



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Tiago Miguel Rajão Serra

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Tiago Miguel Rajão Serra

Farmácia Mariadeira

setembro de 2022 a fevereiro de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Paulo Lobão

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Jaime Carvalho

Março de 2023

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 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, 20 de março de 2023

Tiago Miguel Rajão Serra

Resumo

Este relatório é relativo ao estágio curricular em farmácia comunitária que realizei na Farmácia Mariadeira, entre 1 de setembro de 2022 a 28 de fevereiro de 2023 e apresenta-se dividido em 2 partes.

Na primeira parte é feita uma breve contextualização do local e uma descrição de todas as tarefas que executei ao longo do meu estágio, no seu dia-a-dia. Destas atividades, são destacadas e exploradas em mais detalhe 3, nas quais é possível evidenciar a importância das funções do farmacêutico.

Na segunda parte são desenvolvidos 2 temas com forte suporte científico e de interesse atual para o farmacêutico. O primeiro refere-se à “Combinação de bupropiom + naltrexona no tratamento farmacológico da obesidade”. É feita uma breve contextualização da doença, seguida de uma apresentação dos 2 fármacos em questão. Depois, são explicados os seus mecanismos de ação no cérebro, tanto no núcleo arqueado do hipotálamo, como no sistema de recompensa, mecanismos esses que conseguem levar a uma redução da massa corporal. Por fim é apresentada evidência científica que suporta a sua ação. O segundo tema é referente ao “Tratamento da osteoporose utilizando romosozumab”. Com uma estrutura semelhante, é feito um enquadramento da doença na sociedade atual, a apresentação do fármaco, uma exposição de qual e como produz o seu efeito farmacológico e o suporte científico atualmente mais relevante para o seu emprego.

Agradecimentos

Após terminar este ciclo muito importante da minha vida, não posso deixar de agradecer a todos aqueles que me ajudaram e apoiaram durante todo o percurso.

A toda a Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, a todos os seus professores e restantes funcionários, em especial ao Professor Doutor Paulo Lobão, meu orientador de estágio, que mais próximo estive de mim nesta etapa final

À Farmácia Mariadeira e toda a sua equipa, em especial à Diretora Técnica Ana Paula Sá e ao meu monitor de estágio, Doutor Jaime Carvalho por todo o acompanhamento, por tudo aquilo que me ensinaram e pelos bons momentos passados nesta casa.

A toda a minha família e amigos que sempre me rodearam e me apoiaram nos melhores e piores momentos.

E por último, aos meus pais e irmão pelo amor, carinho e suporte que sempre me deram e continuam a dar diariamente que me levam a ser uma pessoa cada vez melhor.

Índice geral

Parte 1.....	1
Secção A.....	1
1- Contextualização do estágio curricular.....	1
2- Cronograma de atividades e sua explicação.....	2
3- Exemplos de atividades desenvolvidas.....	4
Atividade 1: Formação interna sobre meias de compressão.....	4
Atividade 2: Preparação de manipulado: Pomada de enxofre a 10%.....	6
Atividade 3: Perigos da hipertensão muito elevada.....	8
Parte 2.....	10
Tema 1: Combinação de bupropiom + naltrexona no tratamento farmacológico da obesidade.....	10
1- A Obesidade.....	10
2- Bupropiom.....	12
3- Naltrexona.....	13
4- Perfil farmacodinâmico.....	14
5- Evidência científica da eficácia e segurança.....	15
6- Conclusões.....	18
Tema 2: Tratamento da osteoporose utilizando romosozumab.....	20
1- A osteoporose.....	20
2- Romosozumab.....	21
3- Perfil farmacodinâmico.....	22
4- Evidência científica da eficácia e segurança.....	25
5- Conclusões.....	28
Conclusão Geral.....	30
Bibliografia.....	31
Anexos.....	37

Índice de Figuras

Figura 1: Condições médicas associadas à obesidade

Figura 2: Prevalência da obesidade na Europa e em Portugal

Figura 3: Estrutura química do Bupropiom e seus metabolitos

Figura 4: Estrutura química da naltrexona e seus metabolitos

Figura 5: Resultados de Greenway et al. Bupropiom (BUP) (10 $\mu\text{mol/l}$), naltrexona (NAL) (1 $\mu\text{mol/l}$), and BUP (10 $\mu\text{mol/l}$) + NAL (1 $\mu\text{mol/l}$)

Figura 6: Resultados de Sinnayah et al. Efeito sinérgico de naltrexona/bupropiom intra-VTA na ingestão de alimentos em animais

Figura 7: Perda de peso com NB32 nos grupos COR-I e COR-II

Figura 8: Esquema da estrutura do romosozumab

Figura 9: Esquema de osteoblastogénese e osteoclastogénese

Figura 10: Ciclo de remodelação óssea

Figura 11: Mecanismo de ação do romosozumab

Figura 12: Resultados do estudo FRAME

Figura 13: Resultados do estudo ARCH

Lista de abreviaturas

<u>AgRP</u>	Peptídeos relacionado com o agouti
<u>AVC</u>	Acidente Vascular Cerebral
<u>BMD</u>	Densidade Mineral Óssea
<u>BMU</u>	Unidade Multicelular Básica
<u>Css</u>	Steady State Concentration
<u>FDA</u>	Food and Drug Administration
<u>FRAX</u>	Ferramenta de Avaliação de Risco de Fratura
<u>IMC</u>	Índice de Massa Corporal
<u>INE</u>	Instituto Nacional de Estatística
<u>IVA</u>	Imposto sobre o Valor Acrescentado
<u>LDL-c</u>	Lipoproteína de Baixa Densidade
<u>LRP</u>	Proteína relacionada a receptor de lipoproteína de baixa densidade
<u>mmHg</u>	Milímetros de Mercúrio
<u>MNSRM</u>	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
<u>MSRM</u>	Medicamento Sujeito a Receita Médica
<u>OPG</u>	Osteoprotegerina
<u>POMC</u>	Pró-opiomelanocortina
<u>PVP</u>	Preço de Venda ao Público
<u>RANK</u>	Recetor ativador do fator nuclear kappa B
<u>RANKL</u>	Ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B
<u>TRAg</u>	Teste Rápido de Antigénio
<u>WHO</u>	World Health Organization
<u>α-MSH</u>	Hormona estimulante de melanócitos alfa

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

A Farmácia Mariadeira, local onde realizei o meu estágio curricular, situa-se na rua de Viriato Barbosa, nº829, Póvoa de Varzim, sob a orientação da diretora técnica Dr. Ana Paula Sá. Esta minha experiência decorreu ao longo de 6 meses, de 1 de setembro de 2022 a 28 de fevereiro de 2023, onde tive a oportunidade de aprender imenso, ao abrigo de toda a sua equipa que, para além da diretora técnica já referida, é também constituída pelo meu monitor de estágio, Dr. Jaime Carvalho, por 4 farmacêuticos e 2 técnicos de farmácia.

Estando localizada numa zona de grande movimento, com diversos estabelecimentos comerciais e um crescente número de edifícios habitacionais por perto, a farmácia Mariadeira é visitada por uma grande variedade de utentes, de todas as idades e necessidades, com especial destaque aos doentes crónicos e polimedicados.

Relativamente aos serviços prestados, para além da normal dispensa de medicamentos e aconselhamento farmacêutico, é também realizada medição da pressão arterial e parâmetros bioquímicos (colesterol total e glicemia), programa de troca de seringas, realização de testes rápidos de antigénios (TRAg), administração de vacinas contra a gripe, consultas de podologia e nutrição, e também preparação de vários tipos de manipulados, requisitados regularmente, não só por utentes, mas também pelo centro hospitalar do concelho.

2-Cronograma e sua explicação

Tabela 1: Cronograma de atividades do Estágio em Farmácia Comunitária

	<i>Set</i>	<i>Out</i>	<i>Nov</i>	<i>Dez</i>	<i>Jan</i>	<i>Fev</i>
Receção e conferência de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Controlo de prazos de validade	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Armazenamento e gestão de stocks	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Preparação de manipulados		✓	✓	✓	✓	✓
Atendimento supervisionado		✓				
Atendimento autónomo			✓	✓	✓	✓
Desenvolvimento dos temas do relatório de estágio				✓	✓	✓

Nos momentos iniciais do estágio, a atividade mais presente foi, sem dúvida, a receção e conferência de encomendas. No mesmo momento realizava também a verificação dos prazos de validade e, após receção, armazenamento e reposição de stocks necessários. Esta função possibilitou familiarizar-me com o sistema informático, com as substâncias ativas, as suas embalagens, as suas indicações terapêuticas e os seus nomes comerciais, tudo competências básicas que me iriam ajudar em atividades futuras. Algo que também me serviu de base para outras tarefas foi a observação de atendimentos por parte da equipa, dando-me uma perspetiva da comunicação com o utente e como proceder consoante os vários contextos que eram apresentados.

Nesta farmácia é também muito comum a preparação de manipulados, sendo que, normalmente, era requisitado pelo menos 1 ou 2 por semana. Por volta do segundo mês, comecei a ter também aqui funções, com a preparação, preenchimento de fichas de preparação, cálculo de PVP, e rotulagem, possibilitando-me manter o contacto da vertente laboratorial da profissão.

Também durante o segundo mês iniciei o atendimento ao público supervisionado pelos restantes membros da equipa, de modo a ter um contacto mais próximo com os utentes e as

suas necessidades. Desta forma, consegui desenvolver capacidades na dispensa de receitas eletrónicas e manuais, dispensa de MNSRM E MSRM, aconselhamento dermocosmético e de suplementos alimentares, produtos de higiene, medicamentos veterinários, esclarecimento de dúvidas (posologias, modos de administração, entre outros) e na explicação aos utentes de qualquer informação que fosse pertinente ao medicamento ou terapêutica em questão. Tudo isso iria, no futuro ser fundamental para iniciar o atendimento autónomo.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Formação interna sobre meias de compressão

Durante o meu primeiro mês de estágio foi-me proporcionada a oportunidade pela diretora técnica de assistir a uma formação sobre meias de compressão ministrada pela Juzo. Posteriormente, iria realizar uma breve formação à equipa sobre tudo aquilo que me foi transmitido.

Apesar de não ser farmacológico, a terapia de compressão é de elevada importância e muitas vezes mal aconselhada tanto por farmacêuticos como por médicos, além de ser uma procura bastante comum por parte dos utentes.

