U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Weiyi Zhang

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Weiyi Zhang

Farmácia Nova Da Vila

março a junho de 2024

Grupo Trofa Saúde – Hospital Privado de Gaia

julho a agosto de 2024

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

Orientador: Professora Doutora Beatriz Quinaz
Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Bárbara Florim
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Isabel Pelayo

Outubro de 2024

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, 30 de setembro de 2024

Weiyi Zhang

Resumo

O estágio curricular representa a etapa final do percuso académico de um estudante de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, no qual tive a oportunidade de aplicar na prática todo o conhecimento adquirido ao longo do curso. O meu estágio curricular teve a duração de 6 meses, dos quais 4 meses são realizados em farmácia comunitária e 2 meses em farmácia hospitalar.

O relatório vai abordar as atividades realizadas e os temas desenvolvidos e encontra-se organizado em duas partes.

A primeira parte do relatório é dividida em 2 secções: farmácia comunitária e farmácia hospitalar. Cada secção é apresentada uma breve contextualização do estágio, que visa proporcionar uma compreensão do ambiente em que decorreu a experiência. Além disso, inclui o cronograma das tarefas realizadas e as principais atividades que desempenhei ao longo do meu estágio. As atividades desenvolvidas no âmbito da farmácia comunitária são: tratamento da infeção causada por *Helicobacter pylori*, aconselhamento farmacêutico para onicomicose e rastreio de cessação tabágica. Na farmácia hospitalar são realizadas as seguintes atividades: alternativas terapêuticas no caso de alergia à atropina, a quimioterapia CAPOX no tratamento do cancro de colon e antídotos para opióides e benzodiazepinas.

A segunda parte do relatório explora dois temas de desenvolvimento no contexto da farmácia comunitária. O primeito tema refere-se a medicamentos agonistas de recetor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1, sendo estes medicamentos altamente procurados nas farmácias. A principal função desses medicamentos é tratar o controlo inadequado da diabetes *mellitus* tipo 2. Por outro lado, podem também contribuir para a perda de peso. O segundo tema trata-se de suplementação na redução da densidade mineral óssea. Descreve os principais compostos, como cálcio, vitamina D, magnésio e vitamina K2, que ajudam a reduzir o risco de fraturas e a promover para a saúde geral dos ossos.

Em resumo, o relatório relata a minha experiência de 6 meses de estágio curricular, focando na pesquisa e no aprofundamento do conhecimento adquirido.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer, à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto por tudo o que aprendi e pelas experiências que tive ao longo do curso.

À professora Beatriz Quinaz, pelo seu apoio, atenção e paciência durante o estágio.

À Doutora Isabel Pelayo e à farmácia Nova Da Vila por me aceitarem para concretizar o meu estágio na farmácia e por todo o suporte que recebi durante o estágio.

Às doutoras Bárbara Florim e Ana Catarina Silva e à Tânia Novo, pelo apoio, amizade e por todo o conhecimento que me transmitiram.

Por último, aos meus pais, irmãos, familiares e amigos, que estiveram sempre ao meu lado.

Índice geral

Declaração de Integridade iii

Resumo iv

Agradecimentos v

Índice de Figuras vii

Índice de Tabelas vii

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos. viii

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária 1

1 - Contextualização do estágio curricular 1

2 - Cronograma e sua explicação 2

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas 4

Atividade 1: Tratamento da infeção causada por Helicobacter pylori 4

Atividade 2: Aconselhamento farmacêutico para onicomicose 6

Atividade 3: Rastreio de cessação tabágica 8

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar 10

1 - Contextualização do estágio curricular 10

2 - Cronograma e sua explicação 11

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas 13

Atividade 1: Alternativas terapêuticas no caso de alergia à atropina 13

Atividade 2: A quimioterapia CAPOX no tratamento do cancro de colon 15

Atividade 3: Antídotos para opióides e benzodiazepinas 17

Tema 1 – Medicamentos agonistas de recetor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 19

INTRODUÇÃO 19

DIABETES MELLITUS TIPO 2 19

GLP-1 E AGONISTAS DO RECETOR GLP-1 20

MECANISMO DE AÇÃO 21

CLASSIFICAÇÃO DOS AGONISTAS DO RECETOR DA GLP-1 22

ALGUNS MEDICAMENTOS DE AGONISTAS DE RECETOR GLP-1 23

Liraglutido 24

Exenatido 24

Dulaglutido 25

Semaglutido 26

EFEITOS ADVERSOS 27

EFEITO DE AGONISTA DOS RECETORES DE GLP-1 NA OBESIDADE 27

CONCLUSÃO 28

Tema 2 – Suplementação na redução da densidade mineral óssea 29
INTRODUÇÃO 29
ESTRUTURA E COMPOSIÇÃO ÓSSEA 29
REMODELAÇÃO ÓSSEA 30
CÁLCIO 31
VITAMINA D 33
MAGNÉSIO 34
VITAMINA K2 35
OUTROS SUPLEMENTOS 36
CONCLUSÃO 37
Bibliografia 39

Índice de Figuras

Figura 1: Mecanismo de ação do agonista do recetor da GLP-1 [58] 21
Figura 2: Efeitos no esvaziamento gástrico dos arGLP-1 de ação curta em comparação com os de ação prolongada [60] 23
Figura 3: Ciclo de remodelação óssea [83] 31

Índice de Tabelas

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Nova Da Vila 2
Tabela 2: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em Hospital Privado Trofa Saúde Gaia 11

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

BID – duas vezes por dia

cAMP – adenisona monofosfato cíclica

CO – monóxido de carbono

DDU – dose diária unitária

DM2 – diabetes *mellitus* tipo 2

DPP4 – dipeptidil peptidase 4

EFSA – Autoridade Europeia de Segurança Alimentar

GLP-1 – peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1

HbA1c – hemoglobina glicada

LASA – *Look Alike, Sound Alike*

PTH – hormona paratiroide

QD – uma vez por dia

RANKL – ligando do recetor ativador do fator nuclear kB

TNF – fator de necrose tumoral

TRPV6 – recetor transitório vanilóide tipo 6

TSN – terapêutica de substituição da nicotina

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia comunitária decorreu na Farmácia Nova Da Vila durante o período de março de 2024 a junho de 2024.

A Farmácia Nova Da Vila situa-se na Av. Júlio Saúl Dias 32, na localidade de Vila do Conde, à saída da autoestrada. Ao seu redor encontram-se áreas habitacionais, instituições educacionais, supermercados, zonas de restauração e pontos turísticos. Assim sendo, a farmácia atende não só os moradores e os trabalhadores locais, como também estudantes e estrangeiros.

Os serviços disponibilizados pela farmácia são aconselhamento e a dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde, administração de vacina com prescrição médica, medição da pressão arterial, medição dos parâmetros antropométricos e também consultas de nutrição.

Quanto aos recursos humanos, a equipa da farmácia é composta por 8 elementos: a Diretora Técnica Dra. Isabel Pelayo, 4 farmacêuticos, 2 técnicos da farmácia e 1 auxiliar de limpeza.

No decorrer do meu estágio, fui orientada pela Dra. Isabel Pelayo e toda a equipa da farmácia. A equipa manifestou grande simpatia, disponibilidade e apoio.

2 - Cronograma e sua explicação

O meu estágio iniciou no dia 4 de março de 2024 e terminou a 29 de junho de 2024. Na tabela 1 encontram-se detalhadas as principais atividades desenvolvidas durante o período em farmácia comunitária.

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Nova Da Vila.

Atividades	Março	Abril	Maio	Junho
Receção de encomendas	x	x	x	x
Armazenamento e reposição de produtos	x	x	x	x
Observação de atendimentos	x			
Atendimento com supervisão		x		
Atendimento autónomo		x	x	x
Verificação dos stocks e prazos de validade	x	x	x	x
Observação da devolução de produtos		x	x	x
Medição da tensão arterial	x	x	x	x

O meu estágio iniciou com atividades de *backoffice* como receção das encomendas, armazenamento e reposição dos vários produtos de saúde. Estas tarefas permitiram-me conhecer as diferentes marcas e laboratórios que a farmácia colabora e ainda ajudar-me a integrar no ritmo de trabalho da equipa.

Ao mesmo tempo, iniciei a observação dos atendimentos dos colegas da farmácia para ter perceção da linguagem de comunicação com os pacientes, do funcionamento do sistema informático da farmácia e da dispensação dos medicamentos através das receitas eletrónicas e manuais.

Posteriormente, comecei o atendimento com orientação da diretora técnica da farmácia e também com a ajuda das colegas, para ganhar experiência até conseguir realizar atendimentos autónomos.

