrófagos pulmonares, sem resolução da inflamação, leva a danos nos pulmões e uma subativação, condiciona uma imunossupressão, que aumenta a probalilidade de infeção e inflamação, levando também a dano tecidular. A exposição ao tabaco aumenta a apoptose e necrose dos macrófagos alveolares numa forma proporcional à quantidade de nicotina presente; o mesmo ocorre com a inibição da fagocitose. Por outro lado, há também um aumento da lise dos neutrófilos (netose) com libertação do seu conteúdo intracelular; o DNA libertado forma redes extracelulares com aumento da viscosidade do muco; e o aumento do cálcio extracelular e das proteases causam danos pulmonares, levando a uma maior degradação de proteínas antimicrobianas e clivagem do recetor do fator de crescimento epitelial, culminando com a alteração da comunicação celular e maior expressão de mucinas. [34]

ALTERNATIVAS AO TABACO CONVENCIONAL: ALTERAÇÃO DO PANORAMA DO CONSUMO DE NICOTINA

Nos últimos anos tem havido uma expansão no mercado de consumo de nicotina, que já era muito vasto, com a introdução do tabaco de aquecimento, vapping e cigarros eletrónicos. Os dois últimos sistemas referidos são sistemas de distribuição de nicotina extremamente eficientes, pois utilizam a nicotina numa forma de sal, pelo que são designados de sistemas eletrónicos de administração de nicotina (ENDS). [34, 35, 36] Estes são compostos por uma bateria, um reservatório que contém a solução com nicotina, um elemento de aquecimento ou atomizador e uma peça para aspiração que se coloca na boca. [36]

A taxa de fumadores a nível mundial tem vindo a decair nos últimos anos, mas o número absoluto de fumadores aumentou de 720 milhões em 1980, para 1,1 biliões em 2019, sendo que em a média 82% dos fumadores são fumadores diários. [35] O consumo de tabaco convencional têm vindo a entrar em declínio, uma vez que toda a evidência científica dos seus efeitos nefastos tem sido acompanhada por décadas de investimento público em campanhas de sensibilização da população, desde os mais velhos aos mais novos, e políticas anti-tabaco. [34] No entanto, num estudo feito em 13 países, o tabaco convencional continua a ser o mais consumido, sendo que as

taxas de consumo variam entre 42% (Índia) e 99% (Rússia), com uma média de 79,8% de consumo para a população fumadora com mais de 18 anos. [35]

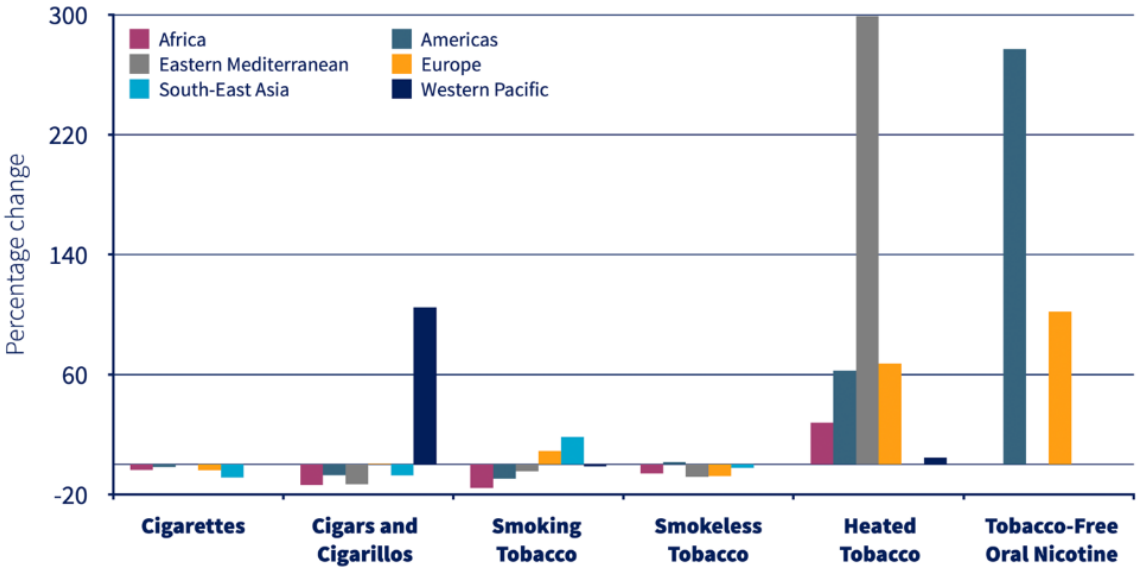


Figura 3: Alteração do volume anual de vendas de tabaco mundial, em percentagem, do ano 2019 para 2020 [37]
Legenda: Cigarettes (tabaco convencional); Cigars and cigarillos (charuto e cigarrilhas); Smoking tabacco (tabaco de enrolar); Smokeless tabaco (tabaco de mascar, cheirar, etc); Heated tabacco (tabaco de aquecimento); Tabocco-free oral nicotine (nicotina oral sem tabaco)

Através da figura 3, podemos ver que a forma de consumo de tabaco que está em maior expansão é o tabaco de aquecimento, especialmente no Mediterrâneo Oriental, Europa, América e África, e a nicotina oral sem tabaco também aumentou de 2019 para 2020 na Europa e América. No Pacífico Ocidental a forma de consumo que mais aumentou foi o uso de charutos e cigarrilhas.

Tabela 8: Alterações no consumo de tabaco na Europa [37]

Product Category	Retail Value (USD million)	% Retail Value	Retail Value % Change 2020 vs 2019	Retail Value % Change 2017-2020 CAGR	Retail Volume % Change 2020 vs 2019	Retail Volume % Change 2017-2020 CAGR
Cigarettes	194,631	79.4%	2.0%	2.0%	-3.8%	-3.6%
Cigars and Cigarillos	6,301	2.6%	4.2%	2.8%	0.7%	-0.2%
Smoking Tobacco	24,769	10.1%	18.5%	8.4%	9.0%	2.1%
Smokeless Tobacco	2,055	0.8%	2.8%	3.6%	-7.7%	-2.1%
Vaping Products	7,307	3.0%	7.8%	13.8%	N/A	N/A
Heated Tobacco Products	8,803	3.6%	70.9%	132.9%	67.3%	153.1%
Tobacco-Free Oral Nicotine	337	0.1%	105.1%	N/A	102.0%	N/A
NRT Smoking Cessation Aids	969	0.4%	4.1%	2.3%	2.0%	-0.3%
Total	245,173	100.0%	5.3%	4.1%	N/A	N/A

Na tabela 8 podemos constatar que na Europa houve uma diminuição da percentagem de volume vendido de tabaco convencional, com uma diminuição entre 2019 e 2020 de 3,8% e de 3,6% entre 2017 e 2020. No que conta aos produtos de vapping houve um aumento de 7,8% do valor vendido entre 2019 e 2020 e de 13,8% entre 2017 e 2020, traduzindo o aumento de popularidade desta alternativa ao tabaco. O tabaco aquecido é a alternativa que

mais cresceu em volume de vendas desde 2017 a 2022, com um aumento de 153,1%; e de 2019 para 2020, a nicotina oral sem tabaco foi a que cresceu mais, em valor e volume de vendas, com 105,1% e 102%, respetivamente.

Esta diminuição do consumo de tabaco convencional não significa que a dependência à nicotína esteja necessariamente a diminuir. Com a introdução do vapping e dos cigarros eletrónicos, com toda a sua variedade de sabores e designs, houve a atração da faixa mais jovem, que já não tinha tanto interesse no tabaco convencional. [34, 38]
Nos Estados Unidos em 2011, nos estudantes do ensino secundário, a prevalência do uso de cigarros eletrónicos nos últimos 30 dias era de 1,5%, mas em 2015 esta tinha aumentado para 16%. [36] Num estudo feito no Canadá em 2015, 14,6% dos adolescentes com idades entre os 15 e os 19 anos usavam um produto alternativo ao tabaco convencional (PAT). Nesse mesmo estudo foi estudado o consumo de nicotina nos últimos 30 dias: 12,03% dos estudantes no 8º ano usavam PAT e 34,22% usavam tabaco convencional; no 9º ano 31,81% consumiam PAT e 33,29% tabaco convencional; no 10º ano 56,16% eram consumidores de PAT e 32,49% de tabaco convencional. Podemos ver como há um aumento do consumo de produtos alternativos ao tabaco nas camadas jovens, que aumenta com a idade. Curiosamente o consumo de tabaco convencional é relativamente constante entre os estudantes canadianos do 8º ao 10º, isto pode refletir que os fumadores que iniciam com tabaco convencional não alteram o seu objeto de consumo, mas que a maioria da experimentação feita nestas idades é feita com base nos produtos alternativos aos tabaco. [38]

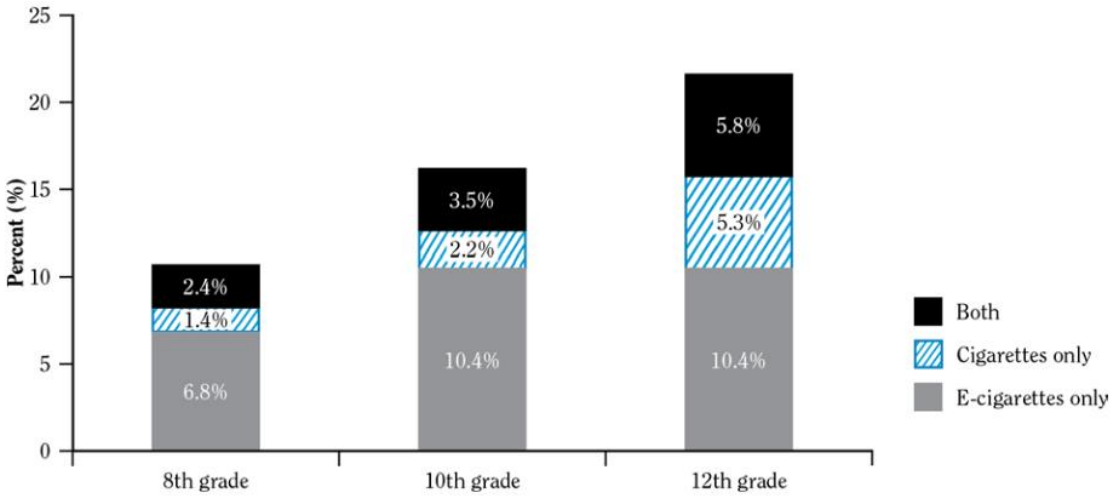


Figura 4: Percentagem de estudantes americanos (EUA) do 8º, 10º e 12º anos, em 2015, que usaram cigarros convencionais e cigarros eletrónicos nos últimos 30 dias. [36]

Num estudo realizado nos EUA, evidenciado na figura 4, pode constatar-se que no 8º ano, 6,8% dos alunos usavam exclusivamente ENDS e 1,4% usava exclusivamente cigarros convencionais; no 9º ano, 10,4% usava exclusivamente ENDS e 2,2% usava exclusivamente tabaco convencional; e no 12º ano, 10,4% usava exclusivamente ENDS e 5,3% usava exclusivamente tabaco convencional. Estes dados indicam que, em todas as idades estudadas, o consumo de cigarros eletrónicos é superior ao de cigarros convencionais. [36]

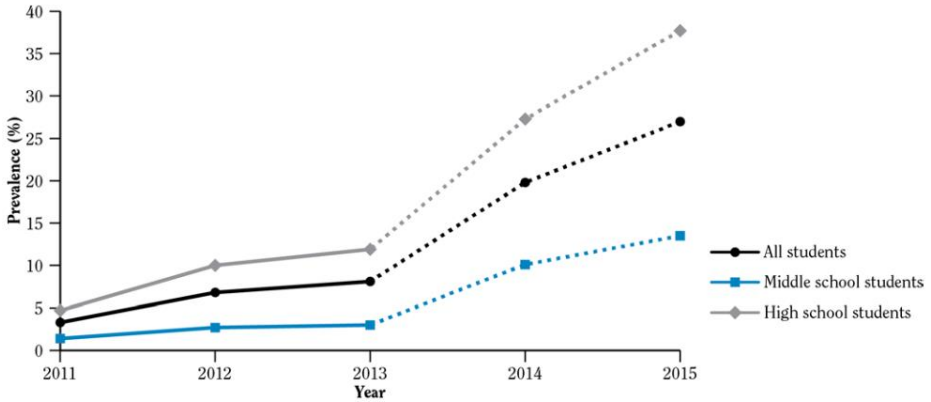


Figura 5: Prevalência de adolescentes americanos que já experimentou cigarros eletrónicos, entre 2011 e 2015. [36]

Na figura 5, podemos ver que a percentagem da população de adolescentes americanos que, em 2015, já tinha experimentado cigarros eletrónicos era, em média, 27,1%; 13,5% dos estudantes do segundo ciclo e 37,7% dos estudantes do ensino secundário. No entanto, em jovens adultos dos 18 aos 24 anos, entre 2013 e 2014, 9,6% reportavam uso exclusivo de tabaco convencional nos últimos 30 dias, enquanto que 6,1% usavam exclusivamente ENDS. Nesse mesmo estudo em 2011, 6,9% dos jovens adultos tinham experimentado cigarros eletrónicos e em 2014 este valor passou para 14,3%. [36]

O consumo de nicotina está predominantemente associado ao ambiente social e à construção de rotinas que englobam o consumo da mesma. Dos fumadores com mais de 18 anos: 62,2% reporta fumar após as refeições; 46,1% relata fumar sempre que toma café ou chá; 43,6% quando consomem bebidas alcoólicas; e 41,9% sente maior tentação de fumar quando vê outras pessoas a fumar. [35]

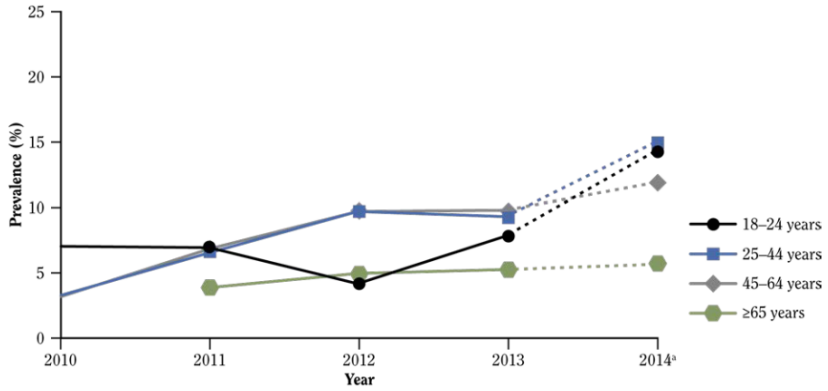


Figura 6: Prevalência entre 2010 e 2014 de adultos americanos, separados por grupos de idade, que afirmam já terem experimentado cigarros eletrónicos. [36]

Através da figura 6, podemos ver que em todos os grupos de idade da população, exceto nos com mais de 65 anos, houve um aumento acentuado da prevalência de adultos que tinham experimentado cigarros eletrónicos; a faixa dos 18 aos 24 anos foi a que teve um maior aumento da prevalência, no entanto em 2012 e 2013 as faixas dos 25 aos 44 e dos 45 aos 64 foram as que tiveram maiores prevalências de terem experimentado cigarros eletrónicos. [36]

Das pessoas que usam ENDS com mais de 18 anos, em média 40% usa-os para reduzir no consumo de tabaco convencional, para 27,3% é uma estratégia de cessação tabágica e 5% usa como medida para evitar voltar a fumar tabaco. [35,36] Entre a população jovem e os jovens adultos há uma grande correlação entre o uso de tabaco convencional e de ENDS, sendo que em 2015 58,8% dos estudantes no ensino secundário americano que fumavam tabaco convencional, reportavam também usar cigarros eletrónicos e 52,6% dos estudantes dos 12 aos 17 anos que usavam tabaco regularmente, usavam também cigarros eletrónicos. [36]

Atualmente, ainda não podemos dizer com certeza que o uso destas alternativas é mais ou menos seguro que o consumo de tabaco convencional, o que sabemos é que há uma redução da exposição dos outros compostos que derivavam da combustão do tabaco. Os vapes, em específico, são preocupantes devido à menor regulamentação e

potencial contrafação e aditivação com outros compostos como derivados da cannabis. [34,38] Umas das grandes preocupações é que, com a exposição dos adolescentes aos cigarros eletrónicos, há uma maior probabilidade de se tornarem fumadores crónicos de cigarros convencionais ou de outras alternativas ao tabaco. Num estudo feito com estudantes do 9º ano em Los Angeles, fumadores de ENDS tinham uma probabilidade 4,27 vezes superior à dos não fumadores de usarem tabaco convencional nos 6 e 12 meses seguintes. Noutro estudo feito com estudantes do 11º e 12º ano na California, durante 1 ano, dos estudantes que nunca tinham experimentado cigarros eletrónicos, 10,4% ao fim de um ano experimentou tabaco convencional, enquanto que na população que já tinha usado cigarros eletrónicos, 40,4% reportou ter usado cigarros convencionais nesse ano. [36]

PERCEÇÃO DO RISCO POR PARTE DA POPULAÇÃO

No estudo feito em 13 países sobre o consumo de tabaco convencional, 69% (Índia) a 96% (Brasil) dos fumadores concorda que o tabaco é prejudicial para a sua própria saúde e 66% (Índia) a 95% (Grécia) têm também noção do risco que o tabaco tem para a saúde dos outros. [35]

No que conta à perceção do risco dos ENDS, a maioria das pessoas não tinha noção do risco para a saúde, escolhendo não dar opinião. Da população que respondeu 71% (Nova Zelândia) a 11% (Malawi) considera os ENDS menos prejudiciais que o tabaco convencional, sendo a média 42,2%.

Num estudo feito em 2015 nos Estados Unidos quase metade das pessoas acreditava que a nicotina era a principal causa dos cancros associados ao tabaco convencional e 24% não tinha a certeza do seu papel. Noutro estudo 21% dos fumadores acreditavam que as terapêuticas de substituição de nicotina estavam associadas a problemas cardíacos. Nesse mesmo estudo, dois terços dos fumadores e ex-fumadores, quando deparados com a afirmação: "Os produtos para a cessação tabágica contendo nicotina são tão prejudiciais para a saúde como o tabaco convencional", concordaram ou não tiveram opinião da afirmação. [35]

Os jovens percecionam os ENDS como uma alternativa mais popular e mais segura quando comparada com tabaco convencional. [37]

Em 2015 num estudo feito com estudantes do ensino básico e secundário nos Estados Unidos, 61,9% dos estudantes consideravam que os cigarros eletrónicos causavam pouco ou nenhum dano na saúde humana. [36]

Num estudo feito em 2015 em estudantes canadianos do 8º ao 10º ano, 89,90% dos consumidores de PAT consideravam que o consumo pontual de cigarros eletrónicos não tinha risco ou tinha pouco risco associado, comparando com 71% dos fumadores não consumidores de PAT; e 71,1% dos consumidores de PAT tinham a mesma opinião sobre o consumo regular de cigarros eletrónicos, comparativamente com 46% dos fumadores não consumidores de PAT. [38] O mesmo se verificou num estudo feito com adolescentes, em 2012, nos Estados Unidos, no qual 25% dos adolescentes que nunca tinham fumado, 41,3% dos adolescentes que já tinham experimentado alguma forma de tabaco e 54,2% de fumadores ativos, consideravam cigarros eletrónicos menos danosos para a saúde humana quando comparados com cigarros convencionais. [36] Estes dois estudos permitiram inferir que a perceção do risco dos cigarros eletrónicos diminui com grau tabagismo. Dos jovens adultos 53,8% consideravam os cigarros eletrónicos moderadamente danosos para a saúde.