A terapia de compressão consiste na aplicação de um dispositivo elástico que consiga efetuar uma pressão controlada sobre a zona afetada, indicado numa grande variedade de problemas, essencialmente de origem edematosa, na circulação venosa e linfática. As veias, principalmente nas pernas, efetuam um grande esforço ao conduzir o sangue, contra a força da gravidade, para o coração, com o auxílio de válvulas venosas. Qualquer problema neste sistema pode conduzir a estase e refluxo sanguíneo que, se não tratados, conseguem provocar doenças possivelmente graves. A compressão exercida pela meia diminui de baixo para cima de modo a mimetizar a anatomia humana e ajudar o sistema venoso ao diminuir o diâmetro das veias e auxiliar o funcionamento das válvulas. O sistema linfático é normalmente paralelo ao venoso e encarrega-se principalmente do transporte e eliminação de proteínas, gorduras e metabolitos que não conseguem ser eliminadas por outras vias. Uma acumulação destes produtos ou de qualquer outro tipo de líquidos pode levar à formação de edemas, causando dor e dificuldade de movimentação aos indivíduos afetados. A compressão irá impedir mecanicamente o desenvolvimento das acumulações indesejadas (1).

A primeira fase no aconselhamento de meias compressivas é a seleção do grau de compressão com base no diagnóstico do utente. Começando pelo grau 0, ou meias de descanso, estas são indicadas apenas para indivíduos completamente saudáveis, sem qualquer tipo de sintoma, sendo que apresentam uma pressão muito leve e não regressiva. O grau 1 corresponde a uma pressão de 18-21 mmHg, equivalente à pressão anatómica ao nível do tornozelo. É indicado para profilaxia de várias doenças, pernas cansadas ou pesadas devido a longos períodos em pé ou gravidez, telangiectasias ou pequenas varizes sem tendência para edema. O grau 2 já é considerado de tratamento, com uma compressão superior à anatómica (23-32 mmHg). As indicações deste grau englobam condições já

estabelecidas: varicose primária, secundária ou de gravidez, varizes com edema ligeiro, edema pós-traumático e idiopático, escleroterapia de varizes, remoção de veias, tromboflebites, flebotrombose e outras situações equivalentes. O grau 3 (34-46 mmHg) ou superior é apenas vendido por receita médica e é indicado para situações como insuficiência venosa grave, varizes volumosas com edema, após tratamento de úlceras, elefantíase e outros quadros clínicos mais severos (1).

A segunda fase envolve a escolha do modelo de meia. Aqui, é preciso considerar o tipo de malha (malhas mais fortes são mais indicadas para pernas fortes, de modo a ser a meia a moldar a perna e não o inverso), a zona afetada e também as preferências do utente (1).

Numa última fase é necessário tirar as medidas do indivíduo. A medição deve ser sempre efetuada de manhã, altura do dia em que o edema está menos desenvolvido. As medidas essenciais dependem de onde começa e termina o dispositivo. Normalmente englobem a circunferência do tornozelo, a circunferência do ponto final da meia e a altura correspondente. Há também outras medidas que podem ser úteis dependendo da circunstância como a circunferência do gêmeo (1).

Para um bom aconselhamento, é também essencial informar os utentes sobre alguns cuidados a ter nesta terapia. As meias de compressão tendem a acentuar a pele seca, daí que um cuidado e hidratação da pele é essencial. A lavagem deve ser efetuada com água à temperatura ambiente, com produtos muito suaves para não a danificar e a calçagem deve ser efetuada tendo em atenção as unhas que são a principal causa de rutura. Se bem conservadas, as meias têm um prazo de utilização de aproximadamente 6 meses (1).

Todos estes conhecimentos foram indispensáveis para aconselhar e informar os utentes nos meus vários futuros atendimentos.

Atividade 2: Preparação de manipulado: Pomada de enxofre a 10%

A preparação de manipulados foi uma tarefa muito comum durante todo o meu estágio na Farmácia Mariadeira. Nesta atividade decidi destacar a pomada de enxofre a 10% para o tratamento da escabiose, que me foi requisitada várias vezes ao longo da minha estadia.

Como está estabelecido na Portaria nº594/2004, de 02 de junho, um medicamento manipulado é qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico (2). Coube-me, neste caso, a mim e ao supervisor, assegurar a qualidade e segurança do produto final, assim como a adoção das boas práticas de fabrico. A farmácia Mariadeira dispõe de um laboratório e todo o material necessário, obedecendo a todas as condições e regras exigidas para a realização de manipulados.

A escabiose, frequentemente conhecida como sarna, define-se como uma infestação cutânea causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei var. hominis*. A manifestação clínica mais determinante é, sem dúvida, o forte prurido, que, normalmente, intensifica durante a noite, resultante de uma reação de hipersensibilidade aos ácaros, aproximadamente 3 semanas após a infestação primária. As lesões típicas desta condição consistem em pequenas pápulas eritematosas e em linhas finas que marcam o percurso do ácaro no interior da epiderme. Estas lesões aparecem predominantemente em zonas interdigitais, pulsos, cotovelos, joelhos, zonas genitais, seios e nádegas. A transmissão ocorre normalmente por contacto direto e é dependente da carga parasítica. Uma fêmea adulta consegue escavar a pele e depositar os seus ovos que, após eclodirem, dão origem a larvas que se desenvolvem e dão origem à infestação (3).

A preparação da pomada acaba por ser simples visto que apenas inclui 1 substância ativa, o enxofre, e vaselina purificada. Após pesar as matérias-primas, o enxofre é pulverizado em almofariz de porcelana e posteriormente incorporado na vaselina por meio de espatulação. De seguida, é acondicionada num recipiente de plástico apropriado, com um prazo de validade de 1 mês. Ao longo do processo é também realizado o preenchimento da ficha de preparação e, no final, a devida rotulagem. O PVP é calculado tendo em conta o preço das matérias-primas, os honorários de manipulação, a taxa IVA e um fator F, que é variável de ano para ano, e fornecido pelo INE.

A pomada de enxofre deve ser aplicada na totalidade da superfície corporal e mantida durante 24h, lavada e reaplicada em 3 dias consecutivos. É um tratamento que já existe há

bastante tempo, eficaz e seguro, inclusive em crianças e grávidas. Deve ser aconselhada uma higiene especialmente cuidadosa, um cuidado com o contacto da pomada com as mucosas e sugerir a utilização de um emoliente para o alívio dos sintomas (3).

Não só este, mas todos os manipulados que efetuei foram de elevada importância permitindo-me continuar familiarizado com o trabalho de laboratório, adquirir e aplicar conhecimentos já obtidos e conhecer melhor o processo de fabrico, desde a compra das matérias-primas, até à venda ao utente.

Atividade 3: Perigos de hipertensão muito elevada

Uma experiência marcante que tive ao longo do estágio, ocorreu a meio do mês de novembro. No decorrer de um atendimento, uma utente idosa, medicada para a hipertensão, começou a queixar-se que não se sentia bem, tinha tonturas e estava-lhe a falhar a visão. Após estas indicações, decidimos medir a pressão arterial, com uma primeira medição a dar um resultado de 220/140 mmHg. Tendo obtido estes valores extremamente elevados, foram feitas várias medições de modo a averiguar se ocorreu algum problema com a medição, e mesmo utilizar outro tensiómetro para despistar qualquer tipo de erro relacionado com o equipamento. Os resultados, não só foram similares, mas até aumentaram, chegando mesmo ao ponto de o tensiómetro não dar nenhuma resposta, devido, provavelmente, à ansiedade que a utente começava a sentir.

A hipertensão define-se pela força excessiva que o sangue exerce nas paredes das artérias na sua circulação, relativamente aos valores considerados normais (<140/90). Normalmente, as consequências são causadas a longo prazo, mas em casos de hipertensão severa (>180/120), há um elevado risco de ocorrer consequências repentinas e muito graves, com as principais a serem AVC e ataque cardíaco (4). Um AVC pode ser isquémico, que resulta da morte das células celulares, por falta de oxigénio, devido a um bloqueio sanguíneo, ou pode ser hemorrágico, quando estas são inundadas por sangue resultante de um rompimento de uma artéria (5). Se esta interrupção de fluxo sanguíneo ocorrer ao nível do coração, estamos perante um enfarte cardíaco (6).

Após constatar os resultados de tensão arterial, informamos a utente que iríamos chamar uma ambulância para ser avaliada por profissionais especializados, ao qual a senhora respondeu que preferia ir para casa e se se continuasse a sentir mal, ia posteriormente ao hospital. Com esta situação coube-nos a nós, farmacêuticos, convencê-la que estávamos perante uma emergência médica, mas ao mesmo tempo não escalar a sua preocupação, pois uma subida do *stress* da utente poderia levar a um aumento ainda mais acentuado da tensão arterial. Felizmente, depois de persuadir a idosa, esta passou a noite no hospital e a situação acabou por se normalizar.

Esta experiência evidencia o papel fundamental do farmacêutico na saúde dos utentes. É extremamente importante conseguir avaliar corretamente o estado do doente, e, não só saber as consequências e os procedimentos necessários, mas também adequar o

discurso de acordo com a situação e o utente para que este realmente siga as instruções mais indicadas.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1: Combinação de bupropiom + naltrexona no tratamento farmacológico da obesidade.

Apesar de ser já um problema bastante reconhecido, a obesidade continua a ser uma condição bastante difícil de tratar e continua a apresentar um aumento na sua prevalência por todo o mundo.

Mesmo que os meios de combater esta condição sejam principalmente focados na mudança de comportamentos e hábitos de vida, há alguns tratamentos farmacológicos que ajudam a auxiliar a terapêutica. Uma combinação de fármacos que é utilizada neste sentido é a de bupropiom e naltrexona.

O tema geral de obesidade foi-me sugerido pela equipa da Farmácia Mariadeira, que foi posteriormente adaptado por um mais específico e apropriado para este relatório de estágio. Ultimamente, os antidiabéticos injetáveis têm sido prescritos para o tratamento da obesidade resultando numa escassez dos mesmos para os doentes com diabetes. A carência destes medicamentos levou-me a explorar uma das alternativas farmacológicas existentes no mercado, e a escolhida foi a de bupropiom e naltrexona. Este conteúdo foi apresentado em formato *PowerPoint* (Anexo 1) à equipa da Farmácia Mariadeira e, apesar de não ser algo que possa ser dispensado ao balcão por iniciativa farmacêutica, será útil no aconselhamento a utentes que irão executar este tipo de tratamentos.

1- A Obesidade

A obesidade é uma doença multifatorial complexa definida pelo excesso de peso ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) e tecido adiposo. Estimativas recentes sugerem que o excesso de peso e a obesidade são o quarto fator de risco mais comum para doenças não transmissíveis, sendo a principal causa de incapacidade, causando aproximadamente 7% do total de anos vividos com incapacidade. Também nos dizem que o excesso de peso e a obesidade são a quarta maior causa de mortes, após hipertensão, riscos alimentares e tabaco, sendo responsável por mais de 1,2 milhão de mortes na região europeia da WHO por ano correspondendo a mais de 13% do total de mortes (7).