Além do fluxo de tarefas descrito anteriormente, ao fim de cada mês, também verifiquei os *stocks* e prazos de validade dos produtos comercializados na farmácia.

Quando um medicamento vem por engano de pedido ou a embalagem encontra-se danificada, tenho observado o procedimento de devolução dos produtos ao armazenista, realizado pela diretora técnica.

A farmácia possui um equipamento de medição da pressão arterial, da frequência cardíaca e de parâmetros físicos, como altura e peso. Ao longo do meu estágio, orientei a vários utentes na medição da pressão arterial, da frequência cardíaca e ainda de parâmetros físicos como altura e peso.

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Tratamento da infeção causada por *Helicobacter pylori*

No decorrer do meu estágio, reparei que muitas pessoas vêm com prescrição à procura de um medicamento específico, Pylera. Este medicamento é uma combinação de várias substâncias contendo subcitrato de bismuto potássico, metronidazol e tetraciclina. A Pylera em associação com omeprazol é indicado para o tratamento da infeção causado pela *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) e para a prevenção de recorrências de úlceras pépticas em pacientes com úlceras ativas ou histórico de úlceras associadas ao *H. pylori* [1].

A *H. pylori* é uma bactéria espiralada, de Gram negativa e com vários flagelos polares para mobilidade. A infeção está altamente associada à ocorrência de doenças gastrointestinais, incluindo inflamação gástrica, úlceras pépticas, cancro gástrico e linfoma do tecido linfóide associado à mucosa gástrica. Embora os doentes infetados possam não apresentar lesões pré-neoplásicas, a progressão para cancro continua a ser possível. Por conseguinte, é extremamente importante erradicar a infeção pelo *H. pylori* [2].

Atualmente, existem diferentes terapêuticas para infeção tais como terapêuticas triplas padrão que combina os inibidores da bomba de protões com amoxicilina-claritromicina e amoxicilina-metronidazol, quádrupla sem bismuto, sequenciais e concomitantes e terapêutica quádrupla com bismuto. A escolha depende da taxa de resistência da região, da exposição recente a antibióticos, do custo e da disponibilidade dos medicamentos, bem como dos testes de suscetibilidade. A terapêutica quádrupla com bismuto é recomendada quando apresenta elevada resistência [2,3,4].

A Pylera é um medicamento da terapêutica quádrupla com bismuto visto que apresenta na sua formulação subcitrato de bismuto potássico e dois antibióticos, metronidazol e tetraciclina. Combina as três substâncias apenas num único comprimido e desta forma ajuda a ultrapassar o risco de baixa adesão associado a terapêutica quádrupla com bismuto, devido ao elevado número de comprimidos a tomar [4].

Devido ao facto de a *H. pylori* ter sido considerada uma infeção difícil de tratar, principalmente devido à resistência adquirida aos antibióticos normalmente utilizados, existe um interesse crescente na utilização de probióticos em conjunto com regimes antibióticos para erradicar a *H. pylori* [5].

Os probióticos são microrganismos vivos, incluindo bactérias e leveduras, que, quando administrados em quantidades adequadas, podem melhorar o equilíbrio microbiano no intestino e trazer benefícios para a saúde do hospedeiro [5].

A maioria dos probióticos são bactérias, especialmente bactérias do ácido láctico, que estão frequentemente associadas ao trato gastrointestinal humano e são amplamente utilizadas. Incluem cocos e bastonetes Gram positivos, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que são as espécies mais comuns utilizadas como probióticos e demonstram efeitos benéficos para o hospedeiro. Estes efeitos incluem a promoção da maturação e integridade intestinal, o antagonismo contra agentes patogénicos, e a modulação do sistema imunológico e dos agentes promotores de tumores. Uma característica comum dessas bactérias é a capacidade de realizar a digestão anaeróbica de sacarídeos e produzir ácido láctico [5,6].

A primeira linha de defesa contra bactérias patogénicas é a acidez do estômago e a barreira gástrica da mucosa. A ingestão de probióticos pode reforçar essa defesa inicial, uma vez que eles produzem substâncias antimicrobianas que competem com *H. pylori* pelos recetores de adesão, além de estimular a produção de mucina e estabilizar a barreira mucosa intestinal. Os probióticos podem inibir o crescimento de *H. pylori* através da secreção de ácidos gordos de cadeia curta e substâncias antibacterianas. Durante o metabolismo dos hidratos de carbono pelos probióticos, são produzidos ácidos gordos de cadeia curta, como ácidos acético, propiónico e láctico. A resposta inflamatória à infeção gástrica por *H. pylori* é caracterizada pela libertação de vários mediadores inflamatórios, como quimiocinas e citocinas. Os probióticos podem modificar a resposta imunológica ao modular a secreção de citocinas anti-inflamatórias, o que pode resultar numa redução da atividade inflamatória e da inflamação gástrica [6].

Para concluir, os probióticos ajudam no aumento da erradicação e na melhoria da tolerabilidade, evitando a ocorrência de tratamento e os efeitos secundários relacionados e podem ajudar a melhorar as doenças relacionadas com a H. pylori. O farmacêutico deve alertar os utentes o cuidado das condições de higiene como lavar bem as mãos uma vez que a infeção por *H. pylori* é transmitida de pessoa para pessoa por exposição oral-oral, fecal-oral ou gastro-oral.

Atividade 2: Aconselhamento farmacêutico para onicomicose

Num dia de atendimento, um utente vem à farmácia e disse que apresenta uma micose nas unhas dos pés, uma vez que se encontravam amareladas e mais grossas.

A onicomicose é uma infeção fúngica que ocorre nas unhas provocando a descoloração e o espessamento da placa ungueal afetada. A onicomicose apresenta uma incidência de 10% na população geral, mas é mais comum em adultos mais velhos. A prevalência é de 20% nas pessoas com mais de 60 anos e de 50% nas pessoas com mais de 70 anos, fenómeno relacionado com a presença de doença vascular periférica, distúrbios imunológicos e diabetes *mellitus* das faixas etárias mais idosas [7].

A onicomicose é um problema sobretudo estético para a maioria da população, uma vez que não causa complicações graves. Afeta com mais facilidade nas unhas dos pés do que nas unhas das mãos, devido à reduzida irrigação sanguínea nos pés e ao frequente isolamento em ambientes húmidos e escuros. As unhas ficam mais grossas, quebradiças, pontas frágeis, ásperas e descoloradas (amarelas, castanhas ou brancas) [7].

Há diversas opções de tratamento para a onicomicose como antifúngicos orais e tópicos. Os antifúngicos orais apresentam, em comparação com os tratamentos tópicos, taxas de cura mais altas e períodos de tratamento mais curtos. No entanto, podem causar efeitos adversos, como hepatotoxicidade e interações medicamentosas. Os antifúngicos orais mais utilizados são a terbinafina, o itraconazol e o fluconazol. Estão em avaliação novos antifúngicos orais, como o fosravuconazol. Os tratamentos tópicos, como o ciclopirox e a amorolfina, possuem efeitos secundários menos graves, mas geralmente apresentam um sucesso terapêutico mais baixos e uma duração do tratamento mais longa. Novas formulações tópicas estão sendo investigadas como alternativas de ação rápida aos tratamentos atualmente disponíveis [8].

No contexto comunitário, é dispensado um medicamento da ação tópica para combater onicomicose uma vez que apresenta uma fácil aplicação e um risco mínimo para o doente apesar de apresentar algumas limitações.

A amorolfina, um antifúngico de amplo espetro, é muito frequentemente dispensada nas farmácias como medicamento não sujeito a receita médica para tratamento de onicomicose causadas por dermatófitos, leveduras e bolores. A sua forma farmacêutica é verniz para as unhas medicamentoso. Este medicamento deve ser aplicado

nas unhas após serem limadas. De seguida, limpar e tirar sujidade com uma compressa embebida em álcool. Por fim, mergulhar a espátula no verniz e aplicar nas unhas e esperar 3 a 5 minutos para secar o verniz. A posologia deste medicamento é 1 a 2 vezes por semana até terminar o frasco do verniz e assim sendo, tem se repetir todo o procedimento anteriormente referido nas próximas aplicações. O tratamento tem, geralmente, uma duração de 6 meses para as unhas das mãos e 9 a 12 meses para as unhas dos pés e deve ser continuado sem interrupção para permitir que a unha volte a crescer e erradicar a infeção [9].