As razões mais citadas para a atração aos PAT nos adolescentes são a normalização do seu uso nas redes sociais, as estratégias de glamorização de marketing dirigidas para esta faixa etária, o preço ser mais reduzido, a variedade de sabores e o design dos produtos ser mais estético, mas também ser mais fácil de esconder. [36,38] A vontade de se sentirem incluídos socialmente, bem como o uso como mecanismo para mitigar o stress e a ansiedade, são também citadas como razões de atração aos PAT, bem como o ser um símbolo de estatuto social. [38] Também é referida a curiosidade como uma razão muito frequente para experimentar estes novos tipos de alternativas ao tabaco. [36]

Com o aumento da prevalência do uso de cigarros eletrónicos há a possibilidade de haver uma exposição generalizada à nicotina nos adolescentes e jovens adultos. A exposição a este composto nestas faixas etárias é uma ameaça, pois o cérebro está numa fase crítica de desenvolvimento e de plasticidade, tornando-os mais vulneráveis às consequências a longo prazo da exposição à nicotina, como: a suscetibilidade à adição a este composto, potencial redução dos controlo de impulsos e desejos, deficiências na atenção e cognição e distúrbios de humor. Para além disto, como já vimos anteriormente, a nicotina ativa múltiplas vias biológicas que podem aumentar o risco de desenvolver certas doenças. [36]

Por outro lado, há ainda as potenciais consequências a curto e longo prazo da inalação dos aerossóis aquecidos dos componentes dos líquidos, como solventes (propilenoglicol e glicerina vegetal), aditivos para dar sabor (já que ainda não foi testado o seu potencial para serem sensibilizadores, tóxicos ou irritantes quando inalados) e compostos tóxicos (formaldeído, acetaldeído e acroleína, que se pode formar durante o processo de aerossolização do líquidos), para além de adulterantes que podem ser introduzidos nos líquidos para aerossolização. [36]

EVALI (danos pulmonares associados ao uso de cigarros eletrónicos ou vapping)

Nos 50 estados dos Estados Unidos estão a ser reportadas novas doenças pulmonares, em número crescente. Até dezembro de 2019 foram correlacionadas 2 291 casos de lesões pulmonares associadas a cigarros eletrónicos, com 48 mortes; estas lesões pulmonares não tinham qualquer etiologia infecciosa e podem ser facilmente confundidas com lesões pulmonares agudas, pneumonites atípicas ou pneumonias lipóides ou eosinofílicas.

Esta nova entidade clínica, a que se deu o nome de EVALI, tem como apresentação clínica a tosse, dispneia, dores no peito, náuseas, vómitos e/ou diarreia, fadiga, febre e eventual perda de peso. [39]

O uso de nicotina por vaporização (vapping e cigarros eletrónicos) causa alterações significativas no epitélio das vias respiratórias distintas das do tabaco convencional. Estas são acompanhadas por uma alteração da aparência física das vias respiratórias, que em vez de ficarem com a cor preta/acinzentada típica do tabaco convencional, ficam com uma cor distinta avermelhada, indicativa do eritema e aumento da friabilidade das mesmas. No entanto, estas alterações não parecem ser só dependentes do veículo de vaporização, mas também da nicotina, uma vez que os pulmões quando são apenas expostos ao veículo apresentam alterações muito menos significativas do que quando expostos ao veículo contendo nicotina. [34]

Os cigarros eletrónicos têm 5 características que podem ser fonte de toxicidade:

1) veículo (propilenoglicol e glicerina vegetal) e óleos (acetato de α-tocoferol, triglicerídeos de cadeia média, óleos minerais);
2) temperatura: temperaturas superiores a 260ºC levam à degradação de compostos do veículo e óleos e à formação de hidrocarbonetos e aldeídos reativos;
3) sabores: utilização de óleos essenciais ou compostos como vanilina, mentol, camfeno ou limoneno, pois não só eles, mas também os seus metabolitos podem ter efeitos tóxicos;
4) aditivos: como óleo de cannabis contendo THC, e/ou pesticidas, particularmente se for contrafeito;
5) metais pesados: pelo aquecimento e passagem do vapores por toda a estrutura metálica, pode haver a incorporação de metais no vaporizado, que depois entram em contacto com os pulmões. [39]

Para manter a homeostasia das vias respiratórias é necessário o normal funcionamento e composição do surfactante pulmonar, da clearence mucociliar, da fagocitose mediada pelos macrófagos alveolares (que são as células imunes residentes responsáveis pela resposta imediata a agressores) e pelas células polimorfonucleares (PMN), bem como a integridade da barreira alveolar mediada pelos pneumócitos tipo I e II. Na EVALI há várias alterações como:

1) diminuição da função pulmonar, com alterações do volume respiratório forçado e do rácio entre o volume expiratório forçado e a capacidade vital forçada;
2) aumento da mucina membranar de ancoragem MUC4 e aumento da secreção das mucinas MUC5AC e MUC5B, que alteram a composição do muco;
3) promoção da piropoptose (apoptose desencadeada por estímulos proinflamatórios, estando por isso associada a inflamação), com aumento da síntese das proteínas que formam o inflamossoma, da caspase 1 e das proteínas tipo *speck* que contêm domínio de recurtamento e ativação das caspases;
4) aumento da proteína CCL6, que reflete a disfunção epitelial e o dano pulmonar;
5) aumento da proteína C reativa e do influxo de células inflamatórias para o pulmão;
6) diminuição de CSF-1, CCL26 e eotaxina-3 (promotor local de eosinófilos), que são essenciais para a defesa do hospedeiro. [39]

Numa exposição aguda constata-se um aumento da IL-6 e de CCL2 no liquído de lavagem broncoalveolar. Na exposição a longo termo há um aumento dos níveis de angiopoietina-1, CXCL5 e metaloproteína de matriz 3, o que traduz o envolvimento das vias de remodelação tecidular, podendo ser estas as bases das desregulação da reparação tecidular e do dano pulmonar observados. Alguns estudos mostram também o potencial dano no DNA, formação de aductos e genotoxicidade/carcinogenicidade associados aos cigarros eletrónicos, mas ainda não foi comprovada esta associação. Os cigarros eletrónicos estão também associados a um aumento das suscetibilidade

a infeções bacterianas, porque para além de causarem uma polarização dos macrófagos para o fenótipo M1, que é pro-inflamatório, levam também a uma disrupção das células polimorfonucleadas e à netose, com uma rápida desgranulação e formação de armadilhas extracelulares (especialmente as criadas pelos neutrófilos, chamadas de NETs); os NETs que são compostos por DNA, histonas e proteínas contidas nos grânulos, como a elastase e mieloperoxidase, que vão aprisionar o agressor extracelular, mas em demasia causam danos no tecido do hospedeiro. [39]

CESSAÇÃO TABÁGICA

Uma análise feita pela *National Health Interview Surveys* nos Estados Unidos, reporta que em 2015, 68% dos fumadores ativos tinham desejo de parar de fumar e que 55,4% dos fumadores tinham tentado parar de fumar nos últimos 12 meses. No entanto, apenas 7,4% tinham obtido abstinência a longo prazo.

A cessação tabágica tem várias vantagens que podem ser reunidas em três grandes grupos: económicas, estéticas e de saúde.

A razão para a cessação tabágica mais reportada é a preocupação com a saúde pessoal, mas também são indicadas a pressão por amigos e família, e o preço que este vício tem. [35]

VANTAGENS ECONÓMICAS

Em Portugal metade dos fumadores regulares consumem 10 cigarros por dia, mas para a população masculina este consumo varia entre 11 e 20 cigarros diários. [40]

Tabela 9: Ganho económico com a cessação tabágica, com base na calculadora do site do Dextazin [50]

	Gasto mensal com dextazin		Poupança semestral		Poupança anual	
	10 cigarros por dia	20 cigarros por dia	10 cigarros por dia	20 cigarros por dia	10 cigarros por dia	20 cigarros por dia
Marlboro Red/Gold – 5.20€ por maço	78€	156€	369€	837€	837€	1773€
Marlboro soft – 4.90€ por maço	74€	147€	342€	783€	783€	1665€
LM azul – 4.70€ por maço	71€	141€	324€	747€	747€	1593€
Heets (IQOS) – 4.50€ por maço	68€	135€	306€	711€	711€	1521€

VANTAGENS ESTÉTICAS

A cessação tabágica leva a que o cabelo fique mais brilhante e saudável, os dentes ficam mais brancos e o hálito mais fresco, a pele das mãos fica mais lisa, há o desaparecimento de manchas amarelas nos dedos, e no resto do corpo a pele fica com um aspeto mais saudável e jovem, e as roupas deixam de cheirar a tabaco. [41]

VANTAGENS PARA A SAÚDE

Cronologicamente, depois de se fumar o último cigarro, passado 20 minutos há diminuição da frequência cardíaca e a pressão arterial volta a valores normais; após 12 horas os níveis de monóxido de carbono e nicotina sanguíneos reduzem para metade e o oxigénio sanguíneo volta ao normal; entre a 2 semanas e os 3 meses de abstinência há uma melhoria da função pulmonar; entre o 1º e o 9º mês de abstinência há a diminuição da tosse, aumento da eficiência respiratória e diminuição da fadiga. Após 1 ano de abstinência há a diminuição para metade do risco de doença coronária, quando comparado com um fumador ativo; após 5 anos de abstinência o risco de AVC diminui em comparação com fumadores; após 10 anos o risco de desenvolver cancro do pulmão diminui para metade quando comparado com um fumador ativo, havendo também a diminuição do risco de cancro da boca, da garganta, do esófago, da bexiga e dos rins; finalmente, ao fim de 15 anos o risco geral de doença é semelhante ao de uma pessoa saudável que nunca tenha fumado. [42] Para além disto, com a cessação tabágica há uma melhoria no paladar, olfato e na fertilidade [41].

Daqueles que falham na sua tentativa de cessação tabágica 57% (Nova Zelândia) a 14% (África do Sul) indicam não ter vontade de voltar a tentar parar de fumar, indicando que necessitam de melhor e mais compreensiva informação sobre a cessação tabágia e da integreção em programas para aumentar as taxas de sucesso. [35]

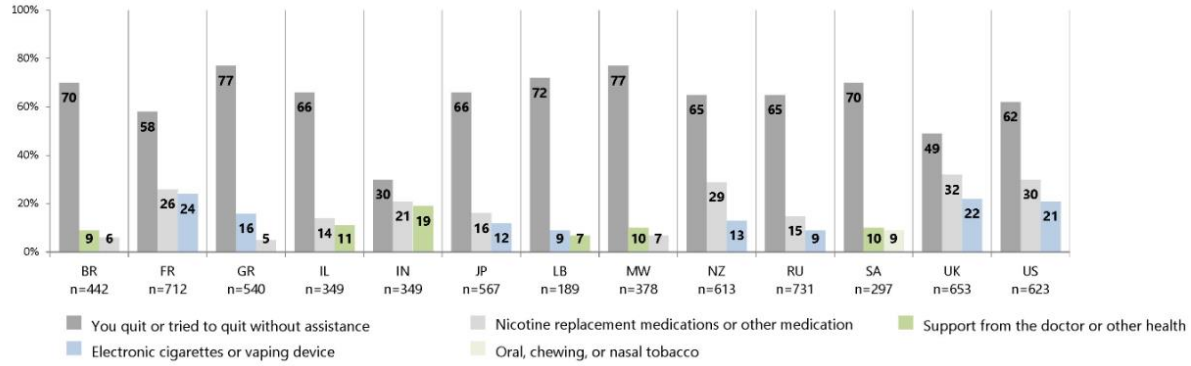


Figura 7: Métodos de cessação tabágica usados por ex-fumadores e fumadores que tentaram deitar de fumar. [35]

Através da figura 7 podemos verificar que a maioria das tentativas de cessação tabágica são feitas sem assistência, variando entre 30% (Índia) e os 77% (Líbano e Grécia). Em todos os países o uso de terapêutica de substituição de nicotina ou outra medicação é referida, tendo sido usada em 32% (Inglaterra) a 5% (Grécia) das tentativas.
Num estudo feito com fumadores americanos adultos, 40% deles já tinham usado medicação para a cessação tabágica em algum momento das suas vidas. [35]

TRATAMENTOS DE SUBSTITUIÇÃO DE NICOTINA (NRT)

As formas de apresentação dos NRTs são de gomas/pastilhas para mascar (sendo a nicotina libertada diretamente proporcional à intensidade de mastigação), de adesivos transdérmicos e de soluções para pulverização bucal. Têm como mecanismo de ação o alivio do síndrome de abstinência, por ser um substituto da nicotina do tabaco. Os NRT envolvem uma administração gradualmente decrescente de doses controladas de nicotina, para manter níveis plasmáticos desta relativamente baixos, e para conseguirem diminuir a sintomatologia associada à ansiedade e ao síndrome de abstinência.
Os efeitos laterais das terapêuticas da cessação tabágica são transversais às diferentes formas de administração usadas e são tão mais intensos quanto maior for a dependência à nicotina. Estes incluem sintomas mais emocionais e cognitivos como disforia, insónia, irritabilidade, frustração, raiva, ansiedade, dificuldade na concentração, agitação e impaciência; e sintomas físicos como diminuição do ritmo cardíaco, aumento do apetite e consequente aumento de peso, tonturas, sintomas pré-síncope, tosse, obstipação, hemorragia gengival, úlceras aftosas ou nasogengivite. [43,44,45]
O tratamento com adesivos é de 12 semanas em média. [43] O uso de pastilhas/gomas e de soluções para pulverização, está mais indicado para manutenção da abstinência, sendo mais comum o seu uso quando há uma elevada dependência da nicotina. [44,45]

BUPROPIOM

Em Portugal o bupropiom encontra-se disponível na forma de comprimido de libertação modificada com doses de 150mg ou 300mg. O efeito adverso mais frequente é a insónia, devendo-se evitar a administração ao deitar, mas sem comprometer o intervalo de 8 horas entre as duas administrações diurnas de 150 mg. [46] Caso após 4 semanas de tratamento não se verifiquem melhorias, a dose pode ser aumentada para 300mg uma vez por dia. [47]
O seu mecanismo de ação é desconhecido, mas reconhece-se que este é mediado por vias noradrenérgicas e/ou seratoninérgicas, por ser um inibidor da recaptação neuronal das catecolaminas (dopamina e noradrenalina), tendo um efeito mínimo na recaptação de indolaminas (seratonina) e sem efeito na inibição da monoaminoxidase. [46]
Pela sua natureza de antidepressor este é eficaz na população psiquiátrica e está associado a um menor ganho de peso e mais evidente normalização da função sexual. [31]

VARENICLINA

Está comercializado em Portugal na forma de comprimido revestido por película na dosagem de 0.5mg, 1mg e de 0.5+1mg, que se encontram atualmente em rutura de fornecimento. A duração total de tratamento é de 12 semanas, com potencial extensão de mais 12 semanas com uma toma diária de 1mg para manutenção da abstinência.

É importante referir que através da farmacovigilância, após o início da sua comercialização, foram reportadas alterações do pensamento e comportamento, ansiedade, flutuações do humor, psicose, comportamento agressivo, depressão, e ideação suicída e tentativas de suicídio. Está também associado a convulsões em doentes com e sem historial, sendo necessário controlar e utilizar com precaução, especialmente em doentes com antecedentes de convulsão ou quadros clínicos que possam diminuir o limiar convulsivo. Há também a necessidade de instruir o utente a saber reconhecer sintomas ou agravamento de sintomas cardiovasculares, para saber procurar ajuda médica imediata na presença de sinais e sintomas de enfarte do miocárdio ou AVC. [48]

A vareniclina é um agonista parcial da nicotina que atua com elevada afinidade e seletividade nos recetores nicotínicos neuronais α4β2, tendo atividade agonista na ausência da nicotína (mas, com uma eficácia intrínseca inferior à da nicotina) diminuindo o síndrome de abstinência, e uma atividade antagonística na presença da nicotina. [48] Esta atividade antagonista só é possível porque a vareniclina têm uma afinidade vinte vezes superior para o recetor que a própria nicotina [31], bloqueando os recetores para serem ativados pela nicotina no sistema mesolímbico, fazendo com que esta atue noutros recetores, diminuindo o prazer ao fumar, por impedir a libertação de dopamina neste sistema aquando da ligação da nicotina [31,48]. Os seus efeitos adversos mais comuns são a inflamação da faringe, insónia, ocorrência de sonhos anormais, dores de cabeça e náuseas. [31]

CITISINICLINA/CITISINA - DEXTAZIN

Este princípio ativo está presente nas plantas da família *Fabaceae*, e é reconhecido desde a antiguidade como sendo tóxico, por causar sintomas como vómitos, dilatação das pupilas, taquicardia, prostração, torpor, excitação, delírio, alucinações, tremores, diarreia, sudorese e morte por paralisia dos músculos respiratórios. Foi utilizada na URSS como um estimulante respiratório, e desde 1960 é utilizada na Europa central e de leste para tratar o nicotinismo. Na medicina tradicional chinesa é usado para tratar hepatite e cancro do fígado. Recentemente o interesse nesta molécula para a cessação tabágica foi renovado, não só como princípio ativo, mas também como base para sintetizar derivados mais específicos. [49]

Foi apenas aprovado em Portugal a 23 de julho de 2021, na forma de comprimido, com 1.5mg do composto. A sua posologia é mais complexa: entre o 1º e o 3º dia deve-se fazer a toma de 6 comprimidos (1 a cada 2 horas), do 4º ao 12º dia fazem-se 5 comprimidos diários (1 a cada 2 horas e meia), do 13º ao 16º dia são 4 comprimidos diários (1 a cada 3 horas), do 17º ao 20º dia são 3 comprimidos por dia (1 a cada 5 horas) e do 21º ao 25º dia fazem-se até 2 comprimidos por dia, sendo que o tratamento tem a duração total de 25 dias. O consumo de tabaco deve ser descontinuado no máximo até ao 5º dia. É contraindicado em grávidas e lactantes, na hipersensibilidade à substância ativa ou excipientes, e em pessoas com histórico de doença cardiovascular, como angina instável, enfarte do miocárdio recente, arritmia clinicamente significativa ou acidente vascular cerebral recente. [50]

Quanto ao seu mecanismo de ação a citisiniclina é um alcalóide natural, sendo estruturalmente semelhante à nicotina, tendo uma maior afinidade que esta para os recetores α4β2, atuando como um agonista parcial, tal como a vereniclina. Isto previne a dependência total da nicotina por parte do sistema mesolímbico para a libertação de dopamina, aliviando os sintomas centrais do síndrome de abstinência. A citisina, vai também atuar no sistema nervoso periférico, provocando uma estimulação reflexa da respiração e secreção de catecolaminas da parte central da glândula adrenal, aumentando a pressão sanguínea, evitando os sintomas periféricos do síndrome de abstinência. [51]

As reações adversas mais frequente (mais de 1/10 utentes), mas que quando acontecem são de uma intensidade ligeira a moderada, são: alterações do apetite, especialmente o seu aumento; aumento de peso; tonturas, irritabilidade, alterações de humor, ansiedade, perturbações do sono e dores de cabeça; taquicardia e hipertensão; boca seca, diarreia, náuseas, alterações do paladar, azia, obstipação, vómitos e dor abdominal; erupção cutânea, mialgia e fadiga. [50]

É reportada uma eficácia semelhante à da vareniclina, com um estudo a demonstrar que a taxa de abstinência ao fim de 6 meses para a citisiniclina é de 11.7% e a vareniclina de 13.3% [51], mas com menos efeitos *off-target* para a citisiniclina, com uma incidência inferior de náuseas e vómitos. [32]

A sua eficiência na cessação tabágica é contraditória, havendo estudos que reportam que a longo prazo é apenas moderada, já que corrige apenas a dependência física e como tem uma duração de tratamento tão curta é mais suscetível a recaídas, [31] enquanto outros estudos demonstram taxas de abstinência de 59% em comparação com placebo 6.35% e de 40% vs 31% da terapêutica de substituição de nicotina, ao fim de 1 mês. [52]

CONCLUSÃO

Com este trabalho podemos ver que apesar de o tabaco convencional continuar a ser a forma de consumo de nicotina mais prevalente no mundo, outras alternativas estão em crecimento nos últimos anos, especialmente o tabaco de aquecimento, vapping e cigarros eletrónicos. O seu consumo está a aumentar nomeadamente na faixa dos estudantes do 3º ciclo e secundário devido à sua portabilidade, palatibilidade, preço, apelo estético, entre outras razões. O consumo nesta faixa etária é preocupante pelos efeitos nefastos da nicotina. No entanto, o aumento do consumo destas novas alternativas não ocorre apenas nestas faixas, sendo que a prevalência de adultos que já experimentou cigarros eletrónicos aumentou em todas as faixas, exceto nas pessoas com mais de 65 anos. A perceção de risco desta novas alternativas por parte do público é muito baixa, sendo que quer os jovens quer os adultos as encaram como pouco danosas para a saúde humana ou não sabem como os classificar em comparação com o risco do tabaco convencional. Na verdade, apesar de não terem os outros 4000 compostos tóxicos que têm o tabaco convencional, estas novas alternativas ao tabaco não são inócuas, sendo que os cigarros eletrónicos e vappings, tem sempre o problema associado aos vapores, veículos de transporte de nicotina e dos sabores, inclusive já foi descrita uma patologia clínica associada ao consumo destes produtos.

O Dextazin®, que foi recentemente incluído no mercado, posiciona-se como uma ferramenta para a cessação tabágica para fumadores altamente motivados e que queiram rapidamente deixar de fumar, já que eliminam o vício físico da nicotina em 25 dias. No entanto, é necessário relembrar que tal como em todas as outras terapêuticas o vício psicológico não é tratado, recomendando-se um acompanhamento profissional para maximizar a abstinência.