A massa e a alterada atividade metabólica do tecido adiposo fazem com que a obesidade afete quase todos os sistemas do corpo humano, tornando-se na causa de uma enorme quantidade de outras condições médicas. Entre elas, as mais sérias são, por exemplo, complicações a nível cardiovascular: os indivíduos afetados apresentam uma maior probabilidade de sofrer de enfartes e doença arterial coronária, as duas causas de mortalidade mais frequentes. Outro grande risco que estes indivíduos estão mais expostos é o desenvolvimento de vários tipos de cancro como na tiroide, fígado, pâncreas, rins, entre outros. Além de sua ligação a essas duas doenças crônicas proeminentes, leva também a um risco aumentado de inúmeras outras como diabetes, hipertensão, complicações musco-esqueléticas, reprodutivas, etc..

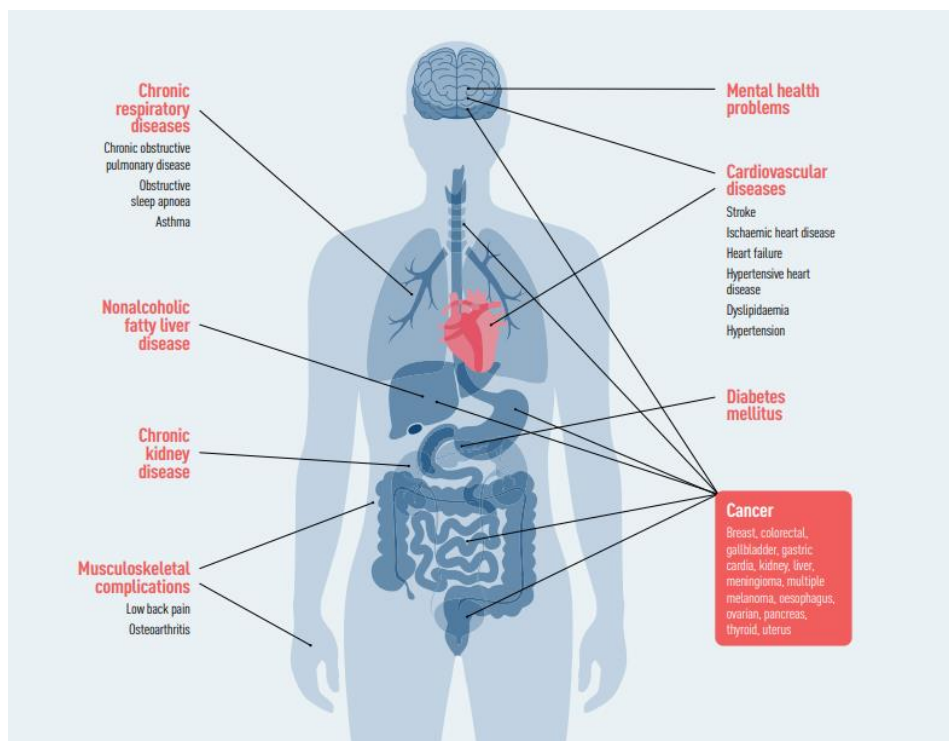


Figura 1: Condições médicas associadas à obesidade (7)

É um problema a nível mundial que, mesmo após todo o reconhecimento das dificuldades que causa aos afetados, continua a piorar e alargar-se pelo planeta, sendo mesmo considerada uma das grandes epidemias do século XXI. Pelo relatório Regional Europeu de Obesidade da WHO de 2022, podemos ter uma ideia do estado atual desta condição, nomeadamente na Europa e em Portugal, com mais de metade da população a apresentar excesso de peso, e cerca de 20% a chegar mesmo a ser considerada obesa (7).

Country	Age-standardized prevalence (%)					
	Overweight (including obesity) *			Obesity *		
	Both sexes	Males	Females	Both sexes	Males	Females
Portugal	57.5	63.1	52.0	20.8	20.3	21.2
WHO European Region	58.7	62.9	54.3	23.3	21.8	24.5

Figura 2: Prevalência da obesidade na Europa e em Portugal (7)

2- Bupropiom

O bupropiom ($C_{13}H_{18}ClNO$) é uma aminocetona, inibidora seletiva da recaptação neuronal das catecolaminas (noradrenalina e dopamina), com efeito mínimo na recaptação das indolaminas (serotonina) e sem efeito de inibição da monoaminoxidase. Para além da utilização como fármaco anti obesidade, é indicado também em tratamentos de episódios depressivos major, e como auxiliar da cessação tabágica (8).

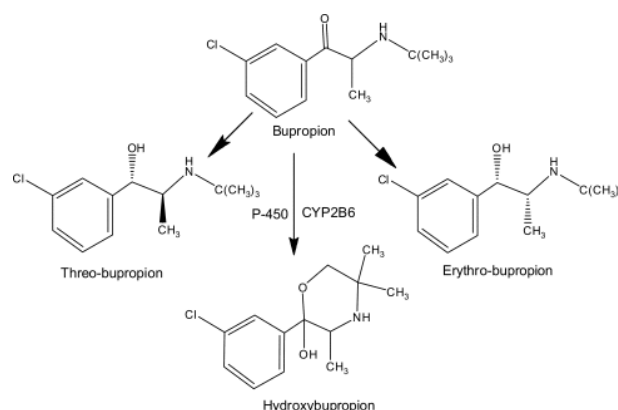


Figura 3: Estrutura química do Bupropiom e seus metabolitos (12)

Do ponto de vista farmacocinético, o bupropiom é uma mistura racémica em que as características individuais de cada enantiómero não estão estudadas. Tem um tempo de semivida de 21h (± 9), atinge a C_{ss} (Steady-state concentration) em 8 dias e a concentração máxima é alcançada em 3 horas, quando administrado por via oral. A biodisponibilidade, apesar de não ser totalmente conhecida, é provavelmente baixa, com estudos em cães e ratos a demonstrar valores entre os 5% e os 20%. Relativamente ao metabolismo, o bupropiom origina 3 metabolitos ativos: o principal é o hidroxibupropiom, formado por hidroxilação do grupo butil terciário por ação da CYP2B6 que apresenta uma potência de cerca de 50% do composto mãe e os 2 isómeros treohidrobupropiona e eritrohidrobupropiona com uma potência de cerca de 20% formado por redução do grupo carbonilo sem intervenção do

citocromo P450 (9) (10) (11). Estes metabolitos são posteriormente transformados em outros inativos e eliminados pela urina.

3- Naltrexona

A naltrexona ($C_{20}H_{23}NO_4$) é um opioide semi-sintético, antagonista competitivo reversível dos recetores de opioides endógenos, em especial do recetor μ no sistema nervoso central. Tem afinidade semelhante, mas atividade agonista parcial nos recetores kappa no cérebro e na medula espinal, e pouca ou nenhuma atividade nos recetores delta na medula espinal e no sistema nervoso periférico. É indicado para o tratamento da dependência de drogas como por exemplo a heroína ou álcool e não está associado a um desenvolvimento de dependência ou tolerância (13) (14).

Embora bem absorvida por via oral, a naltrexona é sujeito a metabolismo de primeira passagem significativo com estimativas de biodisponibilidade oral variando de 5 a 40%. Apresenta um tempo de semivida de 4 horas e a concentração máxima é atingida 2 horas após a administração. Além do composto mãe, tem um metabolito com atividade significativa, o 6-beta-naltrexol formado pelas dihidrodiol desidrogenases (DD1, DD2 e DD4) que, apesar de ser menos potente, é eliminado mais lentamente, acabando por circular em maiores concentrações. Estes compostos não estão ligados a uma metabolização pelo citocromo p450. A naltrexona e os seus metabolitos são excretados principalmente por via renal (11) (13).

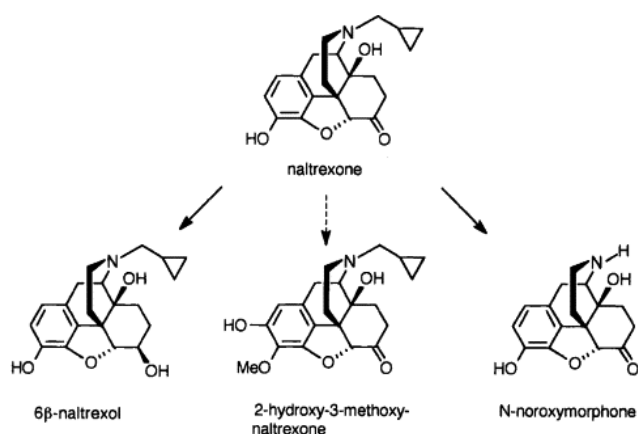


Figura 4: Estrutura química da naltrexona e seus metabolitos (15)

4- Perfil farmacodinâmico

Além de fatores genéticos, o peso corporal pode ser reduzido a um simples cálculo: subtração entre energia ingerida e energia gasta, sendo que ambos os fatores são regulados pelo cérebro. Na maioria dos indivíduos, os sistemas que equilibram a ingestão e o gasto tendem para a conservação do peso, onde uma diminuição, por exemplo, do gasto energético, leva a uma menor vontade de consumo. Em indivíduos obesos, existem alterações a nível neurológico na resposta à fome e saciedade que destabilizam este equilíbrio.

De forma a exercer um efeito sob a perda de peso, a combinação de bupropiom e naltrexona afeta principalmente duas áreas do cérebro: o núcleo arqueado do hipotálamo que regula o metabolismo energético e sinais de fome e saciedade e o sistema de recompensa dopaminérgico mesolímbico (21).

No hipotálamo, as células detetam sinais neurológicos provenientes do sangue relativamente à disponibilidade de energia e utiliza essas informações para regular a vontade de ingestão de alimentos e o gasto de energia. Neste local existem dois tipos de células importantes para estes processos: os neurónios pró-opiomelanocortina (POMC) e os peptídeos relacionado com o agouti (AgRP). Estas células libertam a hormona estimulante de melanócitos alfa (α -MSH) que, por sua vez, se liga e estimula o recetor 4 da melanocortina (MC4-R), produzindo um efeito anoréxico: diminuição do apetite e aumento da energia consumida. E é precisamente nos POMC que o bupropiom atua, estimulando a sua atividade e secreção de α -MSH (11) (21).

Por sua vez, o AgRP atua como um antagonista competitivo que bloqueia a α -MSH e causa efeitos inversos. Além do AgRP, há também outro mecanismo de feedback negativo, com os POMC a libertarem simultaneamente β -endorfina, um agonista endógeno dos recetores opiáceos μ . A ligação da β -endorfina aos recetores opiáceos μ nos mesmos POMC leva a uma diminuição na libertação da α -MSH. A naltrexona, sendo um antagonista opioide com elevada afinidade para os recetores μ , bloqueia a ação da β -endorfina e previne o processo de feedback negativo, amplificando os efeitos do bupropiom sobre o equilíbrio energético (5) (15).