O ciclopirox sob a forma farmacêutica de verniz para as unhas medicamento é indicado para tratamento da onicomicose causado por dermatófitos e outros fungos sensíveis a ciclopirox. É um medicamento semelhante a amorolfina, no entanto, é aplicado uma vez ao dia nas unhas e o tratamento tem uma duração de 48 semanas [9, 10].

As taxas de recorrência são elevadas e as razões para tal são: incorreta aplicação do verniz; baixa adesão do tratamento dado que a duração dos tratamentos com verniz são longos e por isso o paciente pode descontinuar a aplicação o que leva a não resolução total da infeção; apresentar má condição de higiene para as unhas e estar num local com elevada risco de reinfeção; existência de diabetes Mellitus e outros fatores [7,11].

Existe medidas não farmacológicas que podemos aconselhar tais como assegurar uma boa higiene inclui lavar e secar os pés corretamente todos os dias. Este processo permite uma melhor adesão e maior eficácia do verniz. A utilização de produtos tópicos de forma preventiva, a redução da exposição a ambientes que favorecem o calor e a humidade, evitar o uso compartilhado de corta-unhas e outros utensílios de manicure pessoais e evitar andar descalço em locais públicos também são medidas farmacológicas que podem ser aconselhadas. Estas medidas favorecem a adesão do tratamento e contribuem para evitar a reincidência [11].

Existe um suplemento alimentar que ajuda no controlo e na prevenção da recorrência de vários tipos de infeções fúngicas, nomeadamente certos tipos de onicomicose. A formulação deste suplemento possui importantes propriedades anti-sépticas devido ao efeito sinérgico dos seus ingredientes, Horopito e Anis Verde [12].

Por fim, esta infeção é muito frequente, especialmente em pessoas idosas. Os farmacêuticos devem ter uma intervenção ativa para transmitir medidas farmacológicas

e/ou não farmacológicas de forma a ter uma melhor adesão do tratamento e uma eficácia erradicação da onicomicose.

Atividade 3: Rastreio de cessação tabágica

Durante o período do meu estágio, surgiu uma oportunidade de realizar um rastreio de cessação tabágica na farmácia e achei esta atividade interessante para investigar.

O consumo de tabaco é responsável por milhões de mortes anualmente, afetando indivíduos de todas as idades, géneros, culturas e contextos socioeconómicos em todo o mundo. A prevalência do consumo de tabaco na população com 15 ou mais anos de idade é de 37,5% nos homens e 8,0% nas mulheres a nível mundial. A Europa apresenta um maior número de mulheres fumadoras comparando com outros continentes. Em Portugal, a taxa da população fumadora é de 17% [13].

Dado que o tabagismo é um fator de risco modificável para doenças cardiovasculares, parar de fumar de forma precoce e total pode prevenir a morbidade e a mortalidade. O tabagismo ativa as plaquetas e aumenta sua adesão, causando disfunção ou danos ao endotélio vascular e eleva tanto a viscosidade quanto os níveis de fibrinogénio. Provoca aterosclerose, o que leva a enfarte do miocárdio, angina, morte súbita, acidente vascular cerebral e claudicação intermitente [14].

Desta forma, a cessação tabágica é essencial para a saúde visto que oferece grandes benefícios. Após 20 minutos de parar de fumar, diminui a pressão arterial e a frequência cardíaca. O nível de monóxido de carbono no sangue diminui para valores normais. A circulação sanguínea se aprimora e a função pulmonar se intensifica após 2 a 12 semanas. E depois de 1 a 9 meses, reduz a tosse e a sensação de falta de ar [15,16].

No entanto, os fumadores apresentam dificuldades quando tentam deixar de fumar, uma vez que a dependência da nicotina torna difícil abandonar o hábito sem ajuda e apoio. Assim, os serviços de cessação tabágica favorecem a suspensão do tabaco de forma mais eficaz incentivando os fumadores a utilização da combinação de medidas farmacológicas e de apoio psicológico. É crucial informar os fumadores sobre a importância de parar de fumar, pois esse é o primeiro passo em seu esforço a longo prazo para abandonar o vício [14].

Assim sendo, é fundamental que os profissionais de saúde ofereçam suporte psicológico, auxiliem os pacientes na decisão de parar de fumar, forneceçam informações e garantam que eles entendem tanto os danos causados pelo tabaco quanto os benefícios de deixar de fumar. Após um paciente ter decidido parar de fumar, há duas abordagens principais para apoiar essa decisão tais como os tratamentos farmacológicos não relacionados à nicotina, incluindo Bupropiom e Vareniclina, e a terapêutica de substituição da nicotina (TSN) [17].

Esta atividade de rastreio consiste em questionar os pacientes que vem à farmácia se é fumador(a) e no caso da resposta for sim, perguntar os hábitos tabágicos, avaliar o grau de dependência através do Teste de Fagerström e avaliar o grau de motivação com Teste de Richmond. Para além disso, podemos medir a quantidade de monóxido de carbono (CO) no ar expelido do fumador com um aparelho de cooximetro. Quanto mais se fuma, maior será a leitura de CO. De seguida, discutir com o paciente os resultados, se estava consciente do seu grau de dependência e se apresenta motivação para deixar de fumar ou avaliar se a mesma pode ser trabalhada para aumentar no futuro [14,17].

Por fim, a cessação tabágica é fundamental para a saúde, não só para o próprio fumador, mas também para as pessoas à sua volta. Os farmacêuticos podem ser a primeira opção acessível para os fumadores que querem deixar de fumar. E desempenhar um papel ativo nos serviços de cessação tabágica, por exemplo, dispensar e dar aconselhamento dos produtos da TSN (por exemplo, adesivos), e recomendar mudanças do estilo de vida e de comportamento.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1 - Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia hospitalar decorreu no Hospital Privado Trofa Saúde Gaia durante o período de julho a agosto de 2024.

O Hospital privado Trofa Saúde Gaia (HPG) localiza-se no centro de Vila Nova de Gaia, na Rua Fernão de Magalhães nº2 Fração E. Apresenta proximidade à autoestrada, Shopping e é próximo a zonas habitacionais.

O hospital é constituído por 4 edifícios: amarela, laranja, azul e vermelha. A farmácia encontra-se no piso 5 do edifício azul, perto da zona de oftalmologia. O horário dos serviços farmacêuticos do hospital é das 8h às 20h, de segunda a sexta.

Os serviços farmacêuticos têm principal foco na validação de prescrições médicas onde há verificação dos fármacos, das interações, das posologias e caso se detete algum erro na prescrição, o médico é contactado para discussão, e se necessário, efetuar a alteração; preparação da medicação individual de cada utente internado no hospital, designada dose diária unitária (DDU); separação de pedidos para reposição de *stocks* ideias dos vários serviços do hospital, como bloco e urgência.

O hospital pertence ao Grupo Trofa Saúde que possui uma rede de hospitais privados em diferentes regiões do país. A farmácia central situa-se no Hospital Central em Vila do Conde, onde a Farmácia HPG pede fornecimento e distribuição de medicamentos.

A equipa da farmácia do hospital é composta por 2 farmacêuticos, Dra. Bárbara Florim e Dra. Ana Catarina Silva, e por uma auxiliar, Tânia Novo. O horário do meu estágio no hospital foi das 9h às 17h, sob orientação da Dra. Bárbara Florim.

2 - Cronograma e sua explicação

O meu estágio teve início no dia 1 de julho de 2024 e decorreu até dia 30 de agosto de 2024. Na tabela 1 encontram-se detalhadas as principais atividades desenvolvidas durante o período em farmácia hospitalar.

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em Hospital Privado Trofa Saúde Gaia.

Semanas / Atividades	julho					agosto			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Preparação DDU	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Observação da validação das prescrições	x	x							
Fracionamento, reembalamento e etiquetagem	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Inventário			x						
Validação de prescrições			x	x	x	x	x	x	x
Separação de pedidos	x	x	x	x	x	x	x	x	x

A preparação da dose diária unitária (DDU) consiste na separação dos medicamentos de cada utente internado no hospital. A medicação é preparada de dois em dois dias nos utentes de cuidados intermédios e continuados. No caso dos cuidados intensivos, neonatologia e cirúrgicos, a preparação DDU é realizada diariamente, uma vez que estes utentes ficam internados por curtos períodos e a medicação sofre mais alterações. À sexta-feira é preparada para o fim-de-semana visto que os serviços farmacêuticos estão fechados.

Na preparação DDU é importante ter em atenção a dose dos fármacos, uma vez que existem várias dosagens do mesmo princípio ativo, se é um comprimido ou meio, dos dias da toma e dos medicamentos de LASA ("*Look Alike, Sound Alike*").