A grande preocupação para o futuro é que não há dados de que o arsenal terapêutico atual seja também eficaz para a cessação tabágica de um fumador que consuma estas novas alternativas ao tabaco, sendo necessário mais estudos para confirmar a sua aplicabilidade e eficácia.

PROJETO 2: DENOSUMAB, NOVA ABORDAGEM NO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

Durante o estágio o CEDIME (centro de informação do medicamento e intervenções em saúde) com o apoio do laboratório AMGEN desenvolveu o programa de intervenção farmacêutica de apoio à pessoa em tratamento com denosumab, o OSTEOREMINDER. Este tem como objetivos principais aumentar o conhecimento das equipas das farmácias sobre a osteoporose e o fármaco, promover a adesão à terapêutica e contribuir para o conhecimento dos doentes sobre a doença, tratamento e a correta administração do medicamento. Motivada por este projeto fiz um estudo mais aprofundado sobre a osteoporose e o denosumab, dando particular ênfase aos dados de eficácia e segurança desta terapia.

OSTEOPOROSE

O osso não tem apenas as funções clássicas de locomoção, proteção dos órgãos internos e regulação da homeostasia mineral, mas também contribui para a regulação do metabolismo da glicose e gastos energéticos, bem como influencia as funções cognitivas, pela secreção de osteocalcina pelos osteoblastos.

A osteoporose é uma doença metabólica do osso, caracterizada por uma alteração da sua microarquitetura, devido a uma descompensação da homeostasia do mesmo, com aumento da reabsorção óssea e diminuição da formação. Esta alteração na homeostasia leva a que o osso se torne mais frágil, por perda de densidade óssea, aumentando o risco de fraturas.

A osteoporose é mais frequente em idosos e mulheres, sendo que, com o envelhecimento da nossa população, há a probabilidade de esta patologia aumentar, ainda mais, a sua expressão na comunidade nas próximas décadas. [53]

Esta é uma patologia silenciosa altamente prevalente que afeta 200 milhões de mulheres em todo o mundo e cerca de uma em cada três mulheres com mais de 50 anos apresenta uma fratura osteoporótica [54]. A osteoporose

contribui para 8,9 milhões de fraturas de fragilidade por ano em todo o mundo. Não só é uma patologia que causa uma deterioração na saúde física e psicológica, como também piora a qualidade de vida do utente e reduz a esperança média de vida. No Reino Unido, por ano, é responsável pelo internamento de mais de 300 000 pacientes por fraturas associadas à osteoporose [55], enquanto em Portugal são cerca de 10 000 internamentos anuais. [56] É assim fácil de entender que a osteoporose é uma patologia com despesas anuais significativas para os sistemas de saúde, por todo o custo associado à medicação, ao internamento e à reabilitação destes doentes, sendo que no Reino Unido no ano 2000 a despesa associada foi de 1,8 biliões de libras e a despesa estimada para o ano de 2025 é de 2,2 biliões de libras [55]; em Portugal esta despesa é de 220 milhões de euros anuais. [54,56]

ARQUITETURA DO OSSO

Para o osso ter a capacidade de manter as suas funções é necessário ocorrerem ciclos contínuos de modelação e remodelação óssea. A modelação é caracterizada por ter os focos de formação óssea e de reabsorção em locais distintos, sendo importante para o crescimento e adaptação do osso a alterações mecânicas; e a remodelação é um processo altamente coordenado com reabsorção e formação concomitantes, e é fulcral para a manutenção da integridade do esqueleto e manutenção da homeostasia do cálcio e fósforo. [53]

O osso é constituido por uma matriz orgânica, que é composta por colagénio, principalmente do tipo I, e por uma grande variedade de proteínas não colagénicas, que incluem glicosaminoglicanos, glicoproteínas e proteínas derivadas do plasma sanguíneo. As proteínas não colagénicas têm um papel fundamental no metabolismo do osso, incluindo a deposição, mineralização e remodelação do mesmo. O osso tem também uma parte inorgânica, que é composta por cálcio e fósforo, na forma de cristais de hidroxiapatite, que constituem 50 a 70% da massa óssea total. [55]

Para garantir que a remodelação do osso ocorre de forma correta é necessário haver comunicação entre os diferentes tipos de células envolvidas neste processo:

1) Osteócitos: são o tipo de célula mais abundante no osso, sendo importantes reguladores da homeostasia do cálcio e fósforo e têm um papel central como iniciadores da remodelação, uma vez que "comunicam" com os osteoblastos, e participam na ativação e diferenciação dos osteoclastos;
2) Osteoblastos: células que formam a massa óssea, que são reguladas por proteínas morfogénicas do osso (BMP) e proteínas da via de sinalização Wnt;
3) Osteoclastos: células que reabsorvem a massa óssea;
4) Células T-helper 17: têm um papel importante na osteoimunologia, e caracterizam-se pela expressão de IL-17 que é indutora de osteoclastogénese;
5) Rede de células dendríticas: presente na matriz óssea, e que liga os osteócitos à superfície óssea e à vasculatura, permitindo que os sinalizadores libertados pelos osteócitos atuem direta ou indiretamente na atividade dos osteoblastos e osteoclastos, nomeadamente o SOST, que é um inibidor da via de sinalização Wnt. [53]

Na osteoporose o papel dos osteócitos não é muito reconhecido, mas estas células são capazes de destruir a matriz óssea, através de um processo denominado de osteólise osteócita, e de depositar novo material ósseo nas suas imediações. Este processo permite que haja a remodelação óssea imediata nas proximidade dos osteócitos, sem haver necessidade de alterar uma grande quantidade da matriz óssea. [53]

É também importante relembrar que há dois grandes tipos de osso: os corticais, que constituem 80% dos ossos de um adulto, e os trabeculares, correspondendo aos restantes 20% (encontrando-se nos ossos longos e nas vértebras). Os ossos corticais são densos e têm uma taxa de remodelação anual muito baixa, rondando os 3%. Enquanto que os ossos trabeculares, têm uma taxa de remodelação anual de 26%, isto implica que têm um contéudo mineralizado menor, mas uma atividade metabólica mais ativa e mais reativa aos estímulos hormonais (o que é muito importante para a osteoporose e explica a localização das fraturas de fragilidade mais comuns). [55]

PATOFISIOLOGIA DA OSTEOPOROSE

Na osteoporose o processo de remodelação óssea está desequilibrado, havendo um favorecimento da reabsorção e uma menor formação óssea. A osteoporose é um excelente exemplo de uma patologia multifatorial, com uma complexa interação entre fatores genéticos, intrínsecos, exógenos e do estilo de vida. [53]

Para que o processo de remineralização ocorra de forma normal é necessário que existam níveis suficientes de cálcio e fósforo (base para a síntese do osso), vitamina D e de várias hormonas, como a hormona paratiroideia, a calcitonina, os estrogénios (no caso da mulheres) e a testosterona (no caso dos homens) [54]

A osteoporose pode ser dividida em três tipos principais:

1) Osteoporose primária: que é a mais comum e está associada aos baixos níveis de estrogénio e diminuição gradual da regeneração óssea, após a menopausa e com a idade. Esta é a única em que há uma relação inversamente proporcional entre a perda de matriz óssea, e o aporte de cálcio da dieta e os níveis de vitamina D;

2) Osteoporose secundária:

a) A outras patologias, como a insuficiência renal crónica, patologias com alterações hormonais, tais como o hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, diabetes mellitus ou hipogonadismo, ou perturbações gastrointestinais que alterem a absorção de nutrientes;

b) A medicamentos, tais como corticosteróides ou anticonvulsivantes.

3) Osteoporose idiopática: é a forma mais rara de osteoporose, não tendo causa identificável e pode ocorrer em populações que em teoria não seriam de risco, como mulheres na pré-menopausa, homens com menos de 50 anos, adolescentes e crianças. Nesta patologia os níveis de hormonas e vitamina D encontram-se normais. [54]

Tradicionalmente a osteoporose é atribuída a mecanismos endócrinos (deficiência em estrogénio), à dieta com baixo consumo de cálcio e fósforo e baixo aporte de vitamina D, mas nos últimos anos foram sendo descobertos novos mecanismos que ajudam à instalação da osteoporose. [53]

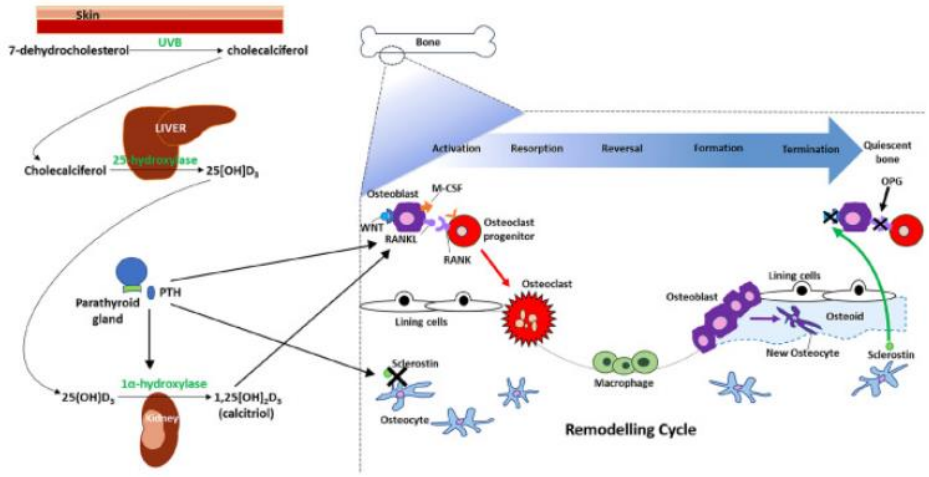


Figura 8 - Mecanismo de ação clássico da remodelação óssea. [55]

O ciclo de remodelação óssea ocorre por um processo com 5 etapas:

1) Ativação: a ativação da superfície do osso é mediada pelos osteócitos que sintetizam a forma solúvel do péptido RANKL, que interage com os recetores RANK dos percursores dos osteoclastos, induzindo a sua diferenciação em osteoclastos multinucleados. [53,55] O RANKL transmembranar também é expresso pelos osteoblastos. Os osteoblastos sintetizam também fator estimulador de colónias de macrófagos (M-CSF , que promove a sobrevivência dos percursores de osteoclastos e a sua diferenciação), quimoquinas (que vão recrutar percursores de osteoclastos) e metaloproteínas de matriz (que degradam o osteóide não mineralizado, expondo locais de adesão para os osteoclastos);

2) Reabsorção: os osteoclastos secretam iões de hidrogénio e enzimas lisossomais (catepsina) para uma zona selada entre a célula e a superfície do osso. Através da acidificação e proteólise vai haver a remoção de matriz óssea formando-se um túnel;

3) Reversão: esta fase ainda não está bem esclarecida, mas começa com uma sinalização osteoclástica que persiste por 4 a 5 semanas, e é responsável pela coordenação da atividade osteoclástica e osteoblástica característica dos

locais de remodelação óssea. Reconheceu-se a existência de "células de reversão" que apesar de serem distintas dos osteoclastos e osteoblastos, é ainda incerta a sua função e morfologia;
4) Formação: os osteoblastos começam a depositar osteóide não mineralizado até que todo o túnel que foi reabsorvido seja completamente preenchido. Isto resulta numa variação mínima no volume ósseo durante a remodelação. Quando a formação de osteóide termina, começa gradualmente a haver a mineralização do osso, através da incorporação de cristais de hidroxiapatite. Durante este processo 10 a 15% dos osteoblastos ficam aprisionados na matriz, diferenciando-se em osteócitos, que secretam esclerostina, para impedir a atuação de WNT nos osteoblastos e indução de nova remodelação.
5) Terminação: quando todo o túnel é substituido e remineralizado, o ciclo de remodelação termina através de uma série de sinais de término, que ainda não são totalmente conhecidos. [55]
A fase de ativação é estimulada pelo calcitriol (vitamina D ativa), pela hormona paratiroideia (PTH) e pelo WNT. No entanto, pela presença de esclerostina há a inibição da formação óssea derivada da WNT, e a presença de osteoprotegerina (OPG) inibe o mecanismo de interação RANK-RANKL, impedindo a diferenciação, atividade e sobrevivência dos osteoclastos, promovendo a sua apoptose. [55]

OSTEOIMUNOLOGIA

Nos últimos anos, na patofisiologia do osso, tem sido emergente o papel do sistema imune, sendo que o conceito de osteoimunologia descreve o papel de interação mútua entre o sistema imune e o osso.
Os osteoclastos são o protótipo de uma célula osteoimune, já que partilham um percursor com os monócitos, macrófagos e células dendríticas. Foi também detetado que em doenças inflamatórias há um aumento da destruição do osso. Um dos primeiros grupos de células imunes que foi identificado como tendo capacidade de mediar o osso, foi o das células T, particularmente as TCD4+. Posteriormente, foi reconhecido o papel das TH17 (uma subclasse de TCD4+), na artrite reumatóide (AR), pela sua capacidade de estimular indiretamente a reabsorção óssea via osteoclastos. Na AR há acumulação de células TH17 no líquido sinovial e a promoção da osteoclastogénese, com a secreção de IL-17 e estimulação da secreção de RANKL pelos fibroblastos sinoviais. Adicionamente a IL-17 aumenta a inflamação local e a produção de citoquinas inflamatórias como TNF e IL-6, que vão amplificar a expressão de RANKL. [53]
A contribuição do sistema imune na perda da matriz óssea na osteoporose é menos bem entendida. A cessação da função ovárica, com a inibição de secreção de estrogénios, tem um efeito direto nos osteoblastos, osteoclastos e osteócitos, por estes exprimirem recetores para esta hormona na sua superfície. A deficiência em estrogénios vai aumentar o número de osteoclastos e ao mesmo tempo diminuir o número de osteoblastos. No entanto, também é reconhecido o papel da deficiência de estrogénios na reabsorção óssea por uma via indireta: nos primeiros 10 anos após a menopausa em mulheres com osteoporose, há aumento da secreção de citoquinas osteoclastogénicas, nomeadamente TNF, IL-1, IL-6 e IL-7, quando comparadas com mulheres em pós-menopausa sem osteoporose. Em mulheres pós-menopausa com fraturas osteoporóticas, verifica-se há um aumento do número de TCD8+ e da produção de TNF, bem como da expressão de IL-17 via TCD4+. [53]
Outro elemento que está a ganhar relevância são as células dendríticas da medula óssea (BMDC), já que quando há uma ooforectomia, há um aumento de BMDC e subsequente aumento de IL-7 e IL-15 sintetizadas por estas células, que por sua vez vão induzir a produção independente de antigénio de IL-17 e TNF através de células T de memória.
As células T reguladoras são caracterizadas pela expressão do fator de transcrição FOXP3 que tem como funções a supressão de múltiplas células imunes e a prevenção de reações imunes e inflamatórias excessivas, para que não haja dano tecidular. Quando se inoculam células T reguladoras em ratinhos deficientes em células T, há um aumento da massa óssea e uma diminuição do número de osteoclastos.
As células B têm um papel na patofisiologia da osteoporose, pela descoberta que estas sintetizam RANKL e OPG, sendo, por isso, reguladoras do racio RANKL/OPG. Há um aumento da síntese de RANKL pelas células B em mulheres na pós-menopausa, alterando o racio e aumentando a ativação e diferenciação de osteoclastos. [53]

SENESCÊNCIA CELULAR E OSTEOPOROSE

A senescência celular descreve o desfecho celular induzido por diferentes tipos de agentes de stress e é associada a uma paragem irreversível do ciclo celular e resistência à apoptose. Adicionalmente, as células que entram em senescência têm uma elevada produção de citoquinas proinflamatórias, quimoquinas e proteínas de degradação de matriz extracelular, referindo-se a este estado como fenótipo secretório associado à senescência (SASP). O número de células em senescência aumenta com a idade, e têm um papel importante na disfunção tecidular associada à idade e no desenvolvimento de várias doenças relacionadas como a diabetes mellitus, a hipertensão, a aterosclerose e a osteoporose. [53]

Na osteoporose verificou-se que as células B, as células T, as células mielóides, os osteoprogenitores, os osteoblastos e os ostócitos, se tornam senescentes dentro do microambiente ósseo com a idade. Este aumento de SASP com a idade pode ser especialmente bem observado na senescência das células mielóides e dos osteócitos. Foi demonstrado que a eliminação de células senescentes ou a inibição da SASP previne a perda óssea relacionada com a idade em ratinhos, por reduzir a reabsorção de osso trabecular e cortical, aumentar a formação de osso na superfície endocortical e manter a formação de osso na superfície trabecular. [53]

DIAGNÓSTICO DA OSTEOPOROSE

O diagnóstico da osteoporose efetuada pela DEXA (absorsiometria radiológica de dupla energia)/osteodensitometria, que se baseia na relação proporcional entre a medição da densidade óssea com a massa óssea. Este exame é rápido fiável e indolor, usando radiação para medir a quantidade de cálcio e de outros minerais no osso; habitualmente, é realizada a avaliação no fémur proximal e/ou na coluna lombar. Neste exame é valorizado não só o valor da densidade mineral óssea, mas também do índice T (T-Score: número de desvios padrão, acima ou abaixo, da média de densidade óssea de um adulto jovem saudável - do pico de massa óssea para o sexo e raça), avaliado ao nível do colo do fémur, da anca total e da coluna lombar. Para o diagnóstico, é considerado o T-Score mais baixo entre estas três localizações. A medição da densidade mineral óssea no rádio distal é apenas realizada se nenhuma das outras for possível. De acordo com os critérios da OMS, considera-se que o utente têm osteoporose, quando o T-Score é $\leq$ -2,5; osteopenia para valores -2,5 < T-Score < -1 valores; sendo considerados normais valores de T-Score $\geq$ -1. Classificamos a osteoporose como grave quando existe uma fratura de fragilidade num individuo com T-Score $\leq$ -2,5.

A osteodensitometria não deve ser utilizada como exame de rastreio indiscrimiado. Assim, todos os homens e mulheres com mais de 50 anos devem ser acompanhados e avaliados clinicamente para determinar a presença de fatores de risco para osteoporose e decidir se há necessidade de avaliar a densidade mineral óssea. Apenas se referencia para realizar a DEXA, se:

1) Mulheres com mais de 60 anos ou homens com mais de 70 anos;
2) Mulheres pós-menopáusicas com menos de 65 anos ou homens com mais de 50 anos, que tenham 1 fator de risco major ou 2 fatores de risco minor;
3) Mulheres pré-menopáusicas ou homens com idade inferior a 50 anos, se existirem causas conhecidas de osteoporose secundária ou fatores de risco major. [54,56]

Para determinar o risco absoluto de fratura, a OMS desenvolveu o FRAX (fracture risk assessment), que integra um conjunto de fatores de risco de fraturas bem estabelecidos (idade, género, índice de massa corporal, fraturas de fragilidade anteriores, antecedentes familiares de fratura, utilização prolongada de glucocorticóides, causas secundárias de osteoporose, tabagismo e consumo de álcool atual), aferido para a população, calculando uma estimativa do risco de fratura major osteoporótica nos 10 anos seguintes. [54]

TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

O tratamento da osteoporose tem uma vertente de intervenção não farmacológica e uma de terapêutica farmacológica, com o uso de duas grande classes fármacos: anabólicos (teriparatida) e anti-catabólicos/anti-reabsortivos (todos os outros).

Para se ser candidato a terapêutica farmacológica, segundo a Sociedade Portuguesa de Reumatologia, é necessário ter mais de 50 anos e ter, pelo menos mais um dos seguintes critérios:

1) ≥1 fratura de fragilidade da anca ou ≥1 fratura sintomática de fragilidade vertebral;
2) ≥2 fraturas de fragilidade, independentemente da sua localização ou presença de sintomas;
3) FRAX Port (ferramenta de avaliação do risco de fratura), sem DEXA, ≥11% para fratura osteoporótica major ou ≥3% para fratura da anca;
4) FRAX Port, com DEXA, ≥9% para fratura osteoporótica major ou ≥2.5% para fratura da anca. [52,56]

Num estudo, foi verificado que apenas 21,8% da população recebia o tratamento adequado, e que a falta de adesão era o principal condicionante do subtratamento da osteoporose. [53]

O tratamento da osteoporose é potenciado quando há a adoção de medidas não farmacológias, associadas à farmacoterapia, nomeadamente:

1) Aporte adequado de cálcio e vitamina D: 1000 a 1200 mg/dia de cálcio e entre 400 a 800 UI de vitamina D. Independentemente da sua fonte (dieta ou através de suplementos alimentares,), o objectivo é a manutenção dos níveis séricos;
2) Atividade física: melhorar o equilibrio, melhorar os reflexos e aumentar a força muscular, que são de especial importância com o aumento da idade;
3) Reduzir o consumo de tabaco, álcool e cafeina: um indivíduo fumador tem maior risco de fratura quando comparado com um não fumador. O consumo excessivo de álcool (mais de 3 bebidas por dia), diminui a absorção de cálcio e vitamina D, altera o apetite e aumenta a predisposição para quedas. O consumo excessivo de café (mais de 2 chávenas de café cheias por dia) leva a um aumento da excreção renal de cálcio;
4) Prevenção de quedas: anualmente, 28 a 35% da população idosa com mais de 65 anos , sofre pelo menos uma queda, sendo que a queda é o principal fator de risco para fraturas osteoporóticas. Assim, na abordagem do paciente devem ser estudados e controlados alguns fatores clínicos e relacionados com a terapêutica, que aumentam o risco de queda. Os fatores clínicos são a patologia articular degenerativa, a alteração da acuidade visual, a disfunção vestibular, os défices de audição, o síndrome depressivo, as sequelas de acidentes vasculares cerebrais e a doença de Parkinson, etc. Quanto aos fatores relacionados com a terapêutica, estes podem estar relacionados com o uso de anti-hipertensores, benzodiazepinas, antidepressivos e antipsicóticos. [54]

O arsenal terapêutico disponível para o tratamento da osteoporose engloba 5 tipos diferentes de fármacos: bisfosfonatos, terapêutica hormonal de substituição, modeladores seletivos da recaptação de estrogénios, teriparatida e o denosumab.