Além destes mecanismos, é também importante falar no sistema de recompensa que também desempenha um papel fundamental nos hábitos alimentares, na medida em que o ato de comer proporciona prazer, levando, muitas vezes, a ingerir mais energia do que aquela necessária, além do que, os alimentos que mais prazer proporcionam, são grande parte das

vezes os mais calóricos. O sistema de recompensa (sistema dopaminérgico mesocorticolímbico) tem origem no mesencéfalo e estende-se para o estriado ventral, córtex pré-frontal e amígdala, zonas do prosencéfalo. A dopamina libertada no estriado ventral, além de estabelecer uma associação entre o ato de comer e um sentimento positivo, também influencia a quantidade de trabalho que alguém está disposto a fazer para obter essa recompensa. O bupropiom, ao inibir a recaptação de dopamina, tem influência nas suas concentrações extracelulares no cérebro. Pelos dados que temos em modelos animais, uma atividade de neurotransmissores reduzida no hipotálamo é um fator que está associado a um aumento de probabilidade de desenvolver obesidade, dislipidemia e resistência à insulina. Além disso, bloqueadores dos recetores de dopamina parecem apresentar como efeitos secundários aumento de peso, assim como deficiências genéticas nestes mesmos recetores. Posto isto, é possível que um inibidor da recaptação possa ter um efeito contrário (16) (17) (21). Relativamente à naltrexona, estudos em animais indicam que a sua administração aguda influencia a atividade do sistema de recompensa e o comportamento alimentar hedônico. Este antagonista parece prevenir um aumento de dopamina no núcleo accumbens causado por ingestão de comida. Assim, ao cortar a ligação entre comida e um aumento de dopamina, este antagonista consegue reduzir a ingestão de alimentos, a vontade de comer e os atos de comer compulsivamente. Ademais, a injeção direta de naltrexona no sistema de recompensa pode diminuir a preferência por alimentos altamente palatáveis, muitos deles com um teor de açúcar e gordura elevados. Estudos em humanos também demonstram que os opioides podem influenciar o comportamento ingestivo modulando a palatabilidade subjetiva. Os opióides estão particularmente implicados na modulação de alimentos altamente palatáveis, ampliando os aspetos gratificantes da alimentação. Então, atuando como um antagonista, a naltrexona consegue reduzir o prazer subjetivo, ou gosto, de certos alimentos (16) (18).

5- Evidência científica da eficácia e segurança

Os primeiros estudos pré-clínicos realizados com esta combinação de compostos foram executados *in vitro* utilizando excertos de hipotálamo de ratinhos. Num destes estudos, *Greenway et al.* investigaram a atividade das células POMC. As POMCs foram marcadas com proteínas fluorescentes e analisadas as suas atividades, por registos

eletrofisiológicos, quando expostas aos fármacos em questão, em condições adequadas e controladas.

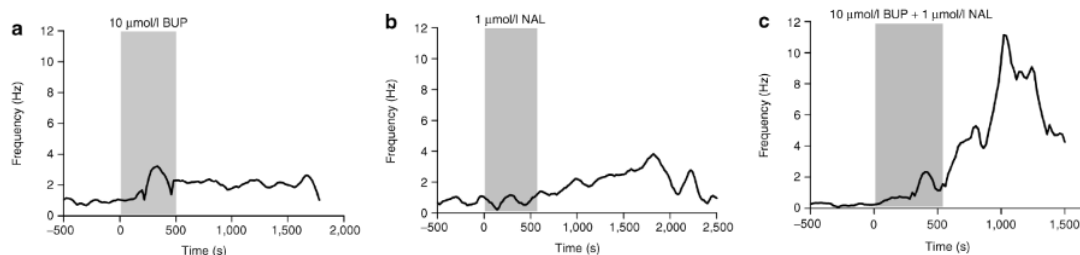


Figura 5: Resultados de Greenway et al. Bupropiom (BUP) (10 $\mu\text{mol/l}$), naltrexona (NAL) (1 $\mu\text{mol/l}$), and BUP (10 $\mu\text{mol/l}$) + NAL (1 $\mu\text{mol/l}$) (19)

Com base nos valores obtidos, podemos concluir que tanto o bupropiom, como a naltrexona conseguem aumentar ligeiramente a frequência de atividade dos neurónios POMCs. O aumento mais significativo acontece na sua associação que consegue atingir frequências cerca de três vezes maior que os compostos isolados (19).

Noutro estudo, focado no efeito sobre o sistema de recompensa, foram administrados os compostos diretamente no tegmento mesencefálico, de modo a atuar apenas nesta vertente, e medida a ingestão de alimentos em ratinhos.

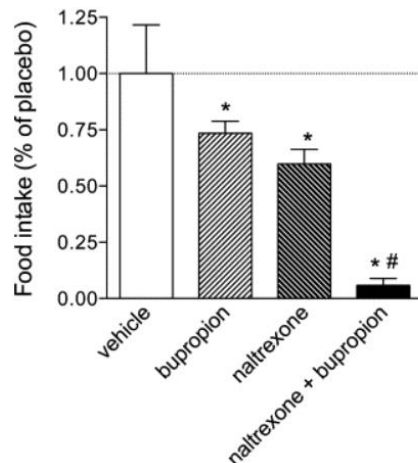


Figura 6: Resultados de Sinnayah et al. Efeito sinérgico de naltrexona/bupropiom intra-VTA na ingestão de alimentos em animais (14)

As conclusões apuradas foram semelhantes: diminuição da ingestão aquando do fornecimento de ambos os fármacos, com uma redução mais acentuada no fornecimento concomitante (20).

Estes resultados vão ao encontro dos mecanismos de ação postulados que preveem um efeito não apenas aditivo, mas sinérgico quando administrados em combinação.

A maioria das várias investigações científicas apontam para uma perda de peso associada a esta terapia de no mínimo 5% do seu peso original às 24 semanas. Muitos dos indivíduos sujeitos aos testes viram este valor aumentar para os 10% ou mesmo um valor mais elevado às 56 semanas de observação.

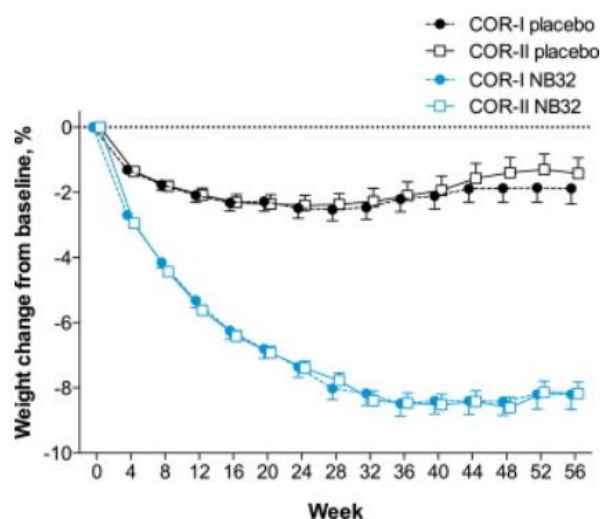


Figura 7: Perda de peso com NB32 nos grupos COR-I e COR-II (22) (23)

Neste gráfico estão apresentados os resultados de 2 estudos. O grupo COR-I consistiu numa dose de 32 mg de naltrexona e 360mg de bupropiom. O grupo COR-II foi conduzido de forma semelhante com a exceção que os indivíduos que não apresentassem uma resposta minimamente satisfatória de pelo menos 5% de redução de peso, seriam sujeitos a uma dose mais elevada de 48 mg de naltrexona de modo a testar se um aumento da dose levaria a uma melhor resposta, o que não se verificou, abandonando a investigação desta quantidade (22) (23). Além da perda de massa, foram também reportadas melhorias noutros parâmetros. Um deles foi um melhor controlo da vontade de comer reportado pelos intervenientes assim como uma melhor capacidade de resistir ao desejo de alimentos mais energéticos (22). Outras melhorias identificadas foram também uma redução do perímetro abdominal, menor resistência à insulina, e menores concentrações de triglicerídeos e LDL-c, além de outras melhorias relacionadas com a perda de massa corporal como por exemplo uma maior autoestima (22)(23).

A única dosagem comercializada é de 8 mg de naltrexona + 90 mg de bupropiom por comprimido de libertação prolongada. Está indicada para pacientes obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou entre 27 e 30 kg/m^2 na presença de uma ou mais comorbilidades relacionadas com o peso como diabetes, dislipidemia, entre outros. A toma deste medicamento deve ser feita de forma crescente: na 1ª semana é recomendada a toma de apenas 1 comprimido; na 2ª semana 1

comprimido de manhã e 1 à noite; na 3ª semana 2 de manhã e 1 à noite e a partir da 4ª semana 2 de manhã e 2 à noite fazendo um total de 32/360 mg diários. Se o paciente não apresentar uma redução de peso de pelo menos 5% às 16 semanas de tratamento, deverá ser considerada a interrupção do mesmo pois é pouco provável que sejam conseguidos resultados minimamente significativos (16).

Doentes com uma idade superior a 65 anos requerem uma precaução especial quando sujeitos a esta terapêutica. Não é recomendada a utilização destes medicamentos na população pediátrica, idade superior a 75 anos, grávidas ou mulheres que tencionam engravidar. Em doentes com insuficiência hepática ligeira ou insuficiência renal moderada é necessário um ajuste de dosagem, a qual não deve ultrapassar os 2 comprimidos diários, sendo que é muito importante monitorizar estes parâmetros visto que o tratamento é mesmo contraindicado em fases mais avançadas destas condições (13).

De entre os possíveis efeitos indesejáveis, reações do foro gastrointestinal como náuseas, vómitos, obstipação, e também cefaleias foram muito frequentes ($\geq 1/10$). É também recomendado controlo da pressão arterial e frequência cardíaca pois foram observados aumentos iniciais nestes dois parâmetros. Se estes aumentos forem clinicamente relevantes e não se resolverem, deve ser suspensa a terapêutica.

6- Conclusões

A obesidade é um problema cada vez mais relevante a nível mundial com uma prevalência a aumentar de ano para ano. A procura de tratamentos farmacológicos para esta condição tem sido difícil muito por causa da sua multifatorialidade e da grande complexidade dos vários sistemas e mecanismos envolvidos na ingestão e gasto de energia. Muito poucas alternativas estão atualmente no mercado. Em termos de eficácia, a combinação de naltrexona e bupropiom é satisfatória relativamente às outras opções disponíveis, mas acaba por ser um tratamento caro comparativamente. Isto poderá mudar nos próximos tempos, cá em Portugal, pois estão previstas alternativas como antidiabéticos injetáveis passarem a ser apenas comparticipadas pelo estado se o utente apresentar diabetes e obesidade.