Os medicamentos que vêm do hospital central já estão embalados individualmente e etiquetados com lote e prazo de validade, além do nome da substância ativa e dosagem. No entanto, podem vir medicamentos da farmácia central por embalar ou pedidos à farmácia comunitária que normalmente não estão identificados e desta forma, procedemos à sua reembalagem e etiquetagem.

Quando é prescrito meio comprimido num utente, é importante perceber se este pode ser fraccionado, e caso possa, deve proceder-se ao seu fracionamento. Estes, como são manipulados, apresentam um prazo de validade de seis meses.

No início do meu estágio, a observação da validação das prescrições permitiu-me ter uma perceção de como validar para posteriormente conseguir realizar individualmente. Durante a validação das prescrições, é necessário perceber o motivo pelo qual o médico prescreveu o medicamento através do diário clínico e para que patologia o mesmo está associado, ter em atenção a dose prescrita, bem como a frequência e os horários das tomas, e verificar se há interações entre medicamentos.

O inventário consiste na contagem de todos os produtos da farmácia, incluindo os comprimidos, as ampolas, os adesivos, os xaropes, os clisteres, as pomadas, os colírios, os inaladores, entre outros. Para posteriormente comparar com o *stock* informático e ajustar as quantidades por quebra ou acertos.

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Alternativas terapêuticas no caso de alergia à atropina

No decorrer do meu estágio, um utente foi proposto para executar uma adenoidectomia devido a uma otite de repetição. No fim da cirurgia é necessário utilizar a atropina juntamente com a neostagmina para reverter o bloqueio neuromuscular. No entanto, o utente já tinha realizado uma cirurgia anteriormente e foi informado que apresenta alergia à atropina uma vez que manifesta eritema na face e sonolência. Desta forma, é necessário encontrar um substituto da atropina.

A atropina é um alcalóide sintetizado a partir da *Atropa belladonna.* É um antagonista competitivo e reversível dos recetores muscarínicos que bloqueia a ação da acetilcolina. Desempenha um papel importante na modulação do sistema nervoso central e apresenta várias utilizações terapêuticas, incluindo a dilatação da pupila e o tratamento da intoxicação anticolinérgica e da bradicardia sintomática (frequência cardíaca anormalmente baixa). A atropina apresenta-se geralmente sob a forma de um sal sulfatado e pode ser administrada por via intravenosa, subcutânea, intramuscular, intra-óssea, endotraqueal e oftálmica [18,19,20].

Durante o procedimento cirúrgico, pode ocorrer uma bradicardia reflexa e a paragem sinusal, uma vez que a utilização dos fármacos anestésicos como o vecurónio, atracúrio, halotano, fentanil e succinilcolina podem desencadear uma resposta reflexa do sistema nervoso autónomo que provoca uma desaceleração da frequência cardíaca. As administrações dos fármacos anticolinérgicos antes da cirurgia são habitualmente eficazes na prevenção da sua ocorrência, tais como atropina e glicopirrolato [21].

Em associação com a atropina, é utilizado a neostagmina,um inibidor reversível da acetilcolinesterase. A utilização da neostigmina tem como principal objetivo reverter o bloqueio neuromuscular durante a anestesia em doentes submetidos a cirurgia. Após a administração, a concentração de acetilcolina na junção neuromuscular aumenta, fazendo com que os músculos se contraiam, permitindo ao doente respirar de forma espontânea e protegendo as vias aéreas em segurança após o despertar da anestesia [22,23].

O glicopirrolato, também conhecido como glicopirrónio, pode ser usado como alternativa à atropina. É um medicamento anticolinérgico, frequentemente utilizado para

reduzir secreções salivares e do trato respiratório durante a anestesia e para o tratamento da úlcera péptica. As razões mais comuns para a administração de anticolinérgicos incluem a obtenção de um efeito antissiálico, a produção de sedação e amnésia e a prevenção da bradicardia reflexa [24,25,26]. Contudo, o glicopirrolato sob a forma farmacêutica de injetável não é comercializado em Portugal. Desta forma, foi necessário proceder ao pedido à Autorização de Utilização Excecional (AUE), uma vez que apresenta um carácter especial e requer aprovação prévia do Infarmed [27].

Existem fármacos simpaticomiméticos para tratar a bradicardia ocorrida ao longo da cirurgia, visto que apresentam efeitos simpaticomiméticos que mimetizam os efeitos do sistema nervoso simpático, muitas vezes através da ativação de recetores adrenérgicos para obter um efeito terapêutico. Estes medicamentos podem ser usados para aumentar a frequência cardíaca e o débito cardíaco. Um dos fármacos simpaticomiméticos é a adrenalina, também conhecida como epinefrina, que é sugerida como uma possibilidade para o tratamento da bradicardia pelo farmacêutico [28].

A epinefrina é uma catecolamina simpaticomimética que exerce efeitos farmacológicos sobre os recetores alfa e beta adrenérgicos através de um sistema de segundo mensageiro ligado à proteína G. É utilizada em situações de emergência, como paragem cardíaca e choque anafilático, para aumentar a frequência cardíaca e melhorar a contratilidade do coração. A epinefrina pode desencadear efeitos colaterais comuns, como taquicardia, hipertensão, dor de cabeça, ansiedade, inquietação, palpitações, suores, náuseas, vómitos, fraqueza e tremores. Desta forma, o cirurgião optou por não utilizar a adrenalina por causa dos efeitos secundários associados à adrenalina [29,30].

Por fim, esta atividade permite conhecer alguns fármacos que revertem a anestesia, ou seja, que têm efeito na reversão do bloqueio neuromuscular e tratamento/prevenção da bradicardia. Os farmacêuticos apresentaram grande intervenção de forma a averiguar a possibilidade de outros fármacos para além da atropina para o tratamento da bradicardia e também na submissão do pedido ao Infarmed de um medicamento específico.

Atividade 2: A quimioterapia CAPOX no tratamento do cancro de colon

No hospital, um utente que apresenta cancro de cólon iniciou o seu primeiro ciclo de quimioterapia com CAPOX. No entanto, após o primeiro ciclo, o utente veio às urgências devido a gastroenterite, com sintomas de vómitos e diarreia. Assim sendo, teve de suspender o tratamento.

O cancro colorretal é a segunda neoplasia maligna mais comum nas mulheres e o terceiro mais comum nos homens em todo o mundo, com uma incidência anual de 9,7 casos por 100 000 pessoas. É responsável por 8,5% de todas as mortes relacionadas com o cancro [31,32].

O risco de desenvolver cancro do cólon aumenta com a idade. Mais de 90% das pessoas diagnosticadas com esta doença têm mais de 50 anos. Outros fatores de risco reconhecidos para cancro colorretal são história familiar de cancro colorretal, história de doença inflamatória no intestino, existência de pólipos do colon, diabetes *mellitus*, obesidade, elevado consumo de álcool e alterações genéticas [32,33].

O cancro colorretal apresenta um período de 10 a 15 anos para que o adenoma progredir para carcinoma. Quando uma úlcera colorretal se espalha ou metastiza para fora do cólon ou do reto, são frequentemente encontradas células cancerígenas nos gânglios linfáticos afetados. Desta forma, o cancro colorretal pode classificar-se em vários estádios [32,33].

Existem diferentes formas de tratamento de cancro colorretal incluindo cirurgia e quimioterapia. A quimioterapia recorre a fármacos para destruir as células cancerígenas. Afeta tanto as células tumorais como as células normais, o que pode resultar em efeitos colaterais. A quimioterapia é normalmente realizada em ciclos de tratamento que devem ser repetidos em intervalos regulares conforme a necessidade específica de cada caso [33].

O CAPOX é uma combinação de fármacos, capecitabina e oxaliplatina. Os diferentes fármacos matam as células de diferentes formas e a quimioterapia combinada é geralmente mais eficaz do que um fármaco único. O CAPOX é utilizado no tratamento adjuvante do cancro de cólon avançado em estádio III e também outros tipos de cancro [34,35].

A capecitabina e oxaliplatina são fármacos que interferem no processo de replicação celular para eliminar as células que se dividem rapidamente como as células cancerígenas [35].

A capecitabina é um carbamato de fluoropirimidina que pertence a uma classe de medicamentos antineoplásicos chamados antimetabólitos, que mata as células cancerígenas ao interferir com a síntese do DNA. É um pró-fármaco sistémico oral que apresenta pouca atividade farmacológica até ser convertido em 5-fluorouracilo (5-FU) por enzimas presentes em elevadas concentrações em muitos tumores. E assim, inibe a síntese de DNA e atrasa o crescimento do tecido tumoral [36,37].