BISFOSFONATOS

Estes fármacos inibem a reabsorção óssea por parte dos osteoclastos [57], ao serem captados por endocitose por estas células. No interior da célula podem ser conjugados com aminas, levando a uma inibição enzimática, diminuindo a formação de isoprenóides essenciais ao funcionamento celular. [54] O osso formado é de qualidade normal. Ainda não foi estabelecida uma duração média do tratamento da osteoporose usando estes fármacos, sendo necessária a reavaliação periódica, especialmente após 5 ou mais anos de tratamento. Devido à preocupação com os potenciais efeitos adversos da toma prolongada e dados sobre a sua eficácia, a Sociedade Portuguesa de Reumatologia recomenda uma interrupção do tratamento de 2 a 3 anos, após uma terapêutica oral de pelo menos 5 anos, ou 3 anos de tearpêutica intravenosa. [56,57]
Os bisfosfonatos mais utilizados atualmente são os aminobisfosfonatos. [54]
A biodisponibilidade destes fármacos é baixa, sendo cerca de 1% da dose ingerida, e a ingestão com alimentos reduz, ainda mais, a sua biodisponibilidade. Estes devem ser tomados em jejum, pelo menos meia hora antes de qualquer alimento, bebida ou outro tipo de medicamento, devido à sua baixa absorção; e por serem potencialmente agressivos para a mucosa esofágica, após a sua toma, deve-se manter a posição ortostática durante 30 a 60 minutos. Devido a todas estas percauções adicionais, estima-se que 68-75% dos utentes que tomam este fármaco abandonem a terapêutica ao fim de 6 meses. [58].

Tabela 10 - Posologias disponíveis em Portugal para a terapêutica com bisfosfonatos [54]

Posologia	Alendronato (oral)	Risedronato (oral)	Ibandronato (oral)	Zoledronato (IV)
Diário	10 mg	5 mg	-	-
Semanal	70 mg	35 mg	-	-
Mensal	-	-	150 mg	-
Anual	-	-	-	5 mg

TERAPÊUTICA HORMONAL DE SUSBTITUIÇÃO

A terapêutica hormonal de substituição é apenas considerada em mulheres pós-menopausa, pelo seu papel no osso como antireabsortivo. Os estrogénios têm capacidade de reduzir fraturas vertebrais e não vertebrais em cerca de 30%. [59] Mas devido aos riscos significativos de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar e cancro da mama, houve a reavalaiação da relação risco-benefício para a sua utilização na osteoporose. [60] A Sociedade Portuguesa de Reumatologia desaconselha o uso de terapêutica hormonal de substituição no tratamento da osteoporose [56], tendo sido publicada uma circular informativa pelo INFARMED em 2003 que considera esta terapêutica como desvaforável, enquanto primeira escolha na prevenção da osteoporose.[60]

MODULADORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE ESTROGÉNIOS (SERMS)

Os SERM são antiestrogénios não esteróides que competem com o estrogénio na ligação aos seus recetores distribuidos pelo corpo, podendo ter quer um efeito agonista quer um efeito antagonista, dependendo do tecido-alvo. No caso do osso vai ter um efeito agonista estrogénico, diminuindo a reabsorção óssea.

O único SERM aprovado em Portugal para a prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopausa é o raloxifeno. [61]

Para além de prevenir a reabsorção óssea, este fármaco tem também a capacidade de reduzir as concentrações de colesterol total e de manter um perfil lipídico favorável. Está associado a um aumento do risco de acidentes tromboembólicos e pode também associar-se a uma agravamento dos sintomas vasomotores da menopausa. [62]

A Sociedade Portuguesa de Reumatologia não recomenda o seu uso nas guidelines mais recentes, apesar de a *Endocrine Society* ponderar o seu uso em alguns casos. [56]

TERIPARATIDA

A teriparatida é o fragmento ativo da hormona paratiroideia humana endógena, sendo que o seu mecanismo de ação passa pela ação direta sobre os osteoblastos, levando indiretamente ao aumento da absorção intestinal de cálcio e da reabsorção tubular de cálcio e fósforo. Ao contrário dos outros fármacos, este é um agente anabólico, que vai aumentar a formação óssea. [63]

Este fármaco é administrado diariamente por injeção subcutânea na coxa ou abdómen, levando ao aumento da deposição de nova massa óssea, por estimulação preferencial da atividade osteoblástica sobre a osteoclástica. O período máximo de tratamento é de 24 meses, sendo que, após este, o fármaco nunca mais se pode administrar ao mesmo doente na sua restante vida.

Por ser uma terapêutica de alto custo e de necessidade de administração diária [63], esta é reservada para indivíduos com risco muito aumentado de fraturas de fragilidade, em casos de múltiplas fraturas prévias e de refratariedade ao tratamento convencional. [56]

DENOSUMAB

O RANKL é um membro da superfamília do fator de necrose tumoral (TNF). É expresso pelas células T ativadas, células B, células do estroma ósseo, osteoblastos, ostócitos e condrócitos. Há duas formas de RANKL: uma que é uma glicoproteína transmembranar que fica na superfície celular, e uma forma solúvel que é libertada da membrana pela ação das metaloproteinases. A ligação do RANKL ao seu recetor RANK, permite a difererenciação, sobrevivência e fusão dos percursores de osteoclastos e também ativa os osteoclastos maduros e inibe a sua apoptose, promovendo a reabsorção óssea. [64, 65]

O denosumab é um anticorpo monoclonal humano (IgG2) que se liga com elevada afinidade e especificidade [65] ao RANKL, impedindo a sua interação com o recetor RANK. Por impedir esta interação, condiciona uma inibição da formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, diminuindo a reabsorção óssea.

Devido ao seu efeito reabsortivo tão potente, a sua posologia é de 60 mg, com administração por via subcutânea, a cada 6 meses. Ao fim de 3 anos de tratamento há um redução de 69% das fraturas vertebrais clínicas, 20% das fraturas não vertebrais, 20% das fraturas não vertebrais graves e 35% das fraturas osteoporóticas graves.

Como o denosumab não têm excreção renal é uma excelente opção para pacientes com insuficiência renal, sem ser necessário o ajuste de dose.

Este fármaco tem uma maior adesão terapêutica dos doentes aos 12 meses, em comparação com os bisfosfonatos orais. [64] Quando ocorre a descontinuação do tratamento pode haver reversão dos benefícios, sendo que em 12 meses há aumento dos níveis dos marcadores ósseos para níveis superiores aos existentes antes do início do tratamento. Ao final de 2 anos de descontinuação os níveis são similares aos presentes antes do tratamento. [65]; pelo que deve ser considerada a substituição por outro fármaco adequado a esta patologia. [59]

Segundo a Sociedade Portuguesa de Reumatologia, o denosumab deve ser considerado apenas nos casos de intolerância oral, má absorção, demência ou não adesão a terapêuticas de primeira linha. [56] Este fármaco é contraindicado em casos de hipersensibilidade à substância ativa e/ou excipientes, mas também em casos de hipocalcemia. [64]

Farmacodinâmica

Como já foi referido anteriormente, o denosumab liga-se com elevada especificidade e afinidade ao RANKL, tendo um K_d de aproximadamente 10^{-12} M (K_d ou constante de dissociação, traduz a afinidade fármaco-recetor, sendo esta tanto maior, quanto menor é o valor de K_d). Devido ao baixo valor de K_d, o denosumab têm mais afinidade e uma duração de ação maior do que a OPG natural e outras moléculas estudadas para a inibição da interação RANK-RANKL, condicionando uma supressão dos osteoclastos mais prolongada. Devido à grande especificidade do denosumab para o RANKL, não há uma interação deste fármaco com outros ligandos da família TNF, incluindo o *TNF-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL). Em contraponto, a falta de especificidade era muito comum nas outras moléculas estudadas para inibir a interação RANK-RANKL. [65]

No 3º mês após a administração de denosumab verifica-se a diminuição máxima dos marcadores de remodelação óssea, com uma diminuição de 70-90% dos marcadores de reabsorção (como o telopéptido-C do colagénio tipo I, CTX) e de 55-75% dos marcadores de formação (como o propéptido-N do procolagénio tipo I, P1NP). [65]

Devido aos efeitos antireabsortivos do denosumab, após a administração há uma diminuição dos níveis séricos de cálcio de uma forma dependente da dose, sendo que esta redução não excede os 10%; o mesmo se verifica com o fósforo sérico. Os níveis de hormona paratiroideia aumentam até 3 vezes o seu nível inicial, após uns dias, e voltam aos seus níveis basais depois de alguns meses da administração de denosumab.

Foram realizados estudos sobre a dose e posologia ótimas para a dministração deste fármaco e concluiu-se que a dose de 60 mg leva a uma inibição do RANKL similar à feita por uma dosagem ajustada ao peso, não sendo por isso necessário ajuste da mesma. [65]

Farmacocinética

A farmacocinética da administração subcutânea do denosumab é não linaer com a dose, não sendo ainda perfeitamente conhecido o mecanismo. Por este facto, há um aumento do *mean serum time residence* com a dose, entre o dia 12 ao 46 após a administração.

Os níveis séricos de denosumab apresentam 3 fases distintas, após a sua administração:

1) Fase de absorção prolongada: as concentrações sérica máximas são atingidas 5 a 21 dias após a administração (para a dose de 60mg, a concentração máxima costuma ser atingida 10 dias depois da administração). O aumento da concentração máxima é desproporcional ao aumento de dose;
2) Fase β prolongada: caracterizada por aumento do tempo de semi-vida proporcional à dose do fármaco, até um máximo de 32 horas (60mg de denosumab têm um tempo de semi-vida de 25-32 dias);
3) Fase terminal rápida: esta fase torna-se evidente para concentrações inferiores a 1000 ng/ml, sendo que há aumento do tempo de semi-vida, de uma forma dose dependente, de 5 para 10 dias.

A biodisponibiliade do denosumab após administração cutânea é de 61% a 64%. Tem uma taxa de absorção 0,00883 h^{-1}, um nível de RANKL base de 614 ng/ml, uma constante de *quasi steady-state* de 138 ng/ml e uma taxa de degradação de RANKL de 0,00148 k^{-1}. A sua absorção é provavelmente mediada pelo sistema linfático, com um volume central de distribuição de 2,49L/66kg e a sua clearance ocorre pelo sistema reticuloendotelial, sendo a clearance linear de 3,06ml/h/66kg. [65]

Eficácia clínica

O estudo original para comprovar a segurança e eficácia do denosumab foi o estudo FREEDOM, em que durante 36 meses dois grupos recebiam uma injeção a cada 6 meses do fármaco ou de um placebo. Neste estudo a densidade mineral óssea (BMD) aumentou em média 9,2% na coluna lombar e 6,0% na anca total ao fim dos 3 anos de estudo. Por outro lado, a existência de novas fraturas foi mais baixa no grupo do denosumab com 2,3% de novas fraturas vertebrais (redução de 68%), 6,5% de novas fraturas não vertebrais (redução de 20%) e 0,7% de fraturas na anca (redução de 40%), quando comparadas com 7,2%, 8,0% e 1,2% respetivamente no grupo placebo. Esta redução nas fraturas é equivalente à obtida com o uso de bisfosfonatos [66] Numa meta-análise o aumento de BMD aconteceu em todas as medições feitas quando comparado com o placebo, sendo que foi de 3,43% no rádio distal (variando entre 3,24% e 3,62%), 3,05% no colo do fémur (variando entre 1,78% e 4,33%), 6,25% na coluna lombar (variando entre 4,59% e 7,92%), 4,36 % na anca total (variando entre 4,07% e 4,66%), e 3,20% da BMD do corpo total (variando entre 2.03% e 4,38%). Nesta meta-análise, verifica-se uma diminuição significativa do risco de desenvolver fraturas; o risco relativo é de 0,57 para fraturas clínicas (varia de 0,51 a 0,63), de 0,83 para fraturas não vertebrais (varia de 0,70 a 0,97), de 0,32 para fraturas vertebrais (varia de 0,25 a 0,40) e de 0,61 para fraturas da anca (varia de 0,37 a 0,98). [67]

Quando os estudos são feitos em doentes com um valor de *T score* mais elevado (> -2,5), as diferenças clínicas (10,5% denosumab vs 10,9% placebo) e na incidência de novas fraturas (7.0% denosumab vs 8.7% placebo) não são tão notórias, no entanto, o aumento da BMD ocorre sempre. [65]

Aquando da descontinuação do denosumab há uma perda dos ganhos na BMD, que voltam a níveis pré-tratamento em 48 a 63 meses. Caso o doente volte a administrar o denosumab depois de 12 meses de descontinuação, ao fim de 12 meses da nova terapia o aumento na BMD ocorre de uma forma mais rápida, sendo comparáveis aos que se encontram ao fim de 24 meses de tratamento inicial.

O aumento da eficácia clinica do denosumab está associado a um menor índice de massa corporal. Uma das teorias para explicar este fenómeno é que a baixa massa corporal aumenta proporcionalmente a quantidade de fármaco por quilograma, aumentando a exposição nos tecidos alvos. No entanto, esta teoria é pouco suportada já que a farmacocinética do denosumab não é notoriamente afetada pela massa corporal, evidenciada pela farmacodinâmina constante numa grande variedade de pesos. A outra teoria é que em mulheres com baixo índice de massa corporal, os níveis de estradiol são mais baixos, o que resulta num maior *turnover* ósseo e maior risco de fratura, o que implica uma maior intervalo de atuação e de benefício com o uso do denosumab. [65]

Segurança

Com a administração do denosumab existe um aumento putativo do risco de infeções graves, reações dermatológicas não específicas e hipocalcemia, como referido no RCM do Prolia®.

Nas reações adversas frequentes, que ocorrem em pelo menos 10% dos pacientes, há um aumento do risco relativo em relação ao placebo da obstipação (1,53), da flatulência (1,58), da dor faringolaringea (3,02) e de *rash* (3,00). No entanto, também há diminuição do risco relativo (em comparação com o placebo) de quedas (0,80) e de periartrite (0,17). [67]

Os efeitos laterais mais preocupantes deste fármaco podem ser divididos em dois grupos: reações por falta de especificidade tecidular (risco de infeção grave, cancros, eczema e reações não dermatológicas e calcificações vasculares); e reações por efeito exagerado no tecido ósseo (hipersupressão da remodelação óssea, hipocalcemia, diminuição ou atraso na regeneração de fraturas, osteonecrose mandibular). [65]

O RANKL não só está relacionado com o aumento da sobrevivência dos osteoclastos, mas também com o das células dendríticas e da capacidade de apresentação de antigénios. Com a inibição deste ligando pode haver uma alteração da função imune e aumentar a suscetibilidade para infeções. Para além disto, a via do RANKL têm um papel secundário no sistema imune potencialmente pelo efeito na intensidade da resposta inflamatória. O denosumab está associado a um aumento de risco de infeções graves de 0,25% quando comparado com a população que não toma esta medicação. No estudo FREEDOM houve um aumento numérico no grupo tratado com desnosumab dos pacientes que desenvolveram infeções cutâneas (celulite e erisipela), eventos de diverticulite e de infeções do tracto gastrointestinal, urinárias, auriculares e renais, bem como endocardite, mas o número total de eventos foi muito baixo. [65]

A falta de especificidade tecidular gerou algumas preocupações sobre a possibilidade de o denosumab poder aumentar o risco de cancro, já que a OPG tem capaciade de se ligar ao TRAIL, que é um fator de sobrevivência de células cancerígenas, podendo alterar o mecanismo natural de defesa contra a tumorigénese. Apesar de o denosumab imitar o efeito da OPG na sua relação com RANKL, foi demonstrado que o denosumab não tem afinidade para o TRAIL humano. Numericamente há um aumento do número de cancros detetados nos grupos que usam denosumab em comparação com os de placebo: um estudo reporta 1,9% no denosumab e 0% no placebo, outro reporta 2,4% no grupo de denosumab e 0,6% no placebo e no estudo FREEDOM é indicado 4,8% no grupo do denosumab e 4,2% no grupo de placebo. No entanto, em várias meta-análises realizadas, estas diferenças não são consideradas estatisticamente significativas para sustentar a preocupação com o aumento da incidência de cancro com o uso do denosumab. Para clarificar este risco putativo a longo prazo é de extrema importância a farmacovigilância por todos os profissionais de saúde, com comunicação de situações suspeitas, no portal RAM do INFARMED. [65]

O eczema e as reações alérgicas cutâneas, como dermatites e *rashes*, são uma outra preocupação da falta de especificidade tecidular do denosumab, já que o RANKL também é expresso nos queratinócitos quando a pele está inflamada, e o RANK é expresso nas células de Langerhans da pele. A ação coordenada dos dois leva à ativação de célula T reguladoras e controlo da hipersensibilidade de contacto e resposta autoimune. A perturbação do efeito do RANKL pelo denosumab pode levar a amplificação de reações alérgica cutâneas e respostas inflamatórias, que levam a hipersensibilidade cutânea. No estudo FREEDOM houve um ligeiro (mas significativo) aumento do risco de eczema e a incidência combinada de eczema, dematite e *rash* foi de 10,8%. [65]

Um outro efeito controvérso desta falta de especificidade tecidular é o efeito do denosumab na calcificação vascular. Em modelos pré-clínicos as doses de OPG que inibiam a reabsorção óssea podiam potencialmente inibir a calcificação de artérias induzida pela varfarina, e a inibição do RANKL diminuia a deposição de cálcio vascular em doentes com osteoporose secundária a tratamento com glucocorticóides. Os níveis séricos de OPG estão associados à presença e severidade de doença coronária arterial, o que sugere que a OPG pode ter um papel na progressão desta doença, na mortalidade cardiovascular e no *onset* de doenças cardiovasculares, no entanto estas alegações ainda não foram confirmadas. No estudo FREEDOM verificou-se que a hipercolesterolemia era um evento adverso que ocorria em 7,2% dos pacientes do grupo do denosumab, sendo a hipercolestrolemia é um fator de risco para a aterosclerose e calcificação vascular. [65]

Pelo seu efeito marcado de antireabsorção óssea, a hipocalcemia é detetada em 1,7% dos doentes do grupo do denosumab, no estudo FREEDOM, em comparação com 0,4% do grupo placebo.

Apesar de extremamente rara, o potencial risco de osteonecrose mandibular em doentes tratados com denosumab é uma grande preocupação. Para além dos casos relatos na literatura, houve um estudo com análise feita em pacientes com metátases ósseas no qual se quantificaram as lesões mandibulares de osteonecrose consistentes com o uso de denosumab, sendo que se verificou uma incidência semelhante à do ácido zoledrónico. No que conta à preocupação com a diminuição ou atraso na regeneração de fratura, o uso de denosumab não teve nenhum efeito adverso nas propriedades mecânicas da regenração do osso. [65]

Tratamento continuado

Atualmente um dos grandes problemas com a terapêutica para a osteoporose é a limitação da duração segura dos tratamentos disponíveis em humanos. A teriparatida só pode ser usada no máximo durante dois anos, após este tempo nunca mais pode ser readministrada nodoentes. A administração prolongada de bisfosfonatos tem levantado preocupações sobre o aumento da incidência de reações adversas graves raras, sendo recomendada a paragem do fármaco após 5 a 10 anos de tratamento e reavaliação da terapêutica. [68]

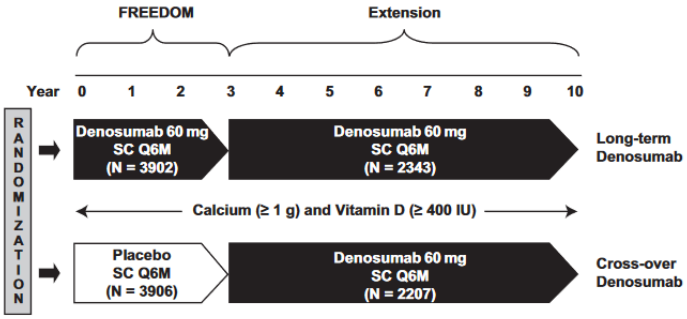


Figura 9: Organização do estudo FREEDOM extension. [68]

Como tentativa de responder a esta limitação, houve uma extensão do estudo FREEDOM inicial (duração de 3 anos), em que se manteve a posologia de denosumab no grupo de estudo, para se estudar o efeito a longo prazo deste. No grupo placebo do estudo original, no estudo de extensão, administrou-se o denosumab para testar a reprodutibilidade (*cross-over*), como pode ser observado na figura 9. Atualmente, estão disponíveis os resultados dos primeiros dois anos do estudo de extensão (figura 10 a 12).