De realçar que esta terapêutica é apenas complementar e que é essencial uma adoção de hábitos de vida saudáveis para se verificar qualquer tipo de êxito nos resultados. A correção

da massa corporal, quer seja uma perda ou um ganho de peso, é um processo muito difícil e vagaroso que muitas vezes, mesmo depois de conseguido deixa sérias consequências em vários sistemas do ser humano, daí que o cenário ideal é mesmo a tentativa de prevenção de qualquer patologia com uma alimentação equilibrada e prática frequente de exercício físico.

Tema 2: Tratamento da osteoporose utilizando romosozumab

Outro problema de preocupação a nível mundial é a osteoporose. Com o geral envelhecimento da população do planeta, aumenta também a probabilidade de ocorrências desta doença, visto que pessoas mais velhas são mais propícias a desenvolvê-la.

As opções farmacológicas que existem para o tratamento de osteoporose podem se enquadrar, de um modo geral, em 2 grupos: as que diminuem a reabsorção óssea e as que potenciam a sua formação. Durante vários anos, o único fármaco no mercado que atuava na formação óssea era a teriparatida, que foi lançada em 2002 (24). Apenas 17 anos depois foi introduzida outra alternativa que apresentasse efeito neste mecanismo: o romosozumab, que foi descoberto de uma forma curiosa, em estudos sobre a esclerosteose uma doença completamente contrária à osteoporose.

1- A osteoporose

A osteoporose é uma doença caracterizada por uma diminuição da massa óssea com uma deterioração da sua arquitetura. Tal enfraquecimento predispõe os pacientes a um maior risco de sofrer fraturas.

Esta condição é diagnosticada principalmente por meio de uma densitometria óssea (DXA), normalmente da coluna vertebral e um, ou ambos quadris, de modo a se obter um valor quantitativo da densidade mineral (BMD). Os resultados são expressos em termos de classificações T e classificações Z. A classificação T refere-se ao número de desvios padrão pelo qual o valor obtido da BMD se afasta do pico de BMD de uma pessoa entre os 20 e 29 anos, do mesmo sexo ou etnia. Uma pontuação $T \leq -2,5$ indica osteoporose. A classificação Z utiliza como comparação uma pessoa do mesmo sexo e idade. É utilizada quando estão em causa crianças, mulheres na pré-menopausa ou homens com menos de 50 anos. Considera-se uma BMD baixa se o resultado for $Z \leq -2,0$, sendo recomendado prosseguir com a avaliação das causas de perda óssea. A terapia farmacológica é recomendada com base na avaliação do risco de fratura (FRAX) que avalia a probabilidade de acontecer uma fratura por osteoporose, nos próximos 10 anos, se não tratada. Esta ferramenta tem por base, além da DXA, outros fatores de risco como IMC, antecedentes familiares, fraturas anteriores, entre outros, e considera, em Portugal, como apropriada para tratamento uma

probabilidade superior a 11% para as fraturas osteoporóticas major ou de 3% para as fraturas da anca (25) (26) (27).

A osteoporose pode ser classificada de 2 formas diferentes dependendo das suas causas. A osteoporose primária tem como principal origem a deficiência de estrogénio, daí ser conhecida como pós-menopausa. A secundária pode ter uma diversa variedade de origens: hábitos de vida prejudiciais, vários tipos de doenças (genéticas, renais endócrinas, nutricionais, etc.) ou medicação (26).

Numa revisão sistemática e metanálise de 2021, que abrangeu um total de 86 estudos diferentes, foi concluído que a prevalência no mundo de osteoporose seria cerca de 23.1% nas mulheres, e cerca de 11.7% nos homens, com resultados especialmente elevados nos países africanos e europeus (28).

2- Romosozumab

O romosozumab é um anticorpo monoclonal humano (IgG2), produzido usando tecnologia de ADN recombinante em células de ovário de rato chinês. Estruturalmente, consiste em 2 cadeias pesadas IgG2 e duas cadeias leves k. Cada cadeia pesada contém 449 aminoácidos com 4 pontes dissulfeto. Atualmente o seu único emprego é tratamento farmacológico da osteoporose.

Este fármaco apenas está disponível em injeções subcutâneas e apresenta uma biodisponibilidade de 81%. Atinge uma concentração máxima 5 dias após a administração e a C_{ss} em 3 meses com administração mensal de 210 mg. Com um tempo de semivida de 12.8 dias, o seu processo metabólico ainda não é totalmente conhecido. Sendo um anticorpo monoclonal IgG2 é estimado que seja degradado em cada vez menores péptidos e aminoácidos, através de vias catabólicas semelhantes às envolvidas nos mecanismos da IgG endógena. Relativamente à sua eliminação, esta é saturável, ou seja, a sua clearance é não linear e diminui com doses mais altas (29) (30) (31) (32).

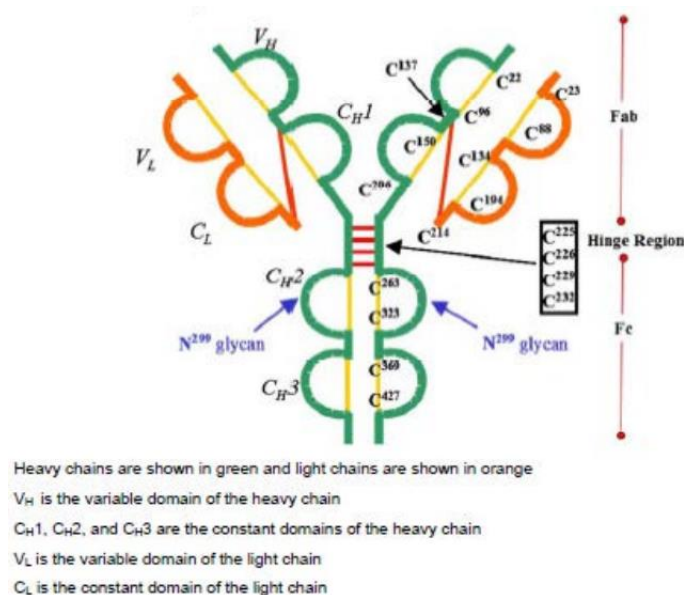


Figura 8: Esquema da estrutura do romosozumab (32)

3- Perfil farmacodinâmico

Quando se fala em homeostasia óssea, é inevitável referir os osteócitos, os osteoclastos e os osteoblastos, que são os principais intervenientes neste processo. O tecido ósseo é um tecido dinâmico, estando em permanente formação e absorção. Este processo designa-se por remodelação óssea e ocorre nas chamadas unidades multicelulares básicas (BMU): as frações mais antigas ou danificadas do osso são removidas pelos osteoclastos e substituídas por osso novo pelos osteoblastos (33) (34).

O osteoclasto é uma célula multinucleada, originado por células estaminais hematopoiéticas em que a sua diferenciação e ativação está altamente dependente do sistema RANKL/RANK/OPG. O RANK (recetor ativador do fator nuclear kappa B) é uma proteína transmembranar do tipo I e está presente, essencialmente em osteoclastos e seus antecessores, células dendríticas e linfócitos B e T. O RANKL (ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B) é uma proteína que está presente em células estromais da medula óssea, osteócitos, linfócitos B e T ativados, fibroblastos e osteoblastos. Com a interação entre RANK E RANKL, é desencadeada a diferenciação e ativação de osteoclastos. A OPG (osteoprotegerina) atua como um recetor *decoy*, ligando-se competitivamente ao RANKL, impedindo toda a cascata de processos resultantes (33) (34) (35) (36).

Os osteoblastos têm como origem células estaminais mesenquimais. No seu processo de diferenciação podem se tornar achatados e alongados, cobrindo a superfície do osso, sem

funções de síntese, ser eliminados por apoptose, ou ficar preso na matriz óssea durante a sua formação e diferenciarem-se em osteócitos. Estes últimos têm como função o controle da remodelação local (33) (36).

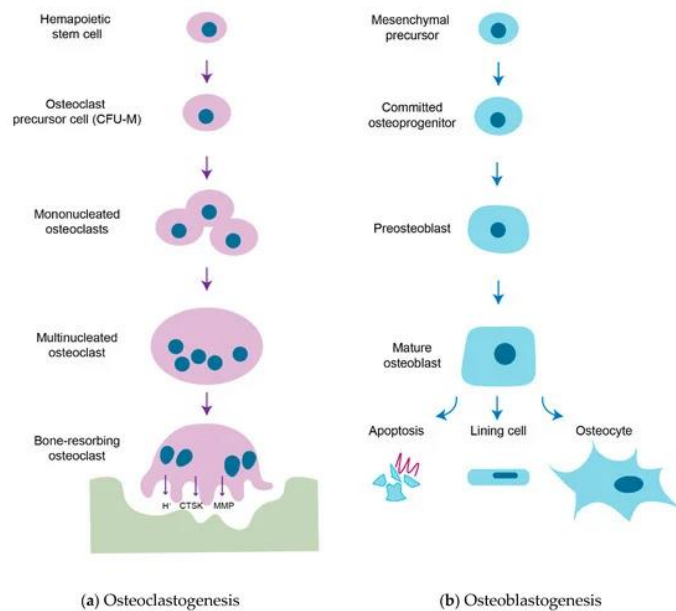


Figura 9: Esquema de osteoblastogênese e osteoclastogênese (33)

No procedimento de remodelação óssea, depois de recrutados e diferenciados, os osteoclastos têm a capacidade de aderir à superfície do osso por meio de podossomas formando zonas circulares extremamente impermeáveis de modo a proteger células adjacentes do processo. Após esta selagem, ocorrem invaginações da membrana citoplasmática de modo a aumentar a área de contacto. A reabsorção propriamente dita é feita por libertação de H^+ que promove a digestão da fração mineral do osso e enzimas líticas, como a catepsina K, que conseguem degradar a fração orgânica. (28) (29). Em seguida há o recrutamento de osteoblastos que conseguem excretar colagénio I, formando osteoide. Os osteoblastos também têm a capacidade de produzir fosfatase alcalina e precipitar sais de cálcio e fósforo a partir do sangue para os fundir ao osteoide e mineralizar o tecido. Quando finalizado, os osteoblastos seguem 1 das 3 vias anteriormente referidas, sendo que aqueles que se transformam em osteócitos podem dar início a um próximo ciclo de remodelação (36) (37).