A oxaliplatina é um agente alquilante, ou seja, um agente quimioterápico. Pertence à família de platina como cisplatina e carboplatina. Dois grupos amino são substituídos por grupos diaminociclohexano, resultando numa melhor atividade antitumoral em comparação com a cisplatina. Tal como acontece com a maioria dos compostos à base de platina, o mecanismo de ação da oxaliplatina deve-se principalmente a danos no DNA causados por ligações cruzadas de DNA. Estas ligações cruzadas inibem a replicação e transcrição do DNA [38,39].

Os fármacos do esquema de quimioterapia CAPOX do utente incluem a capecitabina por via oral, a oxaliplatina por via endovenosa, a dexametasona e o netupitant em conjunto com palonossetrom. A associação de palonossetrom e netupitant permite a prevenção de náuseas e vómitos relacionados à quimioterapia oncológica altamente emetogénica, motivo pelo qual foi suspenso o tratamento após o primeiro ciclo. Posteriormente foi feita uma reavaliação da dosagem de CAPOX utilizada inicialmente, que resultou numa redução da dose com o objectivo de atenuar os efeitos secundários causados [40,41].

A quimioterapia CAPOX é realizada através de ciclos de tratamento. O regime de tratamento típico CAPOX é um ciclo de três semanas que consiste num dia de quimioterapia intravenosa, 14 dias consecutivos de capecitabina oral e um período de uma semana de intervalo. E dependendo das suas necessidades, o tratamento pode durar entre 4 a 8 ciclos [42].

Por fim, a quimioterapia é bastante importante no contexto hospitalar. Os farmacêuticos validam os medicamentos da quimioterapia, procedem à preparação do ciclo de quimioterapia através de uma câmara de fluxo laminar para posteriormente ser administrado ao utente e revelam intervenção no acompanhamento oncológico. Desta

forma, é importante a cedência de informações e esclarecimento de alguma dúvida pelos farmacêuticos durante o acompanhamento oncológico.

Atividade 3: Antídotos para opióides e benzodiazepinas

Os opióides são frequentemente utilizados para aliviar a dor por diversas causas. Para além dos seus efeitos analgésicos, os opióides são altamente viciantes e levam frequentemente a uma utilização repetida para fins não médicos. Os opióides incluem morfina, codeína, oxicodona, heroína, fentanil, buprenorfina, entre outros.

A morfina, um opióide típico, é constituída por um anel benzénico com um grupo hidroxilo fenólico, um grupo hidroxilo álcool e um átomo de azoto. Ambos os grupos hidroxilo podem ser convertidos em éteres ou ésteres. A forma terciária do azoto parece ser crucial para a analgesia da morfina [43].

Existem três recetores opióides que estão localizados no sistema nervoso central e nos tecidos periféricos. Estes recetores são normalmente estimulados por péptidos endógenos (endorfinas, encefalinas e dinorfinas) produzidos em resposta a estímulos nocivos [43].

O abuso de opióides envolve, geralmente, um aumento gradual da dosagem do medicamento que vai muito além do alívio da dor. Embora o uso terapêutico de opióides a curto prazo não cause normalmente complicações graves para a saúde, o uso de opióides em doses elevadas pode causar alguns efeitos secundários, incluindo sedação, supressão da motilidade gastrointestinal e depressão respiratória. Este último efeito é particularmente perigoso e é uma das principais causas de hipóxia cerebral aguda, coma e morte após overdose destes fármacos [44].

Uma das principais consequências da intoxicação por opióides é a redução na frequência e profundidade da respiração, o que pode levar à apneia, além de causar a contração das pupilas, fadiga extrema, alterações do ritmo cardíaco e diminuição do estado de alerta [45].

A naloxona (N-alilnoroximorfona) é atualmente o medicamento mais importante para reverter os efeitos da sobredosagem de opióides. É o primeiro antagonista que não apresenta efeitos agonistas opióides. A nalorfina e a nalbufina, outro antagonista dos recetores opióides previamente desenvolvido, são antagonistas parciais, o que significa

que em doses baixas revertem os efeitos típicos da morfina, mas em doses mais elevadas induzem efeitos secundários semelhantes aos dos opióides, como analgesia e depressão respiratória. A naloxona é um antagonista competitivo não seletivo dos recetores opióides [46].

Durante o meu estágio, um caso clínico de um utente que foi administrado morfina prescrito em SOS por queixas álgicas. Depois da administração, o utente encontra-se com sonolência e com o globo ocular revirado. Desta forma, utilizou a naloxona para reverter a situação.

As benzodiazepinas são amplamente utilizadas e eficazes no tratamento de perturbações de ansiedade e também como tratamentos adjuvantes para uma variedade de perturbações psiquiátricas e neurológicas. É ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivante e relaxante muscular e é um dos medicamentos psicotrópicos mais utilizados em todo o mundo. As benzodiazepinas incluem diazepam, lorazepam, oxazepam, midazolam, zolpidem e entre outros. A principal estrutura química destes fármacos é a fusão de um anel de benzeno e um anel de diazepina, que atua como modulador alostérico positivo do complexo recetor $GABA_A$. As benzodiazepinas promovem a ligação do GABA ao seu recetor e potenciam os efeitos do GABA aumentando o influxo de iões cloreto e a taxa de abertura do canal [47].

Quando há uma sobredosagem intencional de benzodiazepina, o fármaco que normalmente é administrado ao utente para reverter a intoxicação de benzodiazepina é o flumazenilo, um antagonista específico das benzodiazepinas. O flumazenilo liga-se à superfície extracelular dos recetores $GABA_A$ e desloca competitivamente as moléculas das benzodiazepinas, evitando uma maior ligação às benzodiazepinas. Desta forma, neutraliza os efeitos sedativos de benzodiazepinas e ajuda a reverter a sedação e a depressão respiratória [48,49,50].

Por fim, os reversores dos opióides e das benzodiazepinas são fundamentais no meio hospitalar uma vez que existe a possibilidade dos utentes apresentarem intoxicação dos opióides e benzodiazepinas.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Medicamentos agonistas de recetor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1

INTRODUÇÃO

Em 2022, surgiram problemas de disponibilidade de medicamentos utilizados para tratamento de controlo insuficiente de diabetes *mellitu*s tipo 2 e IMC > 35 kg/m^2, nomeadamente os agonistas do recetor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1).

A situação de falta dos medicamentos resulta de alta necessidade de prescrição juntamente com restrições na capacidade de produção. Além de que muitas pessoas utilizam estes medicamentos para emagrecer e esta indicação não está aprovada, o que leva ao agravamento da situação. Exemplo de alguns medicamentos tais como Ozempic (semaglutido), Trulicity (dulaglutido) e Victoza (liraglutido) e a sua escassez provavelmente continuará até 2025. Desta forma, o INFARMED implementou algumas recomendações para aprimorar a situação do fornecimento. No caso das farmácias comunitárias, antes de dispensar esses medicamentos, devem assegurar que os utentes não possuem embalagens suficientes, consultando o histórico de dispensações, a fim de evitar o acúmulo indevido [51].

Assim sendo, este tema tem como objetivo melhorar os meus conhecimentos sobre medicamentos de agonistas de recetor de GLP-1 (arGLP-1), os diferentes produtos, os seus mecanismos e outros diversos aspetos relacionados.

DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

A diabetes *mellitu*s tipo 2 (DM2) manifesta-se como hiperglicemia em jejum e pós-prandial e é uma das principais causas de inúmeras complicações e comorbilidades potencialmente fatais. A DM2 apresenta vários fatores de risco incluindo fator genético, obesidade e resistência à insulina e entre 80% e 90% das pessoas com DM2 têm excesso de peso ou obesidade [52]. A resistência à insulina é causada pela deterioração progressiva

da sensibilidade à insulina e incapacidade das ilhotas pancreáticas em manter uma secreção de insulina suficiente para compensar a sensibilidade reduzida à insulina [53].

A prevalência da DM2 atingiu proporções epidémicas e estima-se que afeta mais de 400 milhões de pessoas em todo o mundo, além disso, prevê-se que a incidência da diabetes continua a aumentar. A DM2 está geralmente associada ao envelhecimento, mas o aparecimento desta doença está a aumentar em jovens [54].

A DM2 é uma doença metabólica complexa cuja fisiopatologia envolve a interação entre a suscetibilidade genética e os fatores ambientais. A falência das ilhotas na DM2 está associada a defeitos na massa e função das células β, bem como a um aumento da secreção de glucagon. A resistência à insulina na DM2 ocorre principalmente ao nível do músculo esquelético, fígado e tecido adiposo e é caracterizada pela eliminação deficiente da glicose estimulada pela insulina, sem capacidade de suprimir a produção hepática de glicose e aumento da lipólise e inflamação no tecido adiposo [53,54].