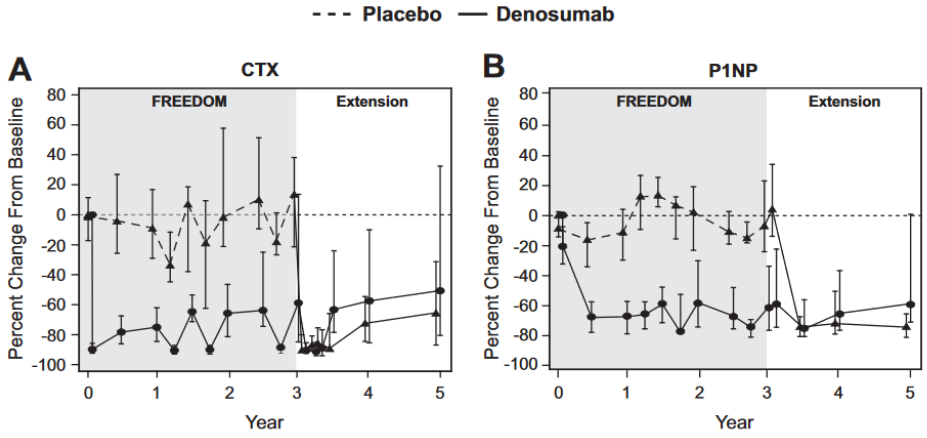


Figura 10: Alteração, em percentagem, dos marcadores de remodelação óssea na extensão do estudo FREEDOM. [68]

Podemos verificar que quando o denosumab é dado durante 5 anos há uma diminuição consistente dos valores dos biomarcadores ósseos, quer do CTX, quer do P1NP. No grupo *cross-over*, a diminuição dos biomarcadores é equivalente à que se notou no estudo original.

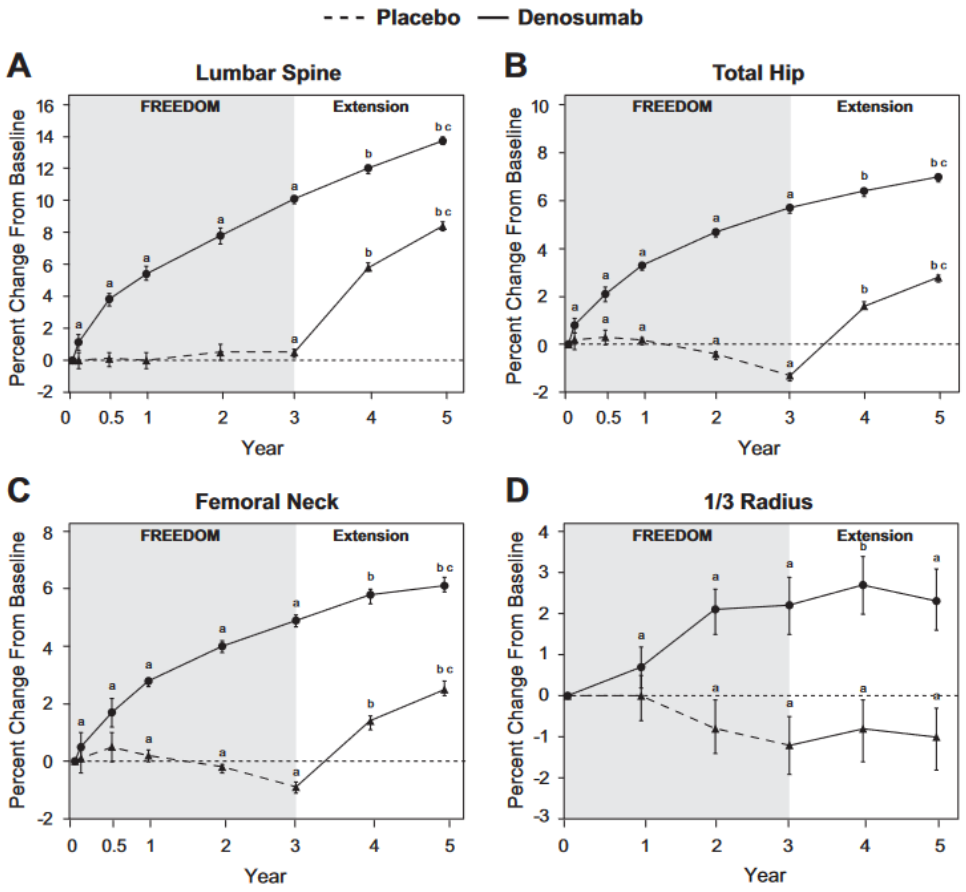


Figura 11: Alteração da densidade mineral óssea, em percentagem, na extensão do estudo FREEDOM. [68]

Pela observação dos gráficos, no grupo de estudo da exposição a longo prazo, há um aumento da BMD no 4º ano de exposição de 1,9% na coluna lombar, de 0,8% na anca total, de 0,9% no colo do fémur; e no 5º ano estes valores aumentaram 1,6%, 0,6% e 0,4% respetivamente. Ao fim dos 5 anos o aumento foi de 13,7% na coluna lombar, de 7,0% na anca total e de 6.1% no colo do fémur. A medição no rádio distal não sofreu aumentos significativos com a extensão.

No grupo de *cross-over*, ao fim de 2 anos do estudo de extensão, a BMD aumentou 7,7% na coluna lombar, 4,0% na anca total, 3,3% no colo do fémur e 0,3% no rádio distal. No estudo original, ao fim de 2 anos a BMD aumentou 7,8% na coluna lombar, 4,7% na anca total, 4,0% no colo do fémur e 2,1% no rádio distal. Esta similaridade, especialmente nas duas primieiras medições, comprova a reprodutibilidade do estudo inicial.

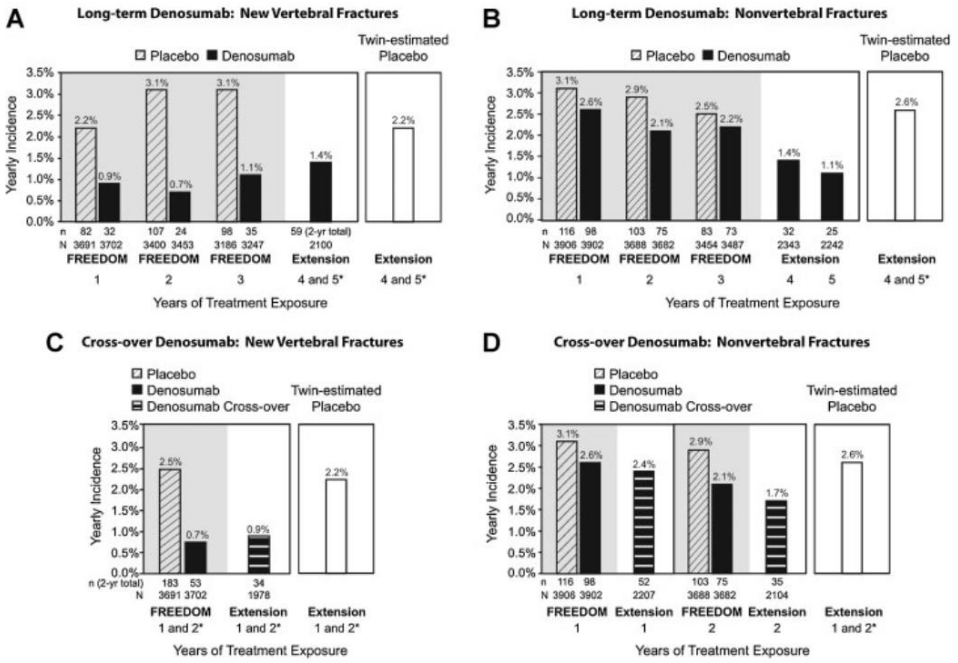


Figura 12: Incidência anual de novas fraturas, em percentagem, da exposição a longo prazo de denosumab e do grupo *cross-over*, quando comparados com uma estimativa do risco sem a toma do fármaco gerada por um programa de computador (*twin-estimated placebo*). [68]

No que conta ao grupo de exposição a longo prazo ao denosumab, a incidência de novas fraturas vertebrais foi de 1,4% no 4º e 5º ano de administração e foram inferiores aos 2,2% de incidência estimada para uma pessoa que não tomasse o fármaco. Para as fraturas vertebrais a incidência no 4º anos foi de 1,4% e no 5º anos foi de 1,1%, ambas inferiores 2,6% estimado.
No que conta ao grupo *cross-over* a incidência de fraturas vertebrais foi de 0,9% nos dois anos de estudo (semelhante ao 0,7% do estudo inicial) e foi inferior a 2,2% do estimado para uma pessoa que não tomasse fármaco. No que conta à incidência de fraturas não vertebrais, no 1º ano a incidência foi de 2,4% e no 2º ano foi de 1,7%, semelhantes às que se registaram no estudo inicial de 2,6% e 2,1%, respetivamente. No estudo de extensão, ambas as medições foram inferiores às estimadas para uma pessoa que não tomasse este fármaco, sendo de 2,2% para as fraturas vertebrais e de 2,6% para as não vertebrais.

No estudo dos efeitos adversos, no grupo que tomava denosumab no estudo original (OR) foi registada uma incidência ajustada de 154,3 efeitos adversos totais, com 10,6 de efeitos adversos graves e 0,6 de efeitos adversos fatais. No grupo do estudo de uso prolongado do denosumab os valores de incidência ajustada, foram respetivamente 113,2 , 10,8 e 0,6 , comprovando que o uso deste fármaco a longo prazo não aumenta a probabilidade de efeitos adversos. A incidência de cancro foi de 2,0, sendo que no estudo original foi de 1,8, o que significa que o uso prolongado não aumenta o risco de desenvolver cancro. No que conta ao grupo *cross-over* (CO) a incidência da totalidade dos efeitos adversos (111,4 CO vs 154,3 OR), dos efeitos adversos graves (11,1 CO vs 10,6 OR) e dos efeitos adversos fatais (0,8 CO vs 0,6 OR) foi sempre igual ou inferior às do grupo que tomava denosumab no estudo original, garantindo a reprodutibilidade do estudo. [68]

OSTEOREMINDER

O OSTEOREMINDER foi um programa desenvolvido pela CEDIME, juntamente com a AMGEN, com o objetivo de:
1) Promover o maior conhecimento das equipas das farmácias sobre a osteoporose e os tratamentos disponíveis no mercado;
2) Promover a adesão à terapêutica e contribuir para o uso correto, seguro e efetivo do denosumab;
3) Fazer uma colheita de dados para ter evidências do mundo real;
4) Promover a literacia em saúde dos utentes. [54]

A minha contribuição para esta iniciativa na Farmácia Ferreira da Silva passou por dar a formação sobre o programa, com apoio num powerpoint montado por mim e pela Dra. Ângela Campos (Anexo II). Depois destas formações passou-se para a a implementação do seguinte fluxograma.

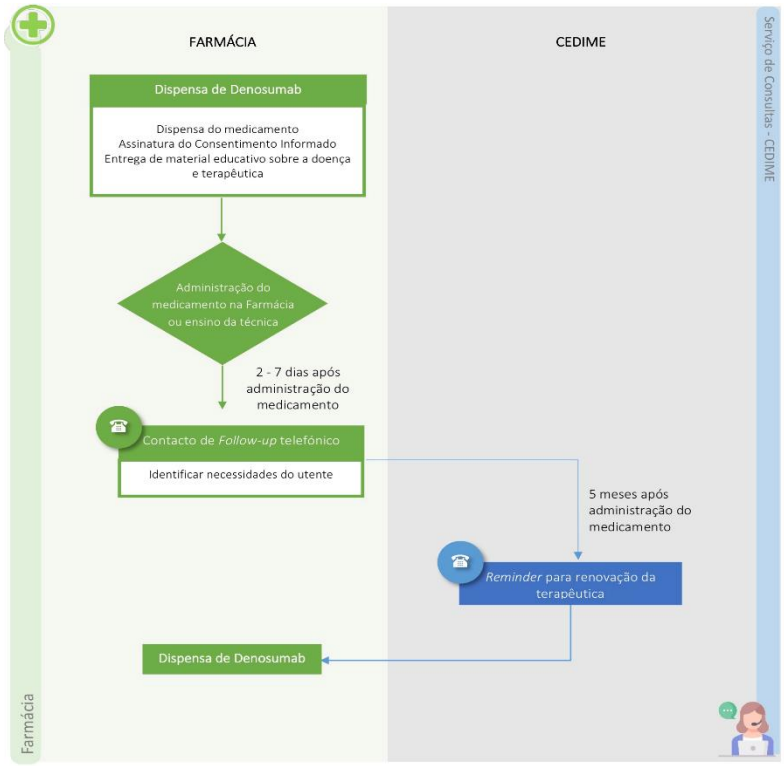


Figura 13 - fluxograma de intervenção do OSTEOREMINDER. [54]

Na altura da dispensa apresentávamos as vantagens de um *follow-up* para o utente, do *feedback* para o laboratório com o objetivo de melhoria da experiência da administração e farmacovigilância, a garantia da proteção de todos os dados, e de que 5 meses após a toma seriam contactados para relembrar da administração seguinte.

Caso houvesse o consentimento pelo utente, este era conduzido para o serviço de enfermagem para se assinar o consentimento informado, a entrega do folheto informativo do programa e um panfleto fornecido pelo CEDIME com mais informações; reforçávamos também as medidas de prevenção de queda, a importância do aporte adequado de cálcio e vitamina D. O lote do Prolia® administrado a cada utente era sempre associado à cópia do consentimento informado, que ficava na farmácia, caso fosse necessário reportar no portal RAM alguma reação adversa.

De acordo com a preferência do utente, o denosumab podia ser administrado na farmácia pela enfermeira de serviço nesse dia.

Mas se o utente optasse por administrar o denusomab em casa, reforçavamos que:

1) Não se deve pegar na seringa pelo êmbolo ou pela proteção da agulha, uma vez que isto pode danificar o dispositivo;

2) A seringa só deve ser retirada do frigorífico quando for para administrar, podendo que esta aqueça até à temperatura ambiente para tornar a administração mais confortável. Caso o doente ainda fosse às compras no shopping, deixava-se a medicação devidamente identificada e separada no frigorifico da farmácia, e se o utente demorasse a fazer o caminho do shopping a casa era fornecido um saco de refrigeração;

3) Relembrávamos que não se deve agitar a seringa;

4) Não se deve remover a tampa da agulha até se estar pronto a administrar. [54]

Explicava-se como deveria ser feita a administração:

1) Desinfetar o abdómen ou parte superior da coxa , com uma compressa embebida em álcool ou equivalente;

2) Retirar a tampa da agulha, puxando a direito, sem rodar e não tocar na agulha nem pressionar o êmbolo;

3) Fazer uma prega na pele com o polegar e indicador, sem apertar com força, e introduzir a agulha na totalidade;
4) Empurrar o êmbolo devagar, com pressão constante, mantendo sempre a prega da pele, até ouvir um estalido, que indica que se injetou a solução na totalidade;
5) Libertar o êmbolo, retirar a agulha e soltar a pele;
6) Caso se forme uma mancha de sangue, limpar cuidadosamente com algodão ou equivalente, se necessário cobrir com um penso adesivo;
7) Colocar o Prolia® na caixa e descartar num local apropriado para resíduos cortantes. [54]

A chamada de *follow-up* recomendada era feita entre o 2º e o 7º dia após administração. Na chamada questionávamos sobre toda a experiência e se tinham sentido algum sinal ou sintoma fora do habitual, relembrando, no final, algumas medidas não farmacológicas adequadas ao utente.
De março a julho de 2022, 10 utentes aderiram ao programa, sendo oito mulheres e dois homens; e apenas dois fizeram a administração em casa. A reação mais reportada nas chamadas de *follow-up* foi a sensação de pisadura no local de administração, semelhante à das vacinas e nenhum utente comunicou sinais ou sintomas de reações adversas graves ou inesperadas que necessitassem de ser reportadas no portal RAM do site do INFARMED.

CONCLUSÃO

A perda de densidade mineral óssea é uma consequência natural do envelhecimento e da menopausa. De acordo com os critérios da OMS, existe osteoporose quando há uma excessiva redução da BMD. Esta patologia é considerada um problema de saúde pública, pela sua incidência, custos associados, e elevada morbilidade e mortalidade associadas, uma vez que condiciona um aumento do risco de fraturas.
A osteoporose é uma doença multifatorial, cujo conhecimento tem sido expandido nos últimos anos, nomeadamente com a elucidação da importância da imunidade celular nesta patologia. Com estas descobertas podem ser abertas novas portas para o tratamento e modulação desta patologia.
O arsenal terapêutico atual é composto por 5 grupos de fármacos, mas os bisfosfonatos, teriparatida e denosumab são os mais usados. Os SERMs são de uso muito restrito, sendo de pouca expressão na realidade de tratamento da patologia.
O mecanismo de ação do denosumab passa pela ligação com elevada seletividade e especificidade ao RANKL, impedindo a sua interação com o recetor RANK, impedindo o desenvolvimento, ativação e sobrevivência dos osteoclastos, o que diminui a reabsorção óssea. Este fármaco é administrado subcutaneamente de forma bianual, numa dosagem de 60mg, que não tem de ser ajustada ao peso, nem à função renal do utente. Quanto à eficácia do denosumab este aumenta os níveis de BMD em todas as medições feitas, sendo que este aumento é tanto maior quanto maior for a duração do tratamento; há também uma diminuição marcada do risco de fraturas nos pacientes que usam este fármaco. No que conta à segurança, o denosumab não tem um conjunto de efeitos adversos comuns que sejam de elevada intensidade ou de grande risco para a saúde. A maioria dos potenciais efeitos adversos graves que causavam preocupações na comunidade científica eram as reações por falta de especificidade tecidular (risco de infeção grave, cancros, eczema e reações não dermatológicas, e calcificações vasculares); e as reações por efeito exagerado no tecido ósseo (hipersupressão da remodelação óssea, hipocalcemia, diminuição ou atraso na regeneração de fraturas, osteonecrose mandibular); mas foi demonstrado que estas têm uma incidência semelhante a outros tratamentos ou apresentam uma expressão absoluta tão baixa, que a sua dependência do fármaco foi questionada (putativo). No entanto, não se pode descorar a farmacovigilância, sendo projetos como o OsteoReminder importantes para a correta utilização do fármaco e controlo contínuo de efeitos adversos.
Quanto ao uso prolongado do denosumab, pelo estudo extendido do FREEDOM podemos ver que os efeitos na BMD e no risco de fraturas continuam a ser benéficos, e que não há uma maior incidência de efeitos adversos de todos os tipos com este aumento da duração de tratamento. Tudo isto leva a colocar a hipótese de se poder usar este fármaco em terapia de longa duração, algo que é deficiente no arsenal terapêutico atual para a osteoporose.

CONCLUSÃO GLOBAL

O meu estágio curricular permitiu-me ganhar novas competências, fomentar a importância do trabalho em equipa, e desenvolver um pensamento crítico, flexível e holístico englobando os conhecimentos científicos que apreendi durante o curso, novos conhecimentos adquiridos durante o estágio e a sua adequada aplicação na prática diária, nomeadamente perante o cliente/doente. Quer na Farmácia Ferreira da Silva, quer no Hospital CUF do Porto, foi-me sempre cultivado, pelos colegas, um espírito de curiosidade e de confiança, o que me permitiu colocar questões e gerar "tertúlias" das quais surgiram temas tão interessantes como os que abordo neste relatório. Não posso deixar de salientar que, para além destas vertentes científica e profissional, a vertente emocional foi particularmente desafiante e marcante; este estágio permitiu-me desenvolver uma capacidade de empatia e de gestão de emoções, quer entre os membros das equipes de trabalho que integrei, quer com os clientes. A capacidade de gerir todas estas emoções de uma forma profissional, humana e saudável foi provavelmente a valência mais importante que adquiri.