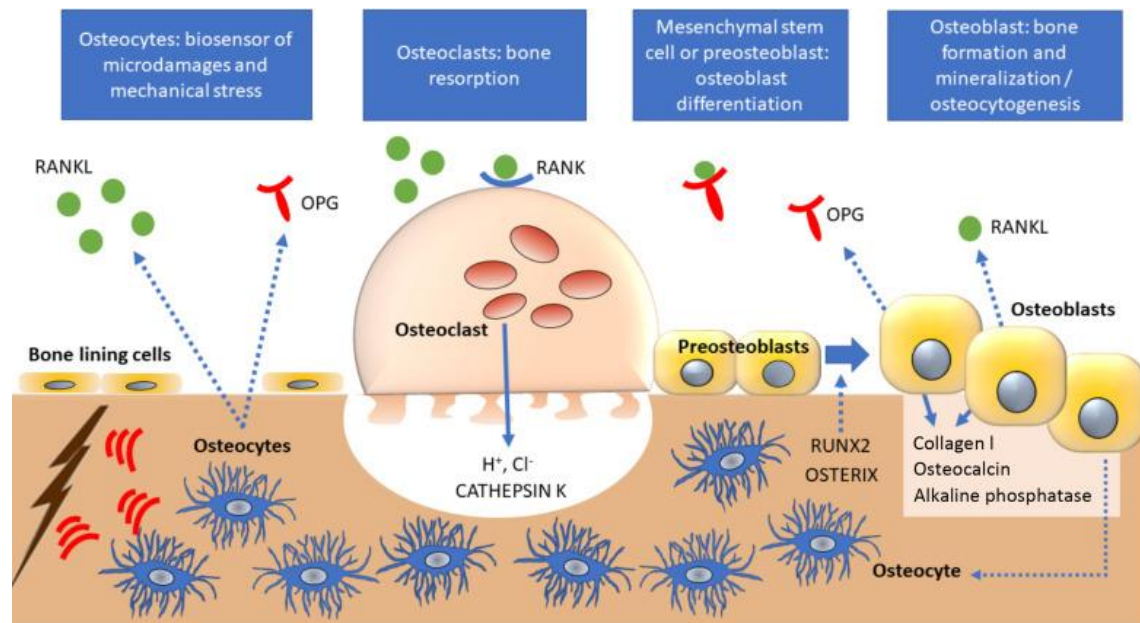


Figura 10: Ciclo de remodelação óssea (38)

Recentemente, conseguimos avanços no nosso entendimento sobre outro mecanismo de elevada importância na homeostase óssea: o papel da sinalização Wnt/ β -catenina. As proteínas Wnt conseguem se ligar a complexos de receptores da família LRP (low density lipoprotein receptor-related protein), principalmente LRP 5 e 6. Esta conexão tem capacidade de estabilizar β -cateninas que se movimentam do citoplasma para o núcleo para ativar transcrição de genes. Todo este processo de sinalização celular tem como consequência a potencialização da diferenciação de células estaminais mesenquimais, favorecendo a formação de osteoblastos, em detrimento de outros fenótipos. Além disso, a sinalização Wnt/ β -catenina consegue promover a expressão de OPG pelos osteoblastos e osteócitos, que se liga ao RANKL e impede a diferenciação de osteoclastos. Desta maneira, concluímos que este mecanismo estimula a formação óssea. Os ligandos Wnt e outras moléculas que influenciam as suas ações são produzidas pelos osteócitos. Como numa grande variedade de sistemas do nosso corpo, os osteócitos têm também um processo de auto-inibição, através da geração de esclerostina, uma proteína altamente antagonista da sinalização Wnt. Depois de realizada uma espectroscopia por ressonância magnética para analisar a sua estrutura tridimensional, constatou-se que era composta por um núcleo central em nó de cistina com 3 domínios específicos: *loop 1*, *loop 2* e *loop 3*, sendo o segundo o mais crítico para a sua função. Esta inibição é feita pela ligação competitiva da esclerostina aos receptores LRP 5 e 6, devido à sua grande afinidade conferida pelo *loop 2* utilizando LRP 4 como veículo, impedindo toda a cascata de sinalização Wnt/ β -catenina (39) (40) (41).

Com este conhecimento, chegou-se à conclusão de que um inibidor da esclerostina seria um fármaco com potencial ação estimulante da formação de osso. O primeiro, e único até ao momento, anticorpo monoclonal aprovado com esta função é o romosozumab. Este composto tem a capacidade de se ligar à esclerostina, impedindo-a de competir com o Wnt nos recetores LRP, aumentando a diferenciação de osteoblastos, promovendo construção e diminuindo a diferenciação de osteoclastos dificultando a reabsorção. Foi também notado experimentalmente que o romosozumab causa um aumento do tempo de vida dos osteoblastos. Pensa-se que a razão para tal seja na sua interação com os domínios do *loop 2* e parte do *loop 3* da esclerostina interferindo com futuras ligações com recetores LRP. Ademais, este anticorpo exerce também uma ação a nível genético, acelerando a reparação de DNA dos osteoblastos e protegendo-os de apoptose ao aumentar a quantidade de ku70, uma proteína reparadora de DNA e reduzir a expressão de γ -H2AX, um marcador de quebras na dupla hélice. Em suma, o romosozumab, não só promove formação óssea, como impede a sua absorção (31) (41) (42) (43).

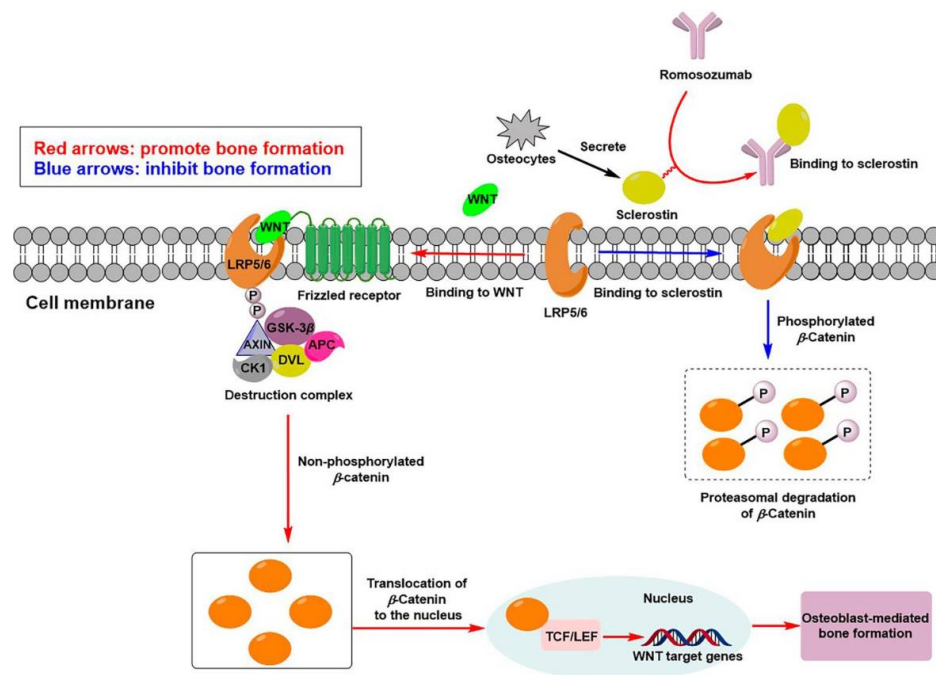


Figura 11: Mecanismo de ação do romosozumab (41)

4- Evidência científica da eficácia e segurança

A aprovação da entrada no mercado do romosozumab deveu-se, essencialmente, a 2 estudos, o FRAME e o ARCH, ambos ensaios randomizados duplo-cego, com populações demográficas similares: exclusivamente mulheres em pós-menopausa com osteoporose,

sendo que o FRAME excluiu indivíduos com uma condição mais severa, enquanto o ARCH incluiu estas mulheres de alto risco. A distinção foi feita baseada no historial de fraturas, principalmente vertebral ou na anca, e nas suas pontuações T (no FRAME apenas foram incluídas pontuações T-score de -2.5 a -3.5), levando a que o ARCH tivesse uma base de pontuação FRAX mais elevada (44) (45) (46).

O FRAME consistiu na divisão dos pacientes em 2 grupos: 1 placebo e 1 com administração de 210 mg de romosozumab mensalmente durante 12 meses. Depois foi administrado a ambos os grupos 60 mg de denosumab, de 6 em 6 meses durante outros 12 meses. Os pacientes foram avaliados aos 12 e aos 24 meses, tendo em conta, principalmente a risco de uma nova fratura vertebral e as incidências cumulativas de fraturas vertebrais (44) (45).

A Incidence of New Vertebral Fracture

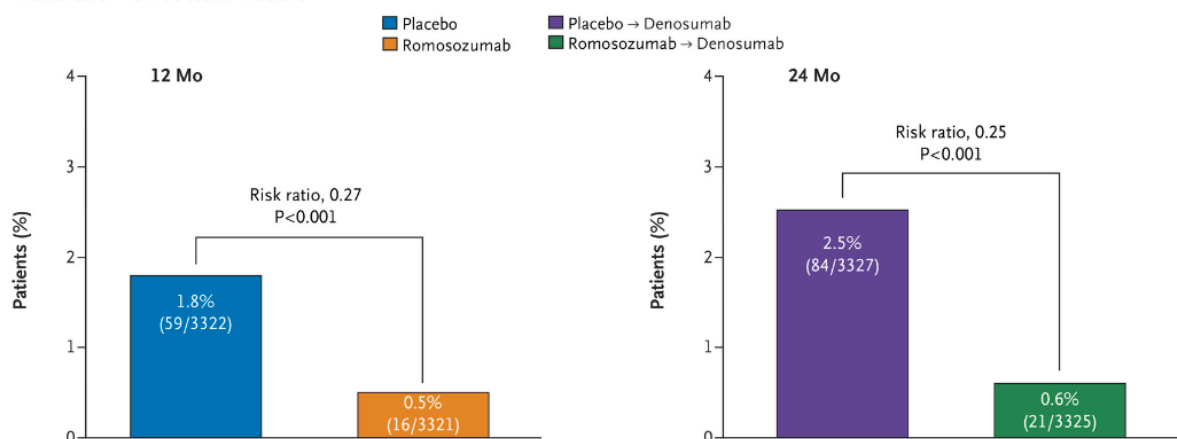


Figura 12: Resultados do estudo FRAME (45)

Os resultados associaram o romosozumab a melhorias muito significativas em ambos os parâmetros: aos 12 meses foi concluído um risco de nova fratura vertebral 73% menor no grupo de tratamento comparativamente ao grupo placebo, enquanto aos 24 meses, este valor subiu para os 75%. Foram também feitos sub-grupos para analisar a evolução de outros parâmetros de interesse. Foi relatado um menor número de fraturas em outros ossos que não os vertebrais. A densidade mineral óssea e a expressão de marcadores associados à remodelação foram também avaliadas. A densidade mostrou melhorias já aos 6 meses, e aos 12 foram medidos melhoramentos ao nível da coluna lombar, na anca e colo femoral de 13.3%, 6.9% e 5.9% respetivamente, e continuou a aumentar durante todo o estudo. O

marcador de formação óssea P1NP sofreu uma subida no seu nível de expressão enquanto o marcador de reabsorção β -CTX sofreu uma descida em relação ao grupo controlo (44) (45).