As intervenções atuais para a prevenção e retardamento da DM2 visam modificar os fatores de risco, tais como a redução da obesidade e a promoção da atividade física.

GLP-1 E AGONISTAS DO RECETOR GLP-1

O GLP-1 é uma hormona que estimula a secreção de insulina dependente da glicose pelo pâncreas. Desencadeia a resposta da insulina ao aumento dos níveis de glicose no sangue e inibe a secreção pós-prandial de glucagon, o que leva à redução da ingestão de alimentos. Assim sendo, a sua principal função está relacionada com o metabolismo da glicose, em que inibe a produção hepática de glicose, aumentando a secreção de insulina das células β pancreáticas e diminuindo a secreção de glucagon das células α [55].

Foram realizadas várias tentativas de utilização de GLP-1 na redução da glicemia no tratamento da DM2. No entanto, o GLP-1 endógeno possui um curto tempo de semivida de eliminação e a necessidade de administração parentérica têm restringido o uso deste péptido devido à rápida degradação pela enzima ubíqua, a dipeptidil peptidase 4 (DPP4). Duas estratégias farmacológicas foram adotadas para ultrapassar estas limitações. A primeira é a utilização de inibidores da DPP4, que inibem a degradação proteolítica do GLP-1, aumentando assim a concentração de GLP-1 no plasma. Outra forma é o desenvolvimento de arGLP-1. Estes agonistas são estruturalmente semelhantes ao próprio

molécula de GLP-1 e ativam o recetor de GLP-1. No entanto, ao contrário do GLP-1, apresentam uma atividade prolongada in vivo após injeção subcutânea [55,56].

Os arGLP-1 são utilizados no tratamento da DM2 uma vez que mimetizam os efeitos do GLP-1 endógeno, promovem a secreção de insulina dependente da glicose e inibem a produção de glucagon pelas células pancreáticas. Além de controlar os níveis de açúcar no sangue, acredita-se que reduzem a neuroinflamação, promovem o crescimento dos nervos, melhoram a função cardíaca, suprimem o apetite, atrasam o esvaziamento gástrico, regulam o metabolismo lipídico e reduzem a acumulação de gordura [57].

Os arGLP-1 são considerados medicamentos de segunda linha para doentes com DM2 que não conseguem controlar adequadamente os seus níveis de glicose no sangue com fármacos orais. Além disso, os arGLP-1 são bem tolerados por doentes com DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica ou doença renal crónica [57].

MECANISMO DE AÇÃO

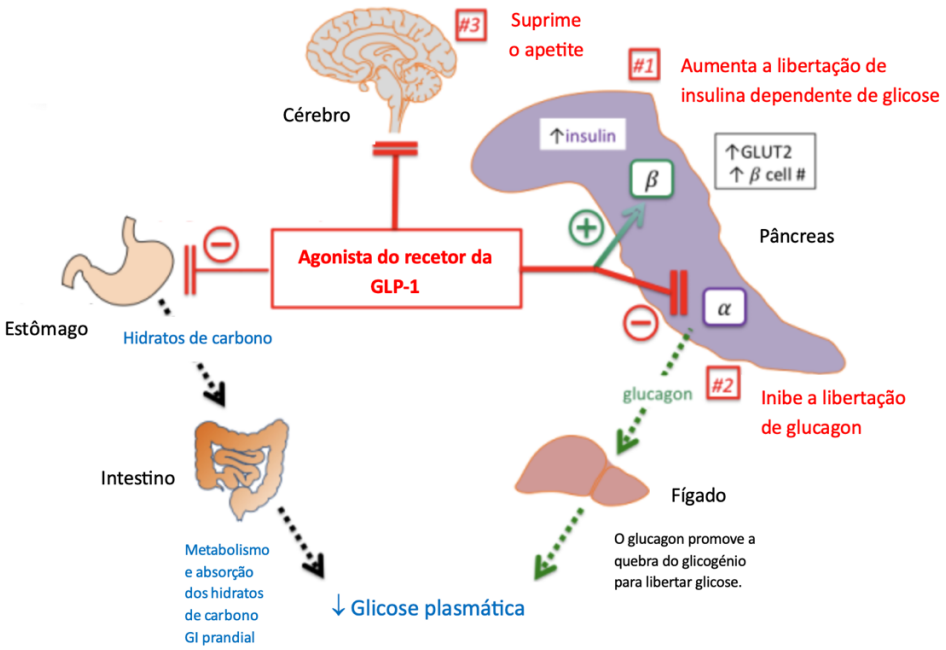


Figura 1 - Mecanismo de ação do agonista do recetor da GLP-1 (adaptado de Tulane U, 2021) [58]

O GLP-1 e os arGLP-1 atuam em diversas partes do corpo como demonstrado na figura 1. Intervêm no sistema nervoso central promovendo a sensação de saciedade, uma

vez que o GLP-1 é um regulador fisiológico do apetite e da ingestão de alimentos, sendo os arGLP-1 responsáveis pela redução do apetite e pela perda de peso.

O GLP-1 exerce um efeito inibidor significativo no esvaziamento gástrico, retardando a rápida entrada de glicose na circulação sistémica, o que é crucial para controlar as elevações de glicose após as refeições.

A utilização de GLP-1 está associada a uma diminuição da pressão arterial sistólica e a um aumento da frequência cardíaca. O GLP-1 pode reduzir a pressão arterial por diversos mecanismos, incluindo a melhoria da função endotelial e da vasodilatação, aumento da diurese e natriurese, perda de peso e redução da atividade simpática. Há evidências que mostram que a melhoria do controle glicémico reduz o risco de microalbuminúria e diminui a progressão para nefropatia avançada na DM2 [55].

CLASSIFICAÇÃO DOS AGONISTAS DO RECETOR DA GLP-1

Os arGLP-1 são classificados de acordo com a sua estrutura básica e propriedades farmacocinéticas. Estruturalmente, a modificação de alguns aminoácidos na molécula original do GLP-1 o torna resistente à degradação pela enzima DPP4. Para além da classificação estrutural, estes fármacos podem também ser classificados com base na duração da ação: arGLP-1 de ação curta e arGLP-1 de ação longa [59].

O arGLP-1 de curta duração é resistente à degradação pelo DPP4 devido a alterações estruturais no segundo e terceiro aminoácidos na extremidade N-terminal. No entanto, como é excretado pelos rins, requer administração uma vez por dia (QD) ou duas vezes por dia (BID), como ocorre com a exenatido e a lixisenatido [59].

As moléculas de ação prolongada foram modificadas estruturalmente de várias formas para aumentar a duração da ação, mantendo a capacidade de se ligar ao recetor GLP-1. Alguns exemplos tais como exenatido, duraglutido, albiglutido e liraglutido [59].

Do ponto de vista farmacológico, os arGLP-1 de ação curta causam uma redução acentuada do esvaziamento gástrico, enquanto arGLP-1 de ação longa desenvolve um certo grau de taquifilaxia após uma utilização prolongada. Os arGLP-1 de ação curta inibem o esvaziamento gástrico, prolongando assim a retenção de alimentos no estômago e na parte superior do intestino delgado. A diminuição do fluxo sanguíneo pilórico atrasa a absorção intestinal da glicose e reduz a secreção pós-prandial de insulina. Os arGLP-1 de ação curta

podem inibir diretamente a secreção de glucagon. Os arGLP-1 de ação prolongada não afetam significativamente a motilidade gástrica devido à taquifilaxia. Em contraste, exercem o seu efeito mais fortemente através do pâncreas, estimulando a secreção de insulina e através da libertação parácrina de somatostatina, inibe a secreção de glucagon. Tanto os arGLP-1 de ação curta como de ação prolongada podem aumentar a saciedade e, potencialmente, induzir náuseas ao alcançarem o sistema nervoso central, tal como ilustrado na figura 2 [60].