BIBLIOGRAFIA

[1]. Circular informativa nº 022/CD/100.20.200 do Infarmed IP, de 14 de março de 2022 (acedida a 25 de abril de 2022). Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/alertas/-/journal_content/56/15786/5985364

[2]. Lamore S, Cabello C, Wondrak G. The topical antimicrobial zinc pyrithione is a heat shock response inducer that causes DNA damage and PARP-dependent energy crisis in human skin cells. Cell Stress and Chaperones. 2009;15(3):309-322 (acedida a 12 de julho de 2022). Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2866994/

[3]. Zhao C, Chen X, Yang C, Zang D, Lan X, Liao S et al. Repurposing an antidandruff agent to treating cancer: zinc pyrithione inhibits tumor growth via targeting proteasome-associated deubiquitinases. Oncotarget. 2017;8(8):13942-13956. (acedido a 14 de julho de 2022). Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5355152/

[4]. 2. Carraway R, Dobner P. Zinc pyrithione induces ERK- and PKC-dependent necrosis distinct from TPEN-induced apoptosis in prostate cancer cells. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research. 2012;1823(2):544-557. (acedido a 15 de julho de 2022). Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488911002722?via%3Dihub

[5]. Maier J, Pickering G, Giacomoni E, Cazzaniga A, Pellegrino P. Headaches and Magnesium: Mechanisms, Bioavailability, Therapeutic Efficacy and Potential Advantage of Magnesium Pidolate. Nutrients. 2020;12(9):2660. (acedido a 20 de julho de 2022). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32878232/

[6]. Dolati S, Rikhtegar R, Mehdizadeh A, Yousefi M. The Role of Magnesium in Pathophysiology and Migraine Treatment. Biological Trace Element Research. 2019;196(2):375-383. (acedido a 20 de julho de 2022). Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-019-01931-z

[7]. Cegielska J, Szmidt-Sałkowska E, Domitrz W, Gaweł M, Radziwoń-Zaleska M, Domitrz I. Migraine and Its Association with Hyperactivity of Cell Membranes in the Course of Latent Magnesium Deficiency—Preliminary Study of the Importance of the Latent Tetany Presence in the Migraine Pathogenesis. Nutrients. 2021;13(8):2701. (acedido a 25 de julho de 2022). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34444861/

[8]. Khani S, Hejazi S, Yaghoubi M, Sharifipour E. Comparative study of magnesium, sodium valproate, and concurrent magnesium-sodium valproate therapy in the prevention of migraine headaches: a randomized controlled double-blind trial. The Journal of Headache and Pain. 2021;22(1). (acedido a 21 de julho de 2022). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33827421/

[9]. Kandil M, Jaber S, Desai D, Nuñez Cruz S, Lomotan N, Ahmad U et al. MAGraine: Magnesium compared to conventional therapy for treatment of migraines. The American Journal of Emergency Medicine. 2021;39:28-33. (acedido a 22 de julho de 2022) Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7489225/

[10]. Qin Q, Liu H, Yang Y, Wang Y, Xia C, Tian P et al. Probiotic Supplement Preparation Relieves Test Anxiety by Regulating Intestinal Microbiota in College Students. Disease Markers. 2021;2021:1-8. (acedido a 28 de julho de 2022). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33981369/

[11]. Liu R, Walsh R, Sheehan A. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2019;102:13-23. (acedido a 28 de julho de 2022). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31004628/
[12]. Mörkl S, Butler M, Holl A, Cryan J, Dinan T. Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry. Current Nutrition Reports. 2020;9(3):171-182. (acedido a 29 de julho de 2022). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32406013/
[13]. Karbownik M, Kręczyńska J, Kwarta P, Cybula M, Wiktorowska-Owczarek A, Kowalczyk E et al. Effect of Supplementation with Saccharomyces Boulardii on Academic Examination Performance and Related Stress in Healthy Medical Students: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Nutrients. 2020;12(5):1469. (acedido a 3o de julho de 2022). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32438624/
[14]. Takemoto C, Hodding J, Kraus D. Pediatric & neonatal dosage handbook. 19th ed. Hudson (Ohio): Lexicomp; 2017.
[15].UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2022 [acedido de 5 a 15 de maio de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/search
[16]. Micromedex [Internet]. Micromedexsolutions.com. 2022 [acedido de 5 a 14 de maio de 2022]. Disponível em: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian
[17]. SickKids | The Hospital for Sick Children [Internet]. SickKids. 2022 [acedido desde 5 a 12 de maio de 2022]. Disponível em: https://www.sickkids.ca/
[18]. RCM Roxadustate 50 mg (acedido a 17 de maio de 2022), Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
[19]. RCM Roxadustate 70 mg (acedido a 17 maio de 2022), Disponível em:https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
[20]. Kaplan J, Sharma N, Dikdan S. Hypoxia-Inducible Factor and Its Role in the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2018;19(2):389 (acedido a 26 de maio de 2022), disponível em:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29382128/.
[21]. Haase V. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factor. Blood Reviews. 2013;27(1):41-53 (acedido a 23 de maio de 2022), Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23291219/.
[22]. RCM Darbepoetina-alfa 200mg/1ml solução injetável, (acedido a 22 de maio de 2022). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
[23]. Barratt J, Andric B, Tataradze A, Schömig M, Reusch M, Valluri U et al. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). Nephrology Dialysis Transplantation. 2021;36(9):1616-1628 (acedido a 19 maio de 2022). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34077510/
[24]. Csiky B, Schömig M, Esposito C, Barratt J, Reusch M, Valluri U et al. Roxadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Patients with End-Stage Kidney Disease on Stable Dialysis: A European Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study (PYRENEES). Advances in Therapy. 2021;38(10):5361-5380 (acedido a 21 de maio de 2022). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34537926/
[25]. Baer SL, Tran S, Colombo RE, Talavera F, Sanders CV, Stuart Bronze M et al. Community-Acquired Pneumonia (CAP): Practice Essentials, Overview, Etiology of Community-Acquired Pneumonia [Internet]. Emedicine.medscape.com. 2022 [acedido a 22 de maio de 2022]. Disponível em: https://emedicine.medscape.com/article/234240-overview
[26]. Metlay J, Waterer G, Long A, Anzueto A, Brozek J, Crothers K et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2019;200(7):e45-e67 (acedido a 3 de maio de 2022).
Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31573350/
[27]. Brown J. Community-acquired pneumonia. Clinical Medicine. 2012;12(6):538-543. (acedido a 3 de maio de 2022). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23342408/
[28]. Barberán J, Restrepo R, Cardinal-Fernández P. Community-acquired pneumonia: similarities and differences between European and American guidelines – A narrative review –. Revista Española de Quimioterapia. 2020;34(2):72-80. (acedido a 11 de maio de 2022) Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33291864/

[29]. Truong W, Hidayat L, Bolaris M, Nguyen L, Yamaki J. The antibiogram: key considerations for its development and utilization. JAC-Antimicrobial Resistance. 2021;3(2). (acedido a 3 de outubro de 2022).
[30]. Fishman J, Blumeberg E, Bond S. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2022 (acedido a 5 de outubro). Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-community-acquired-pneumonia-in-adults-who-require-hospitalization
[31]. García-Gómez L, Hernández-Pérez A, Noé-Díaz V, Riesco-Miranda J, Jiménez-Ruiz C. Smoking Cessation Treatments: Current Psychological and Pharmacological Options. Revista de investigacion Clinica. 2019;71(1). (acedido a 14 de agosto de 2022). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30810545/
[32]. Nides M, Rigotti N, Benowitz N, Clarke A, Jacobs C. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 2b Trial of Cytisinicline in Adult Smokers (The ORCA-1 Trial). Nicotine & Tobacco Research. 2021;23(10):1656-1663. (acedido a 12 de agosto de 2022). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33847362/
[33]. Potter LN, Lam CY, Cincriripini PM, Wetter DW. Intersectionality and Smoking Cessation: Exploring Vari-ous Approches for Understanding Health Inequities. Nicotine & Tabacco Research. 2021; 115-123. (acedido a 15 de agosto de 2022). Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/340183791_Intersectionality_and_Smoking_Cessation_Exploring_Various_Approaches_for_Understanding_Health_Inequities
[34]. Herman M, Tarran R. E-cigarettes, nicotine, the lung and the brain: multi-level cascading pathophysiology. The Journal of Physiology. 2020;598(22):5063-5071. (acedido a 16 de agosto de 2022). Disponível em: https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/JP278388
[35]. Riahi F, Rajkumar S, Yach D. Tobacco smoking and nicotine delivery alternatives: patterns of product use and perceptions in 13 countries. F1000Research. 2019;8:80. (acedido a 4 de outubro de 2022). Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6518446/
[36]. U.S. Department of Health and Human Services. E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2016. (acedido a 5 de outubro 2022). Dispnível em: https://e-cigarettes.surgeongeneral.gov/documents/2016_SGR_Full_Report_non-508.pdf
[37]. Okpalauwaekwe U, Nwoke C, Messier J. Youth Demographic Characteristics and Risk Perception of Using Alternative Tobacco Products: An Analysis of the 2014–2015 Canadian Student Tobacco, Alcohol, and Drugs Survey (CSTADS). Tobacco Use Insights. 2021;14:1179173X2110581. (acedido a 4 de outubro de 2022). Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/1179173X211058150
[38]. Global trends in nicotine report december 2021 [Internet]. Foundation for a smoke-free world; 2021 [acedido a 5 de outubro de 2022]. Available from: https://www.smokefreeworld.org/wp-content/uploads/2021/12/Global%20Trends%20in%20Nicotine%20Report%20December%202021.pdf
[39]. Chand H, Muthumalage T, Maziak W, Rahman I. Pulmonary Toxicity and the Pathophysiology of Electronic Cigarette, or Vaping Product, Use Associated Lung Injury. Frontiers in Pharmacology. 2020;10. (acedido a 23 de agosto de 2022). Diponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992985/
[40].Lusa A. Número de fumadores baixou em Portugal mas aumentou consumo arriscado de álcool, dizem dados do INE [Internet]. Observador. 2022 [acedido a 1 de setembro de 2022]. Disponível em: https://observador.pt/2020/06/26/numero-de-fumadores-baixou-em-portugal-mas-aumentou-consumo-arriscado-de-alcool-ine/
[41]. [Internet] Dextazin.pt. 2022 [acedido a 1 de setembro 2022]. Available from: https://www.dextazin.pt/
[42]. Centers for Disease Control and Prevention, USA; Surgeon General's Report: Poster: Within 20 Minutes of Quitting; 2004. (acedido em 1 de setembro de 2022). Disponível em: https://www.cdc.gov/tobacco/sgr/2004/posters/20mins/index.htm
[43]. RCM Nicorette Invisipatch sistema transdérmico 10mg/16h (acedido a 2 de setembro de 2022). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
[44]. RCM do Nicorette goma medicamentosa 4 mg (acedido a 2 de setembro de 2022). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
[45]. RCM do Nicorette Bucomist solução de pulverização bucal 1mg/dose (acedido a 2 de setembro de 2022). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml

[46]. RCM Zybar comprimido de libertação prolongada 150mg (acedido a 2 de setembro de 2022). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
[47]. RCM Elontril comprimido de libertação prolongada 300mg (acedido a 2 de setembro de 2022). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
[48]. RCM Champix comprimido revestido por película 0.5mg + 1mg (acedido a 2 de setembro de 2022). Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/champix-epar-product-information_pt.pdf
[49]. Gotti C, Clementi F. Cytisine and cytisine derivatives. More than smoking cessation aids. Pharmacological Research. 2021;170:105700. (acedido a 3 de setembro de 2022). Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104366182100284X?via%3Dihub
[50]. RCM Dextazin comprimido 1.5mg (acedido a 2 de setembro de 2022). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
[51]. Courtney R, McRobbie H, Tutka P, Weaver N, Petrie D, Mendelsohn C et al. Effect of Cytisine vs Varenicline on Smoking Cessation. JAMA. 2021;326(1):56. (acedido a 3 de setembro de 2022). Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2781643
[52]. Karnieg T, Wang X. Cytisine for smoking cessation. Canadian Medical Association Journal. 2018;190(19):E596-E596. (acedido a 3 de setembro de 2022). Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5953
[53]. Föger-Samwald U, Dovjak P, Azizi-Semrad U, Kerschan-Schindl K, Pietschmann P. Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options. EXCLI journal 2020. 2022;(19):1017-1037. (acedido a 30 de março de 2022). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32788914/
[54]. Fernandes J, Guerreiro I, Mendes MJ, Horta R. Manual do Programa Osteoreminder. 2022 (acedido a 26 de abril de 2022)
[55]. Barnsley J, Buckland G, Chan P, Ong A, Ramos A, Baxter M et al. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. Aging Clinical and Experimental Research. 2021;33(4):759-773. (acedidoa 3 de abril de 2022). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33742387/
[56]. Rodrigues AM, Canhão H, Marques A, Ambrósio C, Borges J, Coelho P, et al. Portuguese recommendations for the prevention, diagnosis and management of primary osteoporosis - 2018 update. Acta Reumatol Port. 2018;43(1):10–31. (acedido 2 abril de 2022). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29602163/
[57]. RCM FOSAMAX 70mg comprimido (acedido a 5 de abril de 2022). Disponível: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
[58]. Guimarães S. Terapia Medicamentosa e suas bases farmacológicas - Manual de Farmacologia e Farmacoterapia. 7th ed. Porto Editora, editora. (acedido a 23 de abril de 2022) (ISBN: 978-972-0-01794-9)
[59]. Kanis J, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis International. 2018;30(1):3-44. (acedido a 10 de abril de 2022). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30324412/
[60]. Circular informativa INFARMED nº 028/CA, publicada a 03/12/03. (acedida a 15 de abril de 2022)
[61]. RCM Evista 60mg comprimido (acedido). Disponível: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
[62]. Saavedra A, Freitas P, Carvalho-Braga D, Carvalho D. Osteoporose em 12 questões. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. 2016;11(2):296-306. (acedido a 13 de abril de 2022). Disponível em: https://www.elsevier.es/en-revista-revista-portuguesa-endocrinologia-diabetes-e-356-articulo-osteoporose-em-12-questoes-S1646343916000171
[63]. RCM Forteo 20 µg/80µL solução injetável (acedido a 3 de abril de 2022). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
[64]. RCM Prolia 60mg/mL solução injetável em seringa pré-cheia (acedido a 3 de abril de 2022). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
[65]. Anastasilakis A, Toulis K, Polyzos S, D C, Markas P. Long-term treatment of osteoporosis: safety and efficacy appraisal of denosumab. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2012;:295. (acedido a 6 de outubro de 2022). Disponível em: https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=13015

[66]. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009;361(8):756–765. (acedido a 7 de outubro de 2022). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19671655/
[67]. Chen Y, Zhu J, Zhou Y, Peng J, Wang B. Efficacy and Safety of Denosumab in Osteoporosis or Low Bone Mineral Density Postmenopausal Women. Frontiers in Pharmacology. 2021;12. (acedido a 6 de outubro de 2022). Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.588095/full
[68]. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi M, Brown J, Czerwiński E et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. Journal of Bone and Mineral Research. 2012;27(3):694-701. (acedido a 6 de outubro de 2022). Disponível em: https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jbmr.1479

ANEXO 1: TABELA DE CARRO DE EMERGÊNCIA PEDIATRIA 1

Fármaco	Indicação	Via	Intervalo de dose	Intervalo de volume	Diluir em	Ritmo	Dose máxima	Observações
Bicarbonato sódio 8,4% (1mEq/mL) CONCENTRADO ELETROLÍTICO	Hipercalemia	IV	1-2 mEq/kg/dose		1:1 Água P.P.I.	Lento (10mL/min)	Pediatria: 100mEq <2anos: 8 mEq/kg/dia	
	Ataque cardíaco	IV	1 mEq/kg/dose (<2 anos: 0,5 mEq/mL)					Repetir segundo a gasimetria arterial
	Overdose por antidepressivos tricíclicos ANTÍDOTO	IV	1-2 mEq/kg/dose					Titular até o pH sérico estar entre 7.45-7.55
	Acidose metabólica aguda	IV	1-2 mEq/kg/dose					
		Perfusão	2-5 mEq/kg			Infusão 4 a 8 horas		
Calcio gluconato 1g/10mL CONCENTRADO ELETROLÍTICO	Toxicidade de Mg ANTÍDOTO	IV	60mg/kg/dose	0.6ml/kg/dose	1:10 com SF ou SG5% (concentração 10mg/mL)	30 a 60 min	3.000 mg/dose	
	Toxicidade do bloqueador dos canais de Ca ANTÍDOTO							
	Hipotensão/distúrbios de condução							
	Hipercalemia							
	Hipocalcemia							
Cloreto potassio 10Meq/10mL CONCENTRADO ELETROLÍTICO	Hipocaliemia Severa	IV	0,5-1 mEq/kg/dose		DILUIÇÃO OBRIGATÓRIA Máx.: 40 mEq/dose	1mEq/kg/hora (máx. de 40mEq/hora)	40 mEq/dose	
Sulfato magnesio 2g/10mL CONCENTRADO ELETROLÍTICO	FV ou Torsades de Pointes	IV	50 mg/kg/dose (dose única)					
	TV sem pulso com Torsade de Pointes							
	Asma (exacerbação)							
Adenosina 6mg/2mL	TSV	IV	Hemodinamicamente instável: 0,1 mg/kg Hemodinamicamente estável: <50kg: 0,05 a 0,1 mg/kg ≥50kg: 6mg		N/A	Administração rápida (1-2 seg)	<50Kg: 6mg/dose ≥50Kg: 12mg/dose	
	TSV paroxística							
aDRENALina 1mg/mL	Assistolia/paragem sem pulso	IM	0,01mg/kg		N/A	N/A	1mg/dose	
	Bradiarritmia							
	Anafilaxia							
	Choque/hipotensão	IV contínuo	0,1 a 1 mcg/kg/min		1:10 com SF (concentração 0,1mg/mL)	mL/hr= dose (mcg/Kg/min)x Peso (Kg) 60 minutos/hora a dividir pela concentração		
	Ressuscitação cardiopulmonar e posterior estabilização		0,05 a 1 mcg/kg/min					
AmioDARONa 150mg/3mL	TV e FV sem pulso	IV	5 mg/kg		15mL em 5% de glucose	TV e FV sem pulso: administração rápida	TV e FV sem pulso: 300mg/dose	
	Taquicardia de perfusão					Taquicardia de perfusão: durante 20-60 minutos	Taquicardia de perfusão: 15 mg/kg	
	Taquiarritmias, incluindo taquicardia ectópica juncional (JET) e TSV paroxística					Taquiarritmias incluindo JET e PSVT: durante 60 minutos.	Taquiarritmias incluindo JET e PSVT: 10 mg/kg	

aTROPina 0,5mg/mL	Bradiarritmia (Bradicardia) Aguda sintomática	IV	0.02 mg/kg/dose		Diluir até 5 ml de SF (1ml- 0,1 mg) Administrar direto	Administração rápida	0,5mg/dose	
	Entubação emergente							
	Intoxicação por cogumelos com muscarína ou por pesticidas (orgafosfatos e carbamatos) **Antídoto**		crianças: iniciar com 0.05 a 0.1 mg/kg, repetir a cada 3 a 5 minutos, conforme o necessário (se não levar a atropização pode-se dobrar a dose); adolescentes: iniciar com 1 a 3 mg, repetir a cada 3 a 5 minutos, conforme o necessário (se não levar a atropização pode-se dobrar a dose).					
Biperideno 5mg/mL	Controlo de sintomas extrapiramidais causados por neurolépticos e outros medicamentos similares	IV	Adultos, adolescentes e crianças >10 anos: 2,5 a 5 mg em dose única; pode repetir uma vez após 30 minutos. Crianças de 6 a 10 anos: ≤3 mg em dose única; pode repetir uma vez após 30 minutos. Crianças <6 anos: ≤2 mg em dose única; pode repetir uma vez após 30 minutos.					
	Tratamento de cólicas noturnas							
	Tratamento da espasticidade piramidal							
Clemastina 2mg/2mL	Choque anafilático							
Digoxina 0,5mg/2mL	TV	IV	0.01-.012 mg/kg/dose a cada 3H por 3 doses.		pelo menos 4x em D5W ou SF (diluição inferior a 4x pode causar precipitação do fármaco)	5-10 minutos	250mcg (meia carga)	
	Falência Cardíaca	IV (≤10 anos, administrar em doses divididas iguais duas vezes ao dia Se >10 anos, administrar uma vez ao dia)	(1-2 anos) - 0.09-0.015 mg/kg/dia (2-5 anos) - 0.006-0.009 mg/kg/dia (5-10 anos) - 0.004-0.008 mg/kg/dia (>10 anos) - 0.002-0.003 mg/kg/dia					
Dinitrato isossorbida 10mg/10mL	Síndrome coronário agudo e hipertensão (não faz muito sentido no contexto de pediatria)							
DOBUTamina 250mg/20mL	Controlo da descompensação cardíaca	IV contínua	0.002-0.02 mg/kg/min		Diluir em Dextrose 5% em água ou soro fisiológico (cloreto de sódio 0,9%) até uma concentração de 5mg/mL	Ritmo de administração (mL/hora)= dose (mcg/kg/min) x peso (kg) x 60min/hora a dividir pela concentração (mcg/mL)	0.02 mg/Kg/min	
	Choque séptico		0.0025-0.01 mg/kg/min					
DOPamina 200 mg/5mL	Paragem cardíaca, com hipotensão, aguda	IV contínua	0.002-0.02 mg/kg/minuto, titular gradualmente em aumentos de 0.005-0.01 mg/kg/min até que a resposta ideal seja obtida		Para uso parental a solução terá que ser diluida antes de administrar. Concentração máxima até 3.2 mg/mL (3200mcg/mL). Concentrações até 6mg/mL foram administradas em veias maiores com eficácia e segurança, em casos de extrema restrição de fluido	Taxa de infusão (mL/hora) = dose (mcg/kg/minuto) x peso (kg) x 60 minutos/hora dividido pela concentração (mcg/mL) (	0.03 mg/Kg/min	
	Hipotensão aguda		0.002-0.005 mg/kg/min IV; pode-se aumentar em intervalos de 0.005-0.01 mg/kg/min até que a resposta ideal seja obtida					
Etomidato 20mg/10mL	Intubação orofaríngea	IV	0.2-0.4 mg/kg/dose		-	30 a 60 segundos é muito irritante, não se deve administrar em vasos pequeno e a pré-administração com lidocaína pode ser benéfica	20 mg/dose	