No estudo ARCH, o romosozumab foi comparado experimentalmente ao alendronato, um bifosfonato muito utilizado no tratamento de osteoporose, numa estrutura semelhante ao anterior: 1 grupo com administração de 210 mg mensalmente, e outro com 70 mg de alendronato semanalmente durante 12 meses. Depois foi aplicado alendronato a ambos os grupos durante mais 24 meses. Os resultados seriam avaliados pelos mesmos parâmetros.

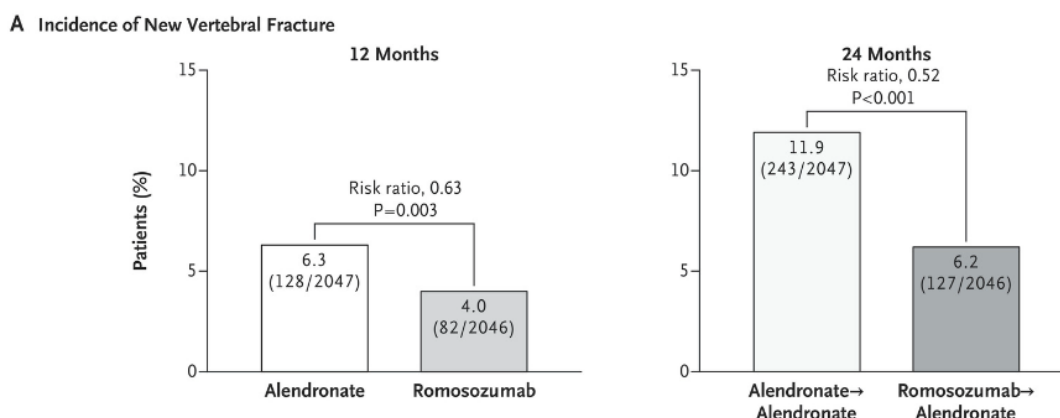


Figura 13: Resultados do estudo ARCH (46)

Os resultados mostraram se também muito promissores com um risco de fratura vertebral 48% menor no grupo romosozumab aos 24 meses e 19% menor risco relativamente a fraturas não vertebrais. Todos os outros parâmetros, como os marcadores de formação/reabsorção óssea e a densidade mineral mostraram ser melhores no grupo romosozumab, concluindo que esta seria uma terapêutica com uma eficácia muito satisfatória (44) (46).

Apesar da efetividade deste tratamento, o romosozumab tem também os seus pontos que requerem precaução. O mais evidente está relacionado com o seu perfil de segurança, nomeadamente o seu risco cardiovascular. Principalmente no estudo ARCH foi reportado um número ligeiramente superior de eventos cardiovasculares, alguns deles de gravidade elevada, no grupo romosozumab em relação ao grupo alendronato. Mesmo antes da realização destes ensaios, havia já uma preocupação relativamente a este tópico, sendo que a aplicação para introdução no mercado foi mesmo rejeitada pela FDA em 2017 exatamente por este motivo. Estas preocupações surgem do facto de que a esclerostina, apesar de ser principalmente expressa em osteócitos, também é encontrada em várias concentrações em

outros locais do corpo sendo um deles o coração. Embora não se saiba ainda ao certo a função desta proteína no sistema circulatório, temos algumas pistas. Pelo que sabemos, a expressão de esclerostina tende a crescer com o aumento de calcificação em tecido valvular e músculo liso vascular. Partindo desta evidência, pensa-se que a esclerostina possa estar envolvida em algum tipo de mecanismo que contrarie os depósitos de cálcio. Ao inibir a esclerostina com romosozumab, é possível que seja também retirado este efeito protetor levando a um risco cardiovascular mais elevado. Foram propostas outras explicações para os valores experimentais obtidos. Uma delas relacionada com potenciais diferenças entre as populações utilizadas nos 2 grupos: em média, o grupo romosozumab incluiu mais pacientes que apresentavam outras condições propícias a eventos CV, como fumadores, hipercolesterolemia e historial de doença CV. Outra explicação poderá partir de um provável efeito protetor do alendronato, que já foi associado em estudos anteriores a reduções estatísticas de eventos CV. Os indivíduos que apresentam doenças que interfiram com os níveis de esclerostina ou sua atividade também não parecem apresentar predisposição para episódios desta natureza, mas sendo que essas condições são extremamente raras, não é possível retirar conclusões seguras. Enquanto o papel da esclerostina fora da remodelação óssea não for melhor compreendido, esta preocupação estará sempre presente. Relativamente a outros efeitos adversos, o romosozumab mostrou-se relativamente equivalente a outros tratamentos, com os mais frequentes serem infeções como nasofaringites, cefaleias ou dermatites. Também poderá ocorrer uma hipocalcemia transitória que, se não corrigida, deverá ser avaliada novamente se a terapêutica é apropriada (29) (44) (45) (46).

O fármaco atualmente no mercado consiste então em 105 mg de romosozumab, solução injetável, administrado 2 vezes no mesmo momento em locais diferentes do corpo, indicado para o tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa com risco elevado de fratura. É contraindicado em hipersensibilidade, hipocalcemia e histórico de acontecimentos CV (29).

5- Conclusões

Com a descoberta da esclerostina e da sua função na regulação na remodelação óssea, surgiu um potencial novo alvo de compostos direcionados para o tratamento de condições associadas a este tecido. O primeiro e único aprovado até ao momento foi o romosozumab,

que apresenta como grande vantagem não só uma potencialização da formação, mas também uma inibição da reabsorção num único fármaco, algo que não existia no arsenal de terapêuticas disponíveis anteriormente. Isto leva a uma eficácia significativamente superior quando comparada aos tratamentos convencionais. Com o avançar dos estudos sobre a esclerostina será possível esclarecer os seus mecanismos de modo a elevar a confiança na segurança desta terapia. Encontram-se também já em estudo a utilização de romosozumab noutras populações, como por exemplo indivíduos do sexo masculino com resultados promissores. Além disso, também está já a ser investigada a criação da próxima geração de inibidores de esclerostina com o objetivo de melhorar ainda mais os perfis de eficácia e segurança (26) (31) (41) (44).

Conclusão global

Tendo terminado o meu estágio curricular em farmácia comunitária, é, para mim, evidente a importância que este teve na minha formação enquanto estudante de Ciências Farmacêuticas. Entre ter os conhecimentos necessários e aplicá-los corretamente nas circunstâncias adequadas há ainda uma grande diferença que apenas a experiência empírica me permitiu ultrapassar.

Desenvolvi competências, tanto a nível científico, como a nível interpessoal, que irão ser sem dúvida essenciais para o meu futuro enquanto farmacêutico. O próximo contacto com o utente e com a equipa com que tive a oportunidade de aprender ajudaram-me imenso em todos os aspetos, proporcionando-me uma imagem da realidade da profissão e transmitiram-me alguma da sua mestria adquirida durante largos anos de serviço.

Após todo este processo, finalizo o meu estágio uma pessoa intelectualmente mais desenvolvida e competente, com uma clara imagem da fundamental importância do farmacêutico na sociedade.

.

Bibliografia

- (1) Juzo [online] disponível em: <https://www.juzo.com/pt/servicos-conhecimento/bem-informado> (Consultado a 15 de dezembro 2022)
- (2) INFARMED, Legislação Farmacêutica Compilada- Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho- Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.
- (3) Ana Paula Mendes, Escabiose: Tratar eficazmente e controlar a transmissão, 30 de junho de 2016. [online] disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_pub_escabiose_23961552859412a39ede8a.pdf
- (4) SNS24, Hipertensão arterial, atualizado a 5 de dezembro de 2022 [Online] disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/#o-que-e-a-hipertensao-arterial> (Consultado a 17 de dezembro e 2022)
- (5) Cuf, AVC - Acidente vascular cerebral [Online] disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/avc-acidente-vascular-cerebral> (Consultado a 17 de dezembro e 2022)
- (6) Cuf, Enfarte do miocárdio [Online] disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/enfarte-do-miocardio> (Consultado a 17 de dezembro e 2022)
- (7) WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- (8) Indice.eu. Bupropiom. [Online] disponível em: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/bupropiom-bupropiona/informacao-geral> (consultado a 22 fevereiro de 2023)
- (9) FDA. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Zyban. [Online] disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020711s042lbl.pdf (consultado a 25 de fevereiro de 2023)
- (10) Eum, S, Sayre, F, Lee, AM, Stingl, JC, Bishop, JR. Association of CYP2B6 genetic polymorphisms with bupropion and hydroxybupropion exposure: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2022; 42: 34– 44. doi:10.1002/phar.2644
- (11) EMA. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Mysimba. [Online] disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product->

- information/mysimba-epar-product-information_pt.pdf (consultado a 25 de fevereiro de 2023)
- (12) Khan, S.R. et al. (2016) “Bupropion hydrochloride,” Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology, pp. 1–30. Available at: <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2015.12.001>.
 - (13) Indice.eu. Naltrexona. [Online] disponível em <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/naltrexona/informacao-geral> (consultado a 22 fevereiro de 2023)
 - (14) Sudakin, D. Naltrexone: Not Just for Opioids Anymore. *J. Med. Toxicol.* 12, 71–75 (2016). <https://doi.org/10.1007/s13181-015-0512-x>
 - (15) Schmidhammer, H. (1998) “Opioid receptor antagonists**this review is dedicated to the memory of the late Drs. Sidney Archer and Hans W. Kosterlitz.,” *Progress in Medicinal Chemistry*, pp. 83–132. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0079-6468\(08\)70035-3](https://doi.org/10.1016/s0079-6468(08)70035-3).
 - (16) Greig, S.L., Keating, G.M. Naltrexone ER/Bupropion ER: A Review in Obesity Management. *Drugs* 75, 1269–1280 (2015). <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0427-5>
 - (17) T.M. Karrer, A.K. Josef, R. Mata, E.D. Morris, G.R. Samanez-Larkin, Reduced dopamine receptors and transporters but not synthesis capacity in normal aging adults: a meta-analysis *Neurobiol. Aging*, 57 (2017), pp. 36-46
 - (18) Giuliano, C., Robbins, T., Nathan, P. et al. Inhibition of Opioid Transmission at the μ -Opioid Receptor Prevents Both Food Seeking and Binge-Like Eating. *Neuropsychopharmacol* 37, 2643–2652 (2012). <https://doi.org/10.1038/npp.2012.128>
 - (19) Greenway, F.L., Whitehouse, M.J., Guttadauria, M., Anderson, J.W., Atkinson, R.L., Fujioka, K., Gadde, K.M., Gupta, A.K., O'Neil, P., Schumacher, D., Smith, D., Dunayevich, E., Tollefson, G.D., Weber, E. and Cowley, M.A. (2009), Rational Design of a Combination Medication for the Treatment of Obesity. *Obesity*, 17: 30-39. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.461>
 - (20) P. Sinnayah, N. Wallingford, A. Evans, M.A. Cowley, Bupropion and naltrexone interact synergistically to decrease food intake in mice. Presented at the North American association for the study of obesity annual scientific meeting, New Orleans, LA (2007)