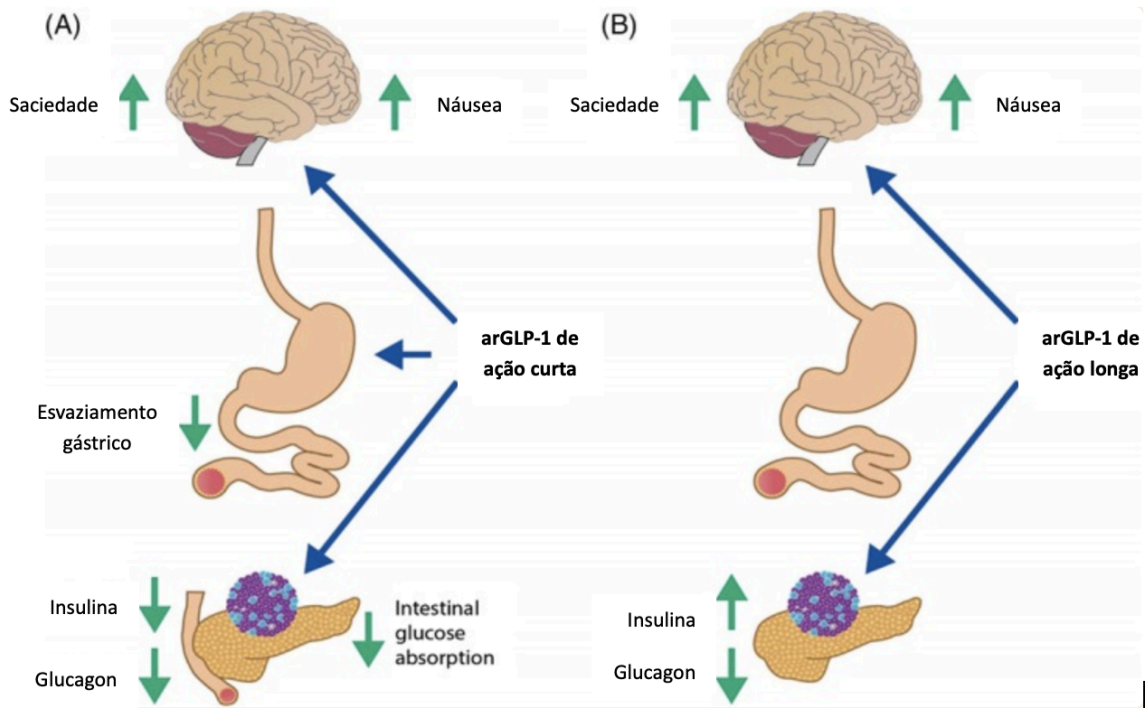


Figura 2 - Efeitos no esvaziamento gástrico dos arGLP-1 de ação curta (A) em comparação com os de ação prolongada (B) (adaptado de Madsbad S., 2016) [60]

ALGUNS MEDICAMENTOS DE AGONISTAS DE RECETOR GLP-1

Atualmente, podem ser encontrados quatro tipos de fármacos da classe de arGLP-1 em Portugal sob a forma de injetáveis: liraglutido (de administração diária), exenatido, dulaglutido e semaglutido (de administração semanal) [61].

Liraglutido

A liraglutido é um análogo do GLP-1 humano produzido por tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*. Apresenta 97% de homólogo ao GLP-1 humano. É frequentemente utilizado no tratamento de adultos com DM2 inadequadamente controlada, como complemento à dieta e ao exercício, e é administrado uma vez por dia por injeção subcutânea. Pode ser utilizado como monoterapia ou em combinação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes [62,63].

As propriedades farmacocinéticas do liraglutido permitem uma duração de ação significativamente prolongada de 24 horas, o que torna possível a sua administração uma vez ao dia para garantir o controlo glicémico contínuo ao longo de 24 horas [62,63].

O mecanismo de ação prolongado está relacionado com a autoassociação, que promove uma absorção lenta no local de injeção, ligação à albumina, diminuição da excreção com redução da filtração renal e maior estabilidade enzimática em relação às enzimas DPP4 e endopeptidase neutra, o que resulta em uma semivida plasmática longa. A ação do liraglutido ocorre através de uma interação específica com os recetores de GLP-1, resultando em um aumento da adenosina monofosfato cíclica (cAMP) [64].

Estudos farmacodinâmicos mostraram que o liraglutido possui vários efeitos, incluindo a melhoria do controlo glicémico tanto em jejum quanto pós-prandial através do aumento da insulina, diminuição do glucagon e atraso do esvaziamento gástrico, redução da sensação de fome e da necessidade de ingestão de energia, e influencia os níveis de lipídios no sangue após as refeições [64].

Exenatido

O exenatido é um arGLP-1 sintético derivado da Exendina 4 (Ex-4). Esta proteína foi originalmente isolada da saliva do lagarto *Herodelma spestam* ou lagarto americano e apresenta cerca de 50% de homologia com o GLP-1 humano nativo, mas ativa o recetor GLP-1 humano com potência equivalente. O exenatido de libertação prolongada é administrada uma vez por semana sob a forma injetável. Nesta formulação de toma única semanal, a molécula de exenatido é incorporada em microesferas de ácido poli (lático-co-glicólico). Após administração subcutânea, libertam exenatido de forma contínua e

uniforme por difusão e erosão das microesferas, levando a um aumento gradual da concentração plasmática [65,66].

O exenatido liga-se ao recetor de GLP-1 humano, ativando-o para estimular o aumento da secreção de insulina. É importante salientar que o exenatido é resistente à degradação pela enzima DPP4, que geralmente inativa rapidamente o GLP-1. Embora o exenatido e o GLP-1 pareçam ter um efeito comum de redução da glicose no sangue, há algumas diferenças entre eles, como o facto de o GLP-1 inibir a secreção de ácido gástrico e o exenatido não possui essa ação [67].

O exenatido estimula a secreção de insulina pelas células beta do pâncreas em resposta à glicose. À medida que os níveis de glicose diminuem, a secreção de insulina reduz. O exenatido inibe a secreção de glucagon, que é frequentemente elevada de forma inadequada em pacientes com DM2. A redução nos níveis de glucagon resulta em uma diminuição da produção de glicose pelo fígado. No entanto, o exenatido não interfere na resposta normal de glucagon, nem em outras respostas hormonais à hipoglicemia [67,68].

O Bydureon (exenatido) é um medicamento comercializado em Portugal que contém exenatido sob a forma de suspensão injetável de libertação prolongada. Quando os adultos, adolescentes e crianças a partir dos 10 anos de idade com DM2 não proporciona um controle glicémico adequado com a terapia juntamente com dieta e exercício, recorre a Bydureon com o objetivo de melhorar os níveis de glicemia em combinação com outros medicamentos hipoglicemiantes. No entanto, este medicamento vai deixar de ser comercializado definitivamente em Portugal a partir de março de 2025 por razões comerciais [68,69].

Dulaglutido

O dulaglutido é um análogo polipeptídico de ação prolongada produzido por DNA recombinante do GLP-1 humano, que pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com outros agentes antidiabéticos para o tratamento da DM2, juntamente com dieta e exercício físico. O duraglutida assemelha a atividade do GLP-1 e liga-se a recetores específicos nas células beta do pâncreas, aumentando assim a secreção de insulina dependente da glicose. A dulaglutida também reduz a secreção de glucagon e atrasa o esvaziamento gástrico [70].

O dulaglutido é administrado por via subcutânea sob a forma de injeção. Após a aplicação, é lentamente absorvido na circulação sistémica, atingindo a concentração plasmática máxima em estado estacionário entre 24 e 72 horas. A semivida de eliminação renal é de 5 dias, o que permite a administração uma vez por semana [71].

O peptídeo semelhante ao GLP-1 é composto por duas cadeias idênticas unidas por ligações dissulfeto. A molécula é ligada covalentemente ao fragmento de cadeia pesada (Fc) da imunoglobulina G4 (IgG4) humana, por um pequeno elo peptídico, o que prolonga o seu tempo de semivida e aumenta a duração de sua atividade. Além de que possui substituições de aminoácidos que conferem resistência à degradação da DPP4, o que aumenta a prolongar a duração farmacodinâmica da ação [70,71,72].

A dulaglutida é geralmente bem tolerada, mas apresenta alguns efeitos colaterais que podem restringir a dose e incluem náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal, perda de apetite, indigestão, fadiga, pancreatite, hipoglicemia e reações de hipersensibilidade[72].

Semaglutido

O arGLP-1 aprovado recentemente é o semaglutido. Este medicamento é um arGLP-1 de ação prolongada com 94% de homologia com o GLP-1 humano. A molécula do semaglutido apresenta algumas semelhanças estruturais com a liraglutida, no entanto é modificada para aumentar a ligação à albumina e a estabilidade da DPP4 [66,73].