Fenitoina 250mg/5mL	Estado de mal epiléptico (status epilepticus)	IV	20mg/kg em toma única ou dividido		250 mg até 25 mL (concentração de 10mg/mL) em SF(0.9% NaCl)	taxa máxima recomendada: 1 a 3 mg/kg/min ou taxa máxima: 50 mg/minuto, o que for mais lento (Após a administração IV, o SF deve ser injetado através da mesma agulha ou cateter IV para evitar irritação)	300 mg/dia		
	Seizures, focal (partial) onset seizures and generalized onset seizures		15-20 mg/kg						
Flumazenilo 0,5mg/5mL	Reversão da atividade benzodiazepina Antídoto	IV	0,01 mg/kg pode repetir 0,01 mg/kg após 45 segundos, e depois a cada minuto			15-30 segundos, numa veia de maior calibre, não exceder 0,2 mg/minuto	Dose inicial máxima: 0,2 mg Dose total cumulativa máxima de 0,05 mg/kg ou 1 mg (o que se atingir primeiro)		
Furosemida 20mg/2mL	Controlo de edema associado a falência cardíaca (congestive heart failure), cirrose hepática, doença renal	IV	0.5-2mg/kg/dose, a cada 6-12h, se não for eficiente aumentar a dose em 1mg/kg/dose		-	não diluída a uma taxa máxima de 0,5 mg/kg/minuto (não exceder 4 mg/minuto)	6mg/kg/dose ou 200mg/dose		
	Hipertensão								
Glucose 30%	Crise hipoglicémica								
Hidrocortisona 100mg/2mL	Choque séptico fluído e refratário à catecolamina (suspeito ou provado insuficiência renal)	IV	2mg/kg		-	mais do que 30 segundos	100mg/dose		
Labetalol 100mg/20mL	Emergência/urgência hipertensiva	IV	0.2-1 mg/kg/dose		-	mais de 2 minutos (ritmo máximo de 10 mg/minuto)	40 mg/dose		
		IV contínuo (manutenção)	0.25-3mg/kg/hora (iniciar em dose adequada e ir titulando até efeito desejado)		Diluir uma solução compatível (por exemplo, Dextrose 5% em água ou SF) para uma concentração de 0,67 a 1mg/mL	bomba de infusão, com ritmo adequado	-		
Lidocaína 50mg/5mL	FV, TV sem pulso refratária ao choque	IV	1mg/kg/dose		- (concentração inferior a 20mg/mL)	<50mg/minuto	-		
		IV contínuo (manutenção)	0.02-0.05mg/kg/minuto **pacientes com choque , doença hepática, ataque cardíaco e CHF, não devemos exceder os 20mcg/kg/minuto** se demorar mais de 15 minutos a iniciar IV contínuo, pode-se administrar um segundo bólus (apenas se necessário)		diluir com D5W até uma concentração final de 1-8mg/ml	bomba de infusão, com ritmo adequado			
metilPREDNISolona 125mg	Asma emergente	IV	<12 anos: 1-2mg/kg/dia em duas doses, até o fluxo respiratório ser 70% do previsto ou do "personal best" >/=12 anos: 40-80mg/dia dividido em 2 doses			mais de 5 minutos, para doses </=250mg	60mg/dia		
	Status asthmaticus		2mg/kg/dose e depois 0.5-1mg/kg/dose a cada 6h		sem diluição; reconstituinto segundo o indicado				
			30mg/kg, adminsitrar durante 15 minutos e passados 15 minutos						
	Danos espinal medula (agudo)	IV contínuo (manutenção)	5.4mg/kg/h, durante 23h		diluir a dose reconstituída em DW, NS ou D5NS	15-60 minutos para doses superiores a 250mg, administrar em 30-60 minutos	-		

NALOxona 0,4mg/1mL	Sobredosagem de opiáceos (conhecida ou suspeita) **ANTÍDOTO**	IV	</=20 kg: 0.1mg/kg/dose, repetindo a cada 2-3 minutos (até efeito clínico) >20kg: 2mg/dose e repetir a cada 2-3 minutos, se necessário, monitorizando		IV push: diluir 0,4mg de naloxona (1ml - 1 ampola) com 9mL de SF (volume total de 10mL; concentração de 0,04mg/mL)	30 segundos se não for diluída	10 mg	
		IM/SQ	auto-injetor 0.4-2 mg numa dose única, repetir a cada 2-3 minutos (até efeito desejado) Formulação parenteral: 0.1mg/kg/dose (máx 2mg/dose), repetir a cada 2-3 minutos (até efeito desejado)		Infusão IV: diluir em SF ou D5W para uma concentração final de 4mcg/mL (livro). se for para auto-injetor não é necessário diluir.	auto-injetor.	10 mg Na preparação parenteral também temos um máximo de 2mg/dose	
	Reversão da depressão respiratória causada pela terapia com opióides	IV	0.001-0.005mg/kg/dose, titular até ao efeito desejado e repetir a cada 2 minutos se necessário		1:9mL SF	30 segundos se não for diluída	10 mg	
Noradrenalina 10mg/10mL	Hipotensão/choque, resistente a líquidos	IV infusão	0,05-0,1mg/kg/dose e titular até efeito pretendido			Ritmo de infusão (mL/hora) deverá ser determinado do seguinte modo: dose (mcg/kg/min)x Peso (kg) x 60 min/hora a dividir pela concentração (mcg/mL), via bomba de infusão, preferencialmente numa linha central	0.002 mg/kg/minuto	
Propofol 200mg/20mL	Status epilepticus refratário ao tratamento	IV	1-2mg/kg			20 a 30 segundos	-	
		IV contínua (manutenção)	1,2mg/kg/h (0,02mg/kg/min) e titular até efeito desejado			Administrar na concentração de 2 a 10 mg/mL na taxa prescrita		
	Status epilepticus, em IV contínua que tenham uma "breakthrough seizure"	IV contínua (manutenção)	aumentar 0,3-0,6mg/kg/h (0,005-0,01mg/kg/min) a cada 5 minutos, até resolver a nova crise			Administrar na concentração de 2 a 10 mg/mL na taxa prescrita		
Diazepam 10mg/2mL	Status epilepticus	IV	0,15 to 0,2 mg/kg/dose, pode repetir a cada 5 minutos até se obter o efeito desejado			Não exceder 1 a 2 mg/minuto de injeção IV	10 mg/dose	
	Espasticidade/espasmos musculares associados ao tétano	IV	0,1 to 0,2 mg/kg/dose, a cada 2 a 6 horas,				-	
Diazepam 5mg/2,5mL	Convulsões aguda	Retal	2 a 5 anos: 0,5 mg/kg; 6 a 11 anos: 0,3 mg/kg; ≥12 anos: 0,2 mg/kg			-	-	
	Status epilepticus					-	20 mg/dose	
FentaNILO 0,1mg/2mL	Intubação orofaríngea	IV	0,001-0,005mg/kg/dose			3-5 minutos	0.1 mg/dose	
Midazolam 15 mg/3mL	Epilepsia (agudo)	IM	0,2mg/kg/dose			músculo grande	10mg/dose	
	Status epilepticus	IM	0,2mg/kg/dose			músculo grande		
		IV (se for refratário a IM)	0,2mg/kg/dose			2-5 minutos		
		IV continua (manutenção)	0,05-2mg/kg/hora, titular até ao efeito desejado			bomba de infusão		
	Status epilepticus, em IV contínua que tenham uma "breakthrough seizure"	IV	0,1-0,2mg/kg			2-5 minutos		
		IV continua (manutenção)	aumentar a infusão mais 0,05-0,1mg/kg/hora do que já se estava a dar			bomba de infusão		

Morfina 10mg/mL	Analgesia (dor aguda)	IV (pref)	0,05 a 0,1 mg/kg/dose a cada 4 a 6 horas			4 a 5 min (a rápida administração pode contribuir para o aparecimento de efeitos adversos)	0.1mg/kg/dose	
		IM				-		
		SQ				-		
	Espasmos infundibulares	IV	0,1mg/kg			4 a 5 min (a rápida administração pode contribuir para o aparecimento de efeitos adversos)		
		IM				-		
		SQ				-		
	Crise aguda de Sickle cell disease	IV	<50kg: 0,1-0,15mg/kg, a cada 2-4h >/=50kg: 5-10 mg, a cada 2-4h			4 a 5 min (a rápida administração pode contribuir para o aparecimento de efeitos adversos)		
Gelatina isotonica 4% 500mL	Choque hipovolémico							
Manitol 20% 250mL	Falência renal (aguda)	IV	0,5-1g/kg/dose			infusão 2-6h (pode repetir a cada 4-6h)	-	
	Hipertensão intracraniana		0,25-1g/kg/dose			infusão durante 20-30 minutos (repetir para manter a osmolalidade até 320 mOsm/kg)		
	Hipertensão intraocular		5g/kg/dose			infusão durante mais de 45 minutos (2x/dia, IOP>35mmHg)		
Ringer lactato sol inj 500mL	Choque hipovolémico							
DEXAmetasona 5mg/1mL	Acute mountain sickness (AMS) ou High cerebral edema (HACE)	IV	0,15mg/kg/dose, a cada 6h			slow IV push (1-4 minutos)	4mg/dose	
		IM				sem diluição e rápido		
	Edema das vias respiratórias ou extubação	IV	0,5mg/kg/dose, 6-12h antes da extubação			slow IV push (1-4 minutos)	10 mg/dose	
		IM				sem diluição e rápido		
	Edema cerebral	IV	1-2mg/kg/dose em 1 bólus Manutenção: 1-2mg/kg/dia, dividido em doses a cada 4-6h			slow IV push (1-4 minutos)	16mg/dia	
		IM				sem diluição e rápido		
Glucagom 1mg/1mL	Hipoglicemia severa	IV	0,02-0,03mg/kg/dose, pode repetir a cada 15min (até 3 doses)			-	1mg/dose	
	Anafilaxia refratária a noradrenalina	IV	0,02-0,03mg/kg			Mais de 5 minutos	1mg/dose	
		IV contínua (manutenção)	0,005-0,015mg/minuto, titular até efeito desejado			-	-	
	Overdose/toxicidade por beta-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio	IV	Crianças:0,05mg/kg em 1 dose (sem resposta pode repetir) Adolescentes: 5-10 mg			1-5 minutos	-	
		IV contínua (manutenção)	Crianças: 0,05-0,1mg/kg/h, titular até efeito Adolescentes: 1-5mg/hora			-	-	
Rocuronio 50 mg/5 mL	Intubação orofaríngea	IV	0,9-1,2mg/kg			Injetor IV rápido	1,2mg/kg	

Suxametonio 100mg/2mL	Intubação orofaríngea	IM	crianças: 4mg/kg adolescentes: 3-4 mg/kg			injeção profunda, quando IV era impossível	150mg/kg	
		IV	</=2 anos: 1-2mg/kg/dose >2 anos: 1mg/kg/dose			sem diluição, por injeção rápida, mais de 10-30 segundos	75mg Dose única 150mg Dose total	

Osteoporose

Programa OsteoReminder

Tópicos

- Definição e prevalência
- Epidemiologia e etiologia
- Fatores de risco
- Tratamento não farmacológico e farmacológico
- Intervenção farmacêutica
- **PROGRAMA OSTEOREMINDER**

Definição e prevalência

Perda de massa óssea e detioração da arquitetura do osso



❖ **Osso de um individuo saudável**



❖ **Osso de um individuo com osteoporose**

Epidemiologia

- ❖ Altamente prevalente
- ❖ Afeta 200 milhões de mulheres em todos o mundo
- ❖ 1 em cada 3 mulheres > 50 anos com fratura
- ❖ 10.000 internamentos ➡ despesa 220 M €/ano

Etiologia

Osteoporose Primária	Osteoporose Secundária	Osteoporose idiopática

• tipo mais comum de osteoporose,
• surge nas mulheres em pós-menopausa e em indivíduos idosos,
• como consequência dos níveis baixos de estrogénios, diminuição gradual de regeneração dos ossos
• Tanto maior quanto menor os níveis de vit D e cálcio
	• causada por outras doenças (ex. como a insuficiência renal crónica ou perturbações hormonais)
	• Causada por medicamentos (ex. corticoides e anticonvusilvantes)
		• tipo raro de osteoporose
		• sem causa identificável
		• afeta:
		  • pré-menopáusicas
		  • homens < 50 anos
		  • crianças ou adolescentes
		• níveis normais de hormonas e vitamina D.

Fatores de Risco

FATORES DE RISCO NÃO MODIFICÁVEIS	FATORES DE RISCO MODIFICÁVEIS
• Idade superior a 65 anos [*major*] • Género feminino • Menopausa precoce (< 40 anos) [*major*] • Indivíduos caucasianos ou asiáticos • Fratura vertebral prévia [*major*] • Fratura de fragilidade depois dos 40 anos [*major*] • História de fratura de anca num dos progenitores [*major*] • Histerectomia	• Consumo excessivo de bebidas alcoólicas • Tabagismo [*minor*] • Consumo excessivo de cafeína (> 2 chávenas/ dia) • Baixo índice de massa corporal (< a 19 kg/m2) • Baixo aporte de cálcio na dieta [*minor*] • Deficiência em Vitamina D • Propensão para quedas / quedas frequentes [*major*] • Sedentarismo

Tratamento não farmacológico

- Alimentação
  - ingestão de cálcio 1000 a 1200 mg/dia

    (produtos lácteos, espinafres, brócolos, leguminosas, marisco, frutos secos...)
  - Vitamina D

    (10-20 min de exposição solar diária, salmão, atum, gema de ovo..)
- Atividade Física (aumento de densidade óssea de 1 a 2%)
- Tabagismos, consumo de bebidas alcoólica e com cafeína

  (diminuir a absorção e aumento da excreção renal de cálcio)
- Prevenção de quedas

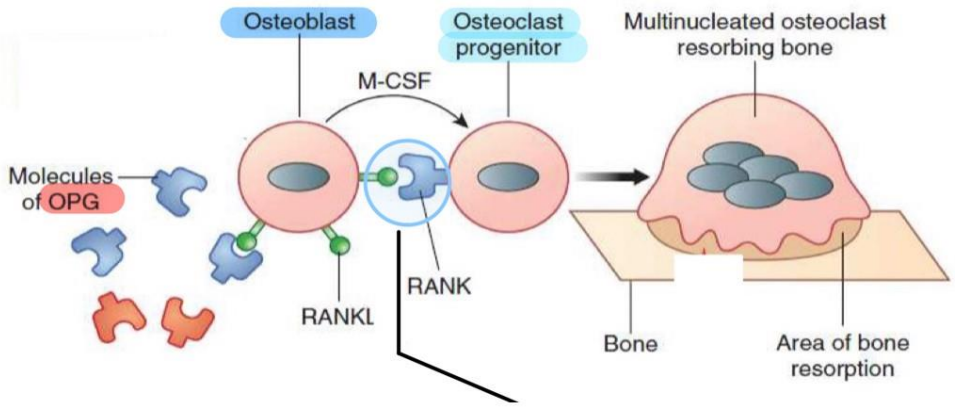
Tratamento farmacológico

Fármaco	Mecanismo de ação
Bifosfonatos	Inibidores da reabsorção óssea - ação altamente seletiva sobre os osteoclastos (OC). Ex. alendronato, resedronato, ibandronato..
Denosumab – anticorpo monoclonal **(Prolia)**	Inibe a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, reduzindo assim a reabsorção óssea.
Teriparatida	estimulação da formação óssea, através de uma ação direta sobre as células formadoras de osso (osteoblastos). Ex: Forsteo
Cálcio e Vitamina D	Os níveis séricos do cálcio são fundamentais para a saúde dos ossos.
Terapêutica Hormonal de Substituição (THS)	antireabsortivo importante no metabolismo ósseo das mulheres na pré-menopausa.
Moduladores Seletivos dos Recetores Estrogénicos (SERM)	agentes não esteroides que se ligam aos recetores estrogénicos; No osso, têm efeito estrogénico reduzindo a reabsorção. Ex. Raloxifeno

DESONUMAB_PROLIA

- tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa e em homens com um risco aumentado de fraturas;
- sem excreção renal (indicado em caso de insuficiência renal);
- considerado em caso de intolerância oral, má absorção, demência ou não adesão à terapêutica com a terapêutica de 1a linha.

Mecanismo de Ação



Efeitos Adversos

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Categoria de frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Frequentes	Infeção do trato urinário
	Frequentes	Infeção das vias respiratórias superiores
	Pouco frequentes	Diverticulite[1]
	Pouco frequentes	Celulite[1]
	Pouco frequentes	Infeção do ouvido
Doenças do sistema imunitário	Raros	Hipersensibilidade ao medicamento[1]
	Raros	Reação anafilática[1]
Doenças do metabolismo e da nutrição	Raros	Hipocalcemia[1]
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Ciática
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Obstipação
	Frequentes	Desconforto abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea
	Frequentes	Eczema
	Frequentes	Alopécia
	Pouco frequentes	Erupções medicamentosas liquenóides[1]
	Muito raros	Vasculite por hipersensibilidade
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor nas extremidades
	Muito frequentes	Dor musculosquelética[1]
	Raros	Osteonecrose da mandíbula[1]
	Raros	Fraturas atípicas do fémur[1]
	Desconhecido	Osteonecrose do canal auditivo externo[2]

[1] Ver secção Descrição de reações adversas selecionadas.
[2] Ver secção 4.4.

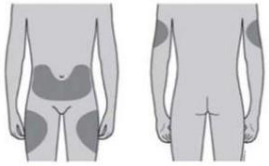
Administração

Materiais:

1. Seringa pré-cheia nova de Prolia
2. Compressas embebidas em álcool ou similar

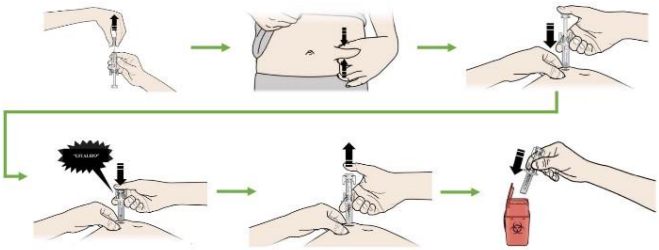
Locais de administração:

1. Parte Superior da Coxa
2. Abdómen
3. Parte Superior do Braço (adm realizada por outra pessoa)



ADMINISTRAÇÃO:

1. Desinfetar a pele utilizando uma compressa embebida em álcool ou equivalente;
2. Retire cuidadosamente a tampa da agulha puxando-a a direito sem rodar. NÃO tocar na agulha nem empurrar o êmbolo;
3. Poderá estar persente uma pequena bolha de ar na seringa pré-cheia. Não é necessário remover a bolha de ar antes de injetar. É inofensivo injetar a solução com a bolha de ar;
4. Fazer uma prega na pele (sem apertar) entre o polegar e o dedo indicador. Introduzir a agulha por completo na pele;
5. Empurrar o êmbolo devagar com uma pressão constante, mantendo a pele sempre pregueada;
6. Empurrar o êmbolo todo até chegar ao fim (ouvir-se-á um estalido) de modo a injetar a solução toda;
7. Libertar o êmbolo, retirar a agulha e soltar a pele;
8. Caso se forme uma mancha de sangue, limpar cuidadosamente com algodão ou com um lenço de papel. Não esfregar o local da injeção. Se necessário, cobrir o local da injeção com um penso adesivo;
9. Utilizar apenas uma seringa pré-cheia para uma injeção. NÃO utilizar qualquer quantidade de Prolia® que restou na seringa;
10. Colocar a seringa no contentor destinado a resíduos cortantes.