- (21) Billes, S.K., Sinnayah, P. and Cowley, M.A. (2014) “Naltrexone/Bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss,” *Pharmacological Research*, 84, pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.04.004>.
- (22) Greenway, F.L. et al. (2010) “Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (Cor-i): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial,” *The Lancet*, 376(9741), pp. 595–605. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60888-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60888-4).
- (23) Apovian, C.M., Aronne, L., Rubino, D., Still, C., Wyatt, H., Burns, C., Kim, D., Dunayevich, E. and (2013), A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity*, 21: 935-943. <https://doi.org/10.1002/oby.20309>
- (24) Quattrocchi E, Kourlas H. Teriparatide: a review. *Clin Ther*. 2004 Jun;26(6):841-54. doi: 10.1016/s0149-2918(04)90128-2. PMID: 15262455.
- (25) Bolster, M.B. (2023) Osteoporose - Distúrbios Dos tecidos conjuntivo E musculoesquelético, Manuais MSD edição para profissionais. Manuais MSD. [Online] Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-dos-tecidos-conjuntivo-e-musculoesquel%C3%A9tico/osteoporose/osteoporose> (consultado a 3 de março de 2023).
- (26) Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar;4(1):46-56. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.048. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28293453; PMCID: PMC5335887
- (27) Marques, A. et al. (2016) “Recomendações multidisciplinares Portuguesas sobre o pedido de dxa e Indicação de tratamento de prevenção das fraturas de fragilidade,” *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 32(6), pp. 425–441. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v32i6.11964>.
- (28) Salari, N., Ghasemi, H., Mohammadi, L. et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 16, 609 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02772-0>
- (29) EMA. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Evenity. [Online] disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product->

- information/evenity-epar-product-information_pt.pdf (consultado a 4 de março de 2023)
- (30) FDA. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Evenity. [Online] disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761062s000lbl.pdf (consultado a 4 de março de 2023)
 - (31) Paik, J., Scott, L.J. Romosozumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs Aging* 37, 845–855 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40266-020-00793-8>
 - (32) TGA. Relatório de Avaliação Pública Australiana sobre Romosozumab. [Online] disponível em: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-romosozumab-200120.pdf> (consultado a 4 de março de 2023)
 - (33) Kim, J.-M.; Lin, C.; Stavre, Z.; Greenblatt, M.B.; Shim, J.-H. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells* 2020, 9, 2073. <https://doi.org/10.3390/cells9092073>
 - (34) Lorenzo J. The many ways of osteoclast activation. *J Clin Invest.* 2017 Jun 30;127(7):2530-2532. doi: 10.1172/JCI94606. Epub 2017 May 22. PMID: 28530641; PMCID: PMC5490742.
 - (35) Feng X, Teitelbaum SL. Osteoclasts: New Insights. *Bone Res.* 2013 Mar 29;1(1):11-26. doi: 10.4248/BR201301003. PMID: 26273491; PMCID: PMC4472093.
 - (36) Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys.* 2008 May 15;473(2):139-46. doi: 10.1016/j.abb.2008.03.018. Epub 2008 Mar 25. PMID: 18395508; PMCID: PMC2413418.
 - (37) Bassi, A. et al. (2011) “Bone Tissue Regeneration,” *Electrospinning for Tissue Regeneration*, pp. 93–110. Available at: <https://doi.org/10.1533/9780857092915.2.93>.
 - (38) Ardura, J.A. et al. (2020) “Linking bone cells, aging, and oxidative stress: Osteoblasts, osteoclasts, osteocytes, and bone marrow cells,” *Aging*, pp. 61–71. Available at: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818698-5.00006-7>.
 - (39) Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone.* 2017 Mar;96:29-37. doi: 10.1016/j.bone.2016.10.007. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27742498; PMCID: PMC5328835.

- (40) Duan P, Bonewald LF. The role of the wnt/ β -catenin signaling pathway in formation and maintenance of bone and teeth. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016 Aug;77(Pt A):23-29. doi: 10.1016/j.biocel.2016.05.015. Epub 2016 May 19. PMID: 27210503; PMCID: PMC4958569.
- (41) Yu S, Li D, Zhang N, Ni S, Sun M, Wang L, Xiao H, Liu D, Liu J, Yu Y, Zhang Z, Yeung STY, Zhang S, Lu A, Zhang Z, Zhang B, Zhang G. Drug discovery of sclerostin inhibitors. *Acta Pharm Sin B*. 2022 May;12(5):2150-2170. doi: 10.1016/j.apsb.2022.01.012. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35646527; PMCID: PMC9136615.
- (42) Veverka V, Henry AJ, Slocombe PM, Ventom A, Mulloy B, Muskett FW, Muzylak M, Greenslade K, Moore A, Zhang L, Gong J, Qian X, Paszty C, Taylor RJ, Robinson MK, Carr MD. Characterization of the structural features and interactions of sclerostin: molecular insight into a key regulator of Wnt-mediated bone formation. *J Biol Chem*. 2009 Apr 17;284(16):10890-900. doi: 10.1074/jbc.M807994200. Epub 2009 Feb 10. PMID: 19208630; PMCID: PMC2667775.
- (43) Chandra A, Lin T, Young T, Tong W, Ma X, Tseng WJ, Kramer I, Kneissel M, Levine MA, Zhang Y, Cengel K, Liu XS, Qin L. Suppression of Sclerostin Alleviates Radiation-Induced Bone Loss by Protecting Bone-Forming Cells and Their Progenitors Through Distinct Mechanisms. *J Bone Miner Res*. 2017 Feb;32(2):360-372. doi: 10.1002/jbmr.2996. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27635523; PMCID: PMC5476363.
- (44) Fixen, C., Tunoa, J. Romosozumab: a Review of Efficacy, Safety, and Cardiovascular Risk. *Curr Osteoporos Rep* 19, 15–22 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11914-020-00652-w>
- (45) Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1532–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607948>.
- (46) Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1417–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708322>.

Anexos

Anexo 1: Powerpoint apresentado no âmbito da formação interna à equipa da Farmácia Mariadeira.

Combinação de bupropiom + naltrexona no tratamento farmacológico da obesidade.



Ano letivo 2022/2023

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

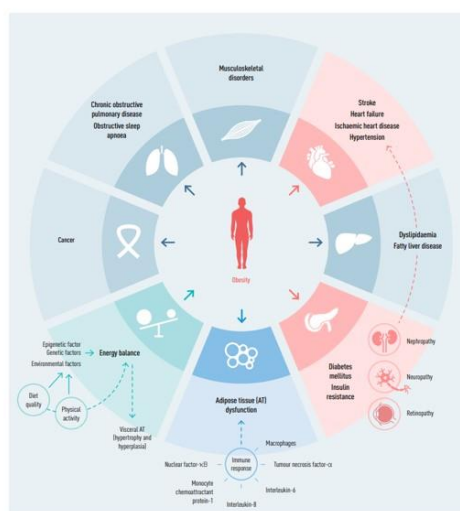
Estágio curricular

Tiago Miguel Rajão Serra



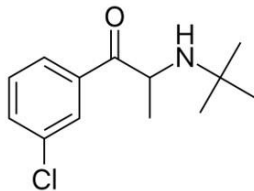
Obesidade

- Excesso de peso e tecido adiposo ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- Principal causa de incapacidade
- 59% da Europa apresenta excesso de peso, com 23% a serem obesos



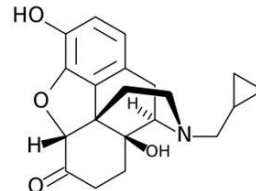
Bupropiom

- Inibidor da recaptação das catecolaminas (noradrenalina e dopamina)
- Efeito mínimo na recaptação das indolaminas (serotonina)
- Episódios depressivos major, auxiliar da cessação tabágica



Naltrexona

- Análogo da oximorfona
- Antagonista dos recetores opioides endógenos, em especial do recetor μ
- Tratamento da dependência de drogas como heroína ou álcool
- Não provoca dependência ou tolerância



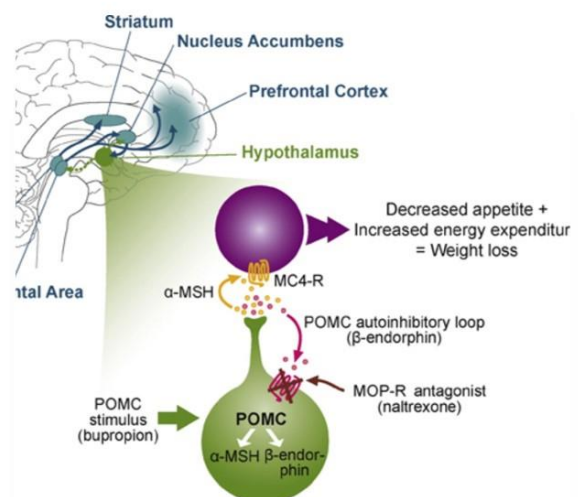
Regulação de sinais neurológicos

No hipotálamo: controlo da fome e saciedade

Pró-opiomelanocortina (POMC) liberta hormona estimulante de melanócitos alfa (α -MSH) e β -endorphin

Bupropiom estimula as POMCs

Naltrexona bloqueia a β -endorphin



Sistema de recompensa

Bupropiom

- Dopamina regula a motivação e o desejo de certos alimentos
- Deficiência em dopamina: favorece ingestão compulsiva como forma de compensação

Naltrexona

- Recetores opioides estão relacionados à sensação de prazer da alimentação
- Reduz a agradabilidade subjetiva de certos alimentos

Mysimba® (2015)



- 8 mg naltrexona
- 90 mg bupropiom

S1: Um cp de manhã
S2: Um cp de manhã e um cp à noite
S3: Dois cps de manhã e um cps à noite
S4: Dois cps de manhã e dois cps à noite

Indicação:

IMC ≥ 30 kg/m² (obesos), ou ≥ 27 kg/m² na presença de uma ou mais comorbidades relacionadas com o peso

Eficácia e segurança

Aumento na perda de peso de pelo menos 5%, menos 6 cm de PA, redução de 3.5 mg/dl em HDL-C ao fim de 56 semanas

Contra indicado: <18, grávidas, amamentação, insuficiência hepática grave, insuficiência renal terminal

Controlar a pressão arterial regularmente e suspeitas de lesão hepática e renal

Considerações Finais

- Não substitui uma dieta adequada e pratica de exercício físico. É uma terapêutica complementar
- Tratamento caro (>100€ por caixa)
- Vale a pena?



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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