Fonte: Folheto Informativo PROLIA®

Intervenção Farmacêutica

Promoção para a saúde:

- Promoção de estilos de vida saudáveis
- Alerta para fatores de risco para a osteoporose
- Importância da prevenção

Identificação de pessoas em risco:

- Identificação de pessoas com fatores de risco
- Aplicação de questionários de risco

Adesão à terapêutica:

- Promover a adesão à terapêutica
- Avaliar precauções com a toma e possível ocorrência de efeitos adversos
- Encaminhamento a consulta médica

OSTEOREMINDER

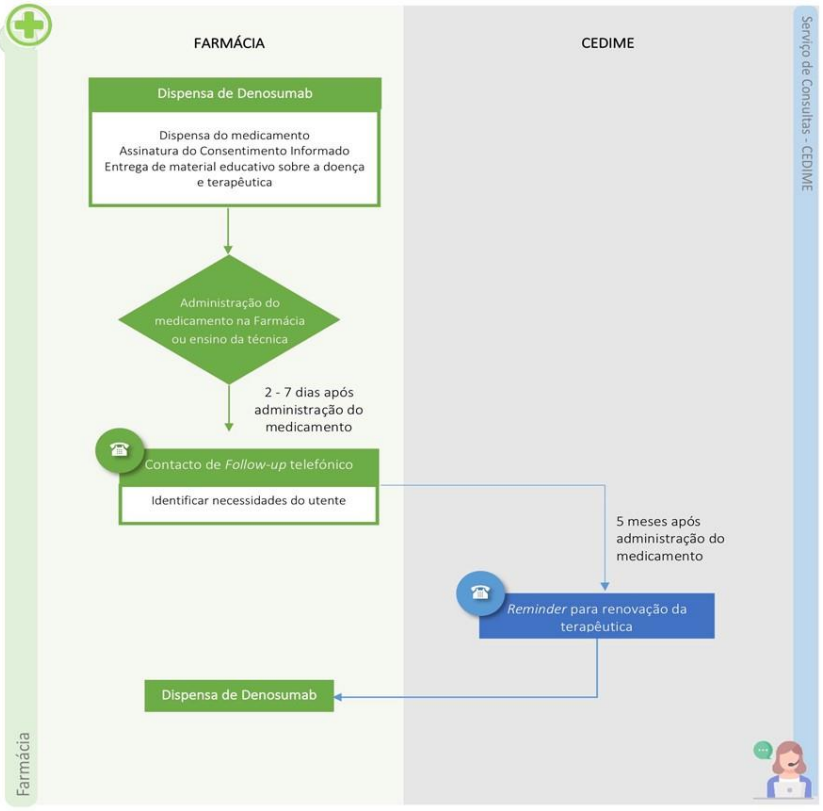
PROGRAMA DE INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA DE APOIO À PESSOA EM TRATAMENTO COM DENOSUMAB

Programa de Intervenção Farmacêutica de Apoio à Pessoa em Tratamento com Denosumab

Objetivos

- Promover o maior conhecimento das equipas das farmácia sobre o que é a osteoporose e quais os tratamentos disponíveis;
- Promover a adesão à terapêutica e contribuir para o uso correto, seguro e efetivo do Denosumab;
- Evidências do mundo real;
- Promover a literacia em saúde (em particular na osteoporose e do tratamento com Denosumab).

Fluxograma de Intervenção



Documentos a Preencher

- Consentimento informado
- https://forms.office.com/r/t467DtmSNW
- Formulário de Notificação de Evento Adverso

OSTEOREMINDER cedime

PROGRAMA DE INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA DE APOIO À PESSOA EM TRATAMENTO COM DENOSUMAB

CONSENTIMENTO INFORMADO

Nome da farmácia _____ Contacto _____

Nome do utente _____ Código utente _____

POR FAVOR, LEIA ESTE DOCUMENTO CUIDADOSAMENTE.

Disponibilizamos, nesta farmácia, um Programa de Intervenção Farmacêutica de Apoio à Pessoa em Tratamento com Denosumab ("Programa"), com o objetivo principal de promover a adesão à terapêutica e o uso correto do medicamento.

O INFOSAÚDE - INSTITUTO DE FORMAÇÃO E INOVAÇÃO EM SAÚDE, UNIPESSOAL LDA., com o NIPC 505.215.330 e sede em Travessa de Santa Catarina, 8, 1200-403 Lisboa, através do Centro de Informação do Medicamento e Intervenções em Saúde ("CEDIME") é a entidade promotora deste programa e é a responsável pelo tratamento dos dados pessoais que lhe digam respeito e que sejam recolhidos e tratados no âmbito deste programa.

Juntamente com esta declaração, recebeu informações mais detalhadas do seu Farmacêutico sobre este Programa, o qual não substitui as consultas médicas nem outros meios auxiliares de diagnóstico, eventualmente prescritos pelo seu médico.

Convidamo-lo(a) a aderir, autorizando, para este propósito e para cumprimento do Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) e demais legislação aplicável em matéria de proteção de dados pessoais, a constituição de um registo clínico próprio guardado junto a esta farmácia do acompanhamento prestado, que será utilizado para efeitos de acompanhamento tanto da adesão à terapêutica como do seu estado de saúde.

Toda a informação que nos fornecer sobre si no âmbito deste Programa será sempre confidencial e anónima. O seu nome será do conhecimento exclusivo da farmácia e da equipa de investigação, do(s) técnico(s) prestador(es) do(s) serviço(s), não sendo comunicado a mais ninguém. Todos estes profissionais estão obrigados a deveres de confidencialidade e sigilo.

Poderá, a qualquer momento e de acordo com os limites da lei, ter (1) **acesso** aos seus dados pessoais, assim como (2) opor-se ao seu tratamento, (3) solicitar a **retificação**, (4) **eliminação** ou (5) obter a **limitação** do tratamento no que disser respeito aos seus dados. Poderá também (6) **receber os seus dados pessoais** num formato estruturado ou (7) pedir a sua **portabilidade** para outra entidade designada. através do contacto cedime@anf.pt, pelo telefone 213400600 ou através da morada Rua Marechal Saldanha, 1, 1249-069, Lisboa.

Relembramos ainda que tem o direito de, a todo o momento, retirar o seu consentimento que prestou. Tem, por fim, o direito de apresentar reclamação a uma autoridade de controlo, que, em Portugal, é a Comissão Nacional da Proteção de Dados.

Os dados científicos e técnicos resultantes deste Programa de Apoio não irão conter informação que o identifique, sendo divulgados publicamente em apresentações, congressos científicos, publicações científicas e/ou relatórios para entidades que colaboram com a farmácia no âmbito deste Programa, apenas os resultados globais e informação estatística sobre adesão à terapêutica por grupos de indivíduos, sem qualquer informação que leve à identificação dos respetivos participantes ou suas famílias.

A sua participação é inteiramente voluntária, podendo em qualquer momento desistir, sem que isso afete negativamente o atendimento que recebe nesta farmácia.

38

Conservaremos os seus dados pessoais ativos até ao final do Programa, ou seja, até à conclusão da análise dos resultados. Após esse momento, os seus dados pessoais serão de anonimização, sendo eliminados os elementos identificadores. A informação que resulte e que não o identifique será conservada pelo prazo adequado para efeitos de investigação científica ou cumprimento de obrigações legais de conservação de documentos.

A sua adesão e o seu consentimento para o tratamento de dados pessoais, para as finalidades descritas, é formalizada através da presente declaração, sendo-lhe atribuído um código, o qual nos permite, de forma mais rápida, identificar e atualizar o seu registo clínico para efeito de acompanhamento na farmácia e tratamento dos dados.

A sua participação neste Programa é voluntária e não implica qualquer risco para si, e, da mesma forma, não lhe traz nenhum benefício material ou financeiro.

Assim, **AUTORIZO EXPRESSAMENTE** a minha adesão e participação no Programa de Intervenção Farmacêutica de Apoio à Pessoa em Tratamento com Denosumab através da constituição de um registo clínico próprio para efeitos de acompanhamento da adesão à terapêutica e do meu estado de saúde.

Tenho conhecimento que o Programa contempla ainda a realização de contactos telefónicos.

☐ **AUTORIZO A MINHA ADESÃO E PARTICIPAÇÃO** no Programa de Intervenção Farmacêutica de Apoio à Pessoa em Tratamento com Denosumab

☐ **NÃO AUTORIZO A MINHA ADESÃO E PARTICIPAÇÃO** no Programa de Intervenção Farmacêutica de Apoio à Pessoa em Tratamento com Denosumab

FUI INFORMADO(A) E TENHO CONHECIMENTO DE QUE PODEREI RETIRAR O MEU CONSENTIMENTO A QUALQUER ALTURA, SEM PREJUÍZO DOS TRATAMENTOS ANTERIORMENTE EFETUADOS COM BASE NO CONSENTIMENTO PREVIAMENTE DADO.

Nome do Utente (PRIMEIRO e ÚLTIMO):

_____

Contacto telefónico do Utente: |___|___|___|___|___|___|___|___|___|

Hora preferencial de contacto (hh:mm): |___|___| : |___|___|

____ /____ /____ _____

Data (dd / mm / aaaa) (Assinatura do Utente)

INFORMAÇÃO A PREENCHER PELA FARMÁCIA:

Código da Farmácia: |___|___|___|___|___|

ID do utente: |___|___|–|___|___|___|___|___|___|___|___|

composto pelas iniciais do primeiro e último nome e data de nascimento (XX-ddmmaaaa)

Assinado em duplicado
Primeira via: Utente - Segunda via: Farmácia Comunitária

OsteoReminder - Intervenção Farmacêutica de Apoio à Pessoa em Tratamento com Denosumab

Formulários de Registo de Intervenção Farmacêutica

* Required

Dados da Farmácia

1. Código da Farmácia: *

The value must be a number

2. Nome da Farmácia: *

Enter your answer

3. Localidade *

Enter your answer

4. Data da intervenção: *

Please input date (dd/MM/yyyy)

5. Momento da Intervenção *

- (•) Recrutamento
- ( ) Contacto de Follow-Up (2 a 7 dias depois)

Next

OsteoReminder - Intervenção Farmacêutica de Apoio à Pessoa em Tratamento com Denosumab ...

* Required

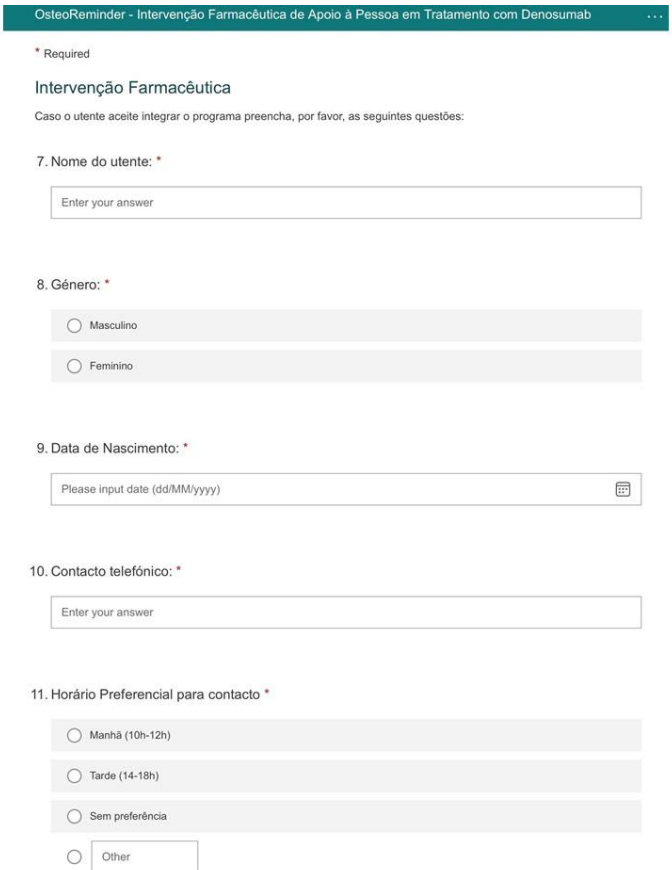
Programa OsteoReminder

6. Utente aceita participar no Programa OsteoReminder? *

- (•) Sim
- ( ) Não

Back | Next

Never give out your password. Report abuse





OsteoReminder - Intervenção Farmacêutica de Apoio à Pessoa em Tratamento com Denosumab

* Required

Recusa

Caso o utente recuse integrar o programa preencha, por favor, as 3 seguintes questões:

7. Género:

- Feminino
- Masculino

8. Grupo etário:

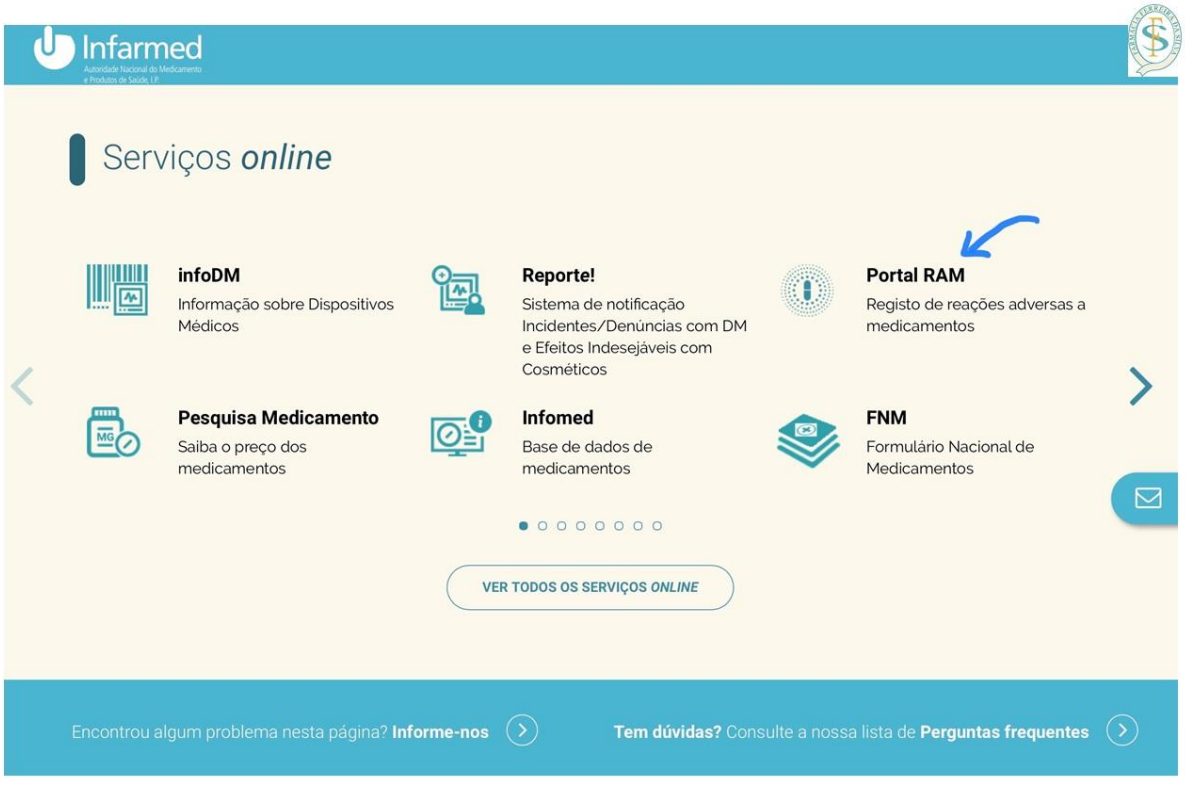
- 18-24
- 25-49
- 50-64
- 65-79
- >80

9. Motivo de recusa de integração no Programa: *

- Não reconhece os benefícios do programa
- Não pretende ceder os dados necessários para o programa
- Não tem disponibilidade
- Other

Back Submit

Never give out your password. Report abuse



Infarmed
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

Serviços *online*

infoDM
Informação sobre Dispositivos Médicos

Reporte!
Sistema de notificação Incidentes/Denúncias com DM e Efeitos Indesejáveis com Cosméticos

Portal RAM
Registo de reações adversas a medicamentos

Pesquisa Medicamento
Saiba o preço dos medicamentos

Infomed
Base de dados de medicamentos

FNM
Formulário Nacional de Medicamentos

VER TODOS OS SERVIÇOS *ONLINE*

Encontrou algum problema nesta página? **Informe-nos** **Tem dúvidas?** Consulte a nossa lista de **Perguntas frequentes**

Anexo III: Formulário de Notificação de Evento Adverso

REPÚBLICA PORTUGUESA

SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA
Notificação de Reações Adversas a Medicamentos
Profissionais de Saúde

infarmed

CONFIDENCIAL

Notifique sempre que suspeitar de uma reação adversa

A. Reação adversa a medicamento (RAM)

Descrição	Data início[1]	Data fim	Duração RAM se < 1 dia
	__/__/____	__/__/____	__h__min
	__/__/____	__/__/____	__h__min
	__/__/____	__/__/____	__h__min
	__/__/____	__/__/____	__h__min

Considera a reação adversa (ou o caso, se mais do que uma reação)[2] grave? Sim ☐ Não ☐
Se sim, porque considera grave?
☐ Resultou em morte __/__/____ ☐ Resultou em incapacidade significativa (especifique em **F.**)
☐ Colocou a vida em risco ☐ Causou anomalias congénitas
☐ Motivou ou prolongou internamento ☐ Outra[3] (especifique em **F.**)
Tratamento da reação adversa:

B. Medicamento(s) suspeito(s)

Nome de marca	Lote	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim
#1						
#2						

O medicamento foi suspenso devido à reação ☐ A reação melhorou após suspensão ☐ Ou manteve-se ☐
Houve redução da posologia (especifique em **F.**) ☐ Suspeita de interação[4] entre medicamentos (especificar em **F.**) ☐
O mesmo fármaco foi reintroduzido ☐ Ocorreu reação adversa idêntica quando da reintrodução ☐
São conhecidas reações anteriores ao mesmo fármaco ☐ São conhecidas reações anteriores a outros fármacos ☐
Considera a relação causal: ☐ Definitiva (certa) ☐ Provável ☐ Possível ☐ Improvável

C. Medicamentos concomitantes, incluindo automedicação (e outro tipo de produtos)

Nome de marca	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim
#3					
#4					
#5					
#6					
#7					

D. Doente

Iniciais do nome _____ ☐ Feminino ☐ Masculino Peso _____ Kg Altura _____ cm
Data de nascimento __/__/____ Ou idade à data da ocorrência da(s) RAM(s) _____
Como evoluiu o doente em relação à(s) RAM(s)?
☐ Cura ☐ Em recuperação ☐ Persiste sem recuperação ☐ Morte sem relação com a reação
☐ Cura com sequelas ☐ Desconhecida ☐ Morte com possível relação com a reação

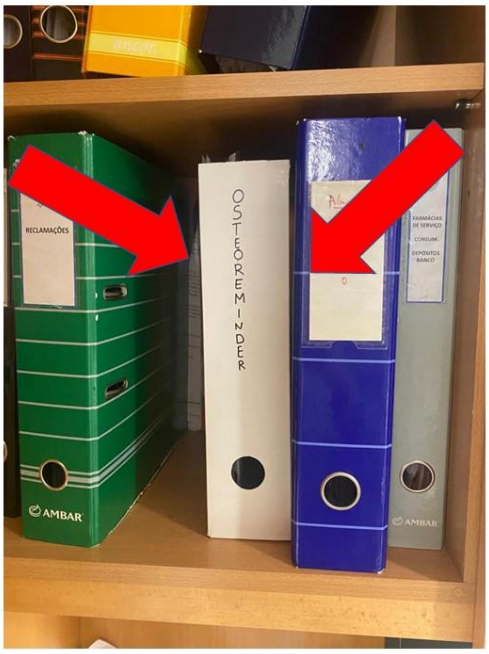
E. Profissional de saúde

Nome _____
Profissão _____ Especialidade _____
Local de trabalho _____
Contactos[5]: ☐ Telefone/Telemóvel _____ ☐ *e-mail* _____
Data __/__/____ Assinatura _____

v.s.f.f.

F. Comentários (Dados relevantes de história clínica e farmacológica, alergias, gravidez, exames auxiliares de diagnóstico ou outros)

M-FV-001/14



Obrigada pela vossa atenção!

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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