Desta forma, possui algumas modificações estruturais em comparação com o GLP-1 humano tais como na posição peptídica 8, a alanina foi substituída por ácido alfa-aminoisobutírico para interromper a clivagem da DPP4 e assim, prolongar a sua semivida sistémica. Um ligante e uma cadeia diácida C18 foram ligados na posição 26 do peptídeo, resultando numa maior afinidade de ligação para a albumina (a semaglutida tem uma afinidade maior para a albumina em comparação com a liraglutida, que tem uma cadeia diácida mais curta) [74,75,76].

O semaglutido é particularmente especial entre os agonistas de GLP-1, dado que é o único fármaco disponível tanto na forma de injeção subcutânea (semelhante a todos os outros arGLP-1) como na formulação oral. Ambos são eficazes na redução da glicemia e do peso corporal [77].

No entanto, uma meta-análise revelou que a semaglutido oral administrada uma vez por dia, estava associada a reduções de hemoglobina glicada (HbA1c) numericamente superiores em comparação com a semaglutida subcutânea administrada uma vez por semana, além do dulaglutido e o liraglutido [77].

O risco de hipoglicemia é baixo em ambas as formulações de semaglutido, apesar das reduções eficazes na HbA1c, possivelmente devido ao mecanismo de ação dos arGLP-1, que é dependente da glicose. O perfil de segurança é bastante semelhante para ambas as formulações. As reações no local da injeção são pouco frequentes com a formulação subcutânea [77].

Em resumo, quando é necessário intensificar o tratamento para melhorar o controlo glicémico, o semaglutido proporciona os benefícios de um arGLP-1 eficaz em ambas as formulações, injetável e oral. A escolha da formulação mais adequada pode ser personalizada para atender melhor às preferências e necessidades de cada utente [77].

EFEITOS ADVERSOS

Durante o desenvolvimento clínico e após a comercialização, surgiram algumas preocupações em relação ao uso clínico dos arGLP-1. Os efeitos adversos mais frequentemente associados à administração terapêutica de agonistas do GLP-1R são gastrointestinais, especificamente náuseas, vómitos e diarreia. Estes efeitos podem estar relacionados com o esvaziamento gástrico ou com a interação com o sistema nervoso central. Outros efeitos adversos incluem pancreatite aguda, reações de hipersensibilidade, erupções cutâneas, eventos renais adversos, como lesão renal aguda, e retinopatia diabética [78].

EFEITO DE AGONISTA DOS RECETORES DE GLP-1 NA OBESIDADE

A obesidade, reconhecida como uma doença crónica recorrente, é conhecida por aumentar o risco de desenvolvimento de DM2, hipertensão, dislipidemia, doenças cardiovasculares e outras doenças, o que resulta a uma má qualidade de vida e ao aumento da mortalidade. Está associada ao aumento do apetite, alterações nos níveis de hormonas

gastrointestinais, aumento da massa adiposa e distúrbios nos mecanismos de saciedade [79].

Os arGLP-1 podem inibir o esvaziamento gástrico pós-prandial e reduzir a secreção de ácido gástrico, além de inibir o peristaltismo gástrico e duodenal ao afetar o nervo vago e aumentar a pressão do piloro. Esses efeitos contribuem para a redução do apetite e promovem a perda de peso [79].

CONCLUSÃO

Para concluir, existem várias opções de arGLP-1 no mercado para tratamento de DM2. Além de que estes medicamentos podem ser utilizados na perda de peso. Assim sendo, para escolher a molécula mais adequada para cada utente, é necessário considerar os fatores incluindo eficácia, segurança, tolerabilidade, a capacidade do utente realizar autoinjeção, a adesão à terapêutica, a frequência das consultas médicas e os hábitos alimentares.

Tema 2 – Suplementação na redução da densidade mineral óssea

INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença esquelética sistémica caracterizada pela redução da densidade mineral óssea e deterioração da estrutura óssea, o que leva à diminuição da resistência óssea e, consequentemente, num aumento da suscetibilidade a fraturas. A manifestação clínica da osteoporose são as fraturas de fragilidade, sendo que estão associadas a uma diminuição da qualidade de vida e um aumento da mortalidade prematura, da incapacidade e dos encargos financeiros [80].

A perda de qualidade e/ou densidade óssea é um fenómeno parafisiológico observado durante a perimenopausa e pós-menopausa, bem como em outras condições associadas ao envelhecimento, doenças inflamatórias e/ou autoimunes, uso crónico de medicamentos tais como glicocorticoides, quimioterápicos, entre outros e/ou deficiências nutricionais [81].

Assim sendo, a osteoporose é uma doença comum nos idosos que causa graves impactos na saúde e na qualidade de vida. Constitui um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Para além da terapêutica medicamentosa dirigida e do tratamento hormonal, as estratégias de suplementação são também muito importantes [82].

ESTRUTURA E COMPOSIÇÃO ÓSSEA

O osso representa cerca de 14% do peso corporal de um adulto. Existem dois tipos de osso: o cortical e o trabecular [82].

O osso cortical ou compacto compreende 85% do esqueleto, é sólido, muito denso e organizado e confere rigidez ao esqueleto. A unidade estrutural básica do osso cortical é o osteão que consiste em lamelas concêntricas de tecido ósseo que rodeiam um canal central, o canal de Havers, por onde passam vasos sanguíneos e nervos. Entre as lamelas, existem pequenas cavidades denominadas lacunas, onde estão localizadas as células ósseas, conhecidas como osteócitos. As lacunas estão conectadas por pequenos canais chamados canalículos, que permitem a troca de nutrientes e resíduos entre os osteócitos

e os vasos sanguíneos no canal de Havers. Esse sistema é essencial para garantir a nutrição e a comunicação celular no osso, permitindo que o osso permaneça forte e saudável [82].

O osso trabecular ou esponjoso representa 15% do esqueleto e é um tipo de tecido ósseo caracterizado por uma estrutura porosa e leve. O tecido óssea esponjoso é constituído por uma rede de finas trabéculas ou placas ósseas que criam uma malha tridimensional. Entre essas trabéculas, encontram-se espaços preenchidos por medula óssea, vasos sanguíneos e tecido adiposo. O osso trabecular está localizado principalmente nas extremidades dos ossos longos, como o fêmur, além de estar presente nas vértebras, costelas e ossos do crânio. A sua estrutura permite a absorção de impactos e a distribuição de forças pelo esqueleto, sendo essencial para suportar cargas sem comprometer a integridade óssea [82].

Existem três tipos principais de células que estão envolvidos no metabolismo ósseo: osteoblastos, osteócitos e osteoclastos. Os osteoblastos são derivados de precursores mesenquimais e são responsáveis pela formação óssea. Segregam osteoide que é uma matriz óssea não mineralizada e colagénio. Uma vez formada a matriz, inicia-se a mineralização. Isto envolve a deposição e precipitação de cálcio e fosfato que eventualmente leva à formação de cristais de fosfato de cálcio. Os osteócitos encontram-se nas lacunas e sintetizam e fornecem nutrientes à matriz. Os osteoclastos são células polinucleadas derivadas de linhagens celulares hematopoiéticas mielóides e estão principalmente envolvidos na reabsorção óssea [83].

REMODELAÇÃO ÓSSEA

A remodelação óssea é o principal mecanismo através do qual o osso é renovado e se adapta às mudanças na sustentação da carga. É um processo útil para diminuir o tamanho do esqueleto em caso de imobilização e para reparar microlesões ou pequenas áreas de danos antes que se tornem clinicamente aparentes [82].

A remodelação é desencadeada pela sinalização dos osteoblastos ou da sua forma madura, os osteócitos, que por sua vez ativam os osteoclastos. O ligando do recetor ativador do fator nuclear kB (RANKL), um membro da família de recetores do fator de necrose tumoral (TNF), é produzido pelos osteoblastos/osteócitos e liga-se ao recetor RANK nos precursores dos osteoclastos. Esta ligação é um passo fundamental na ativação

dos precursores dos osteoclastos para formar células polinucleadas que se diferenciam para formar osteoclastos e são ativadas para reabsorver o osso [83,84].

Os osteoclastos vão aderir à superfície óssea. Em seguida, segregam ácido clorídrico para dissolver o mineral ósseo e enzimas proteolíticas, a enzima catepsina K, para dissolver a matriz óssea. As substâncias que se vão libertando do esteoide que está a ser digerido vão ter um papel importante para a sinalização para osteobastos. Há diferenciação dos osteoblastos e estabelecem então camadas de matriz de colagénio ósseo, que é depois mineralizada. Alguns osteoblastos são incorporados na matriz óssea, formando osteócitos que estão extensivamente ligados à superfície do osso e retenção de minerais, citocinas no osteoide [83,84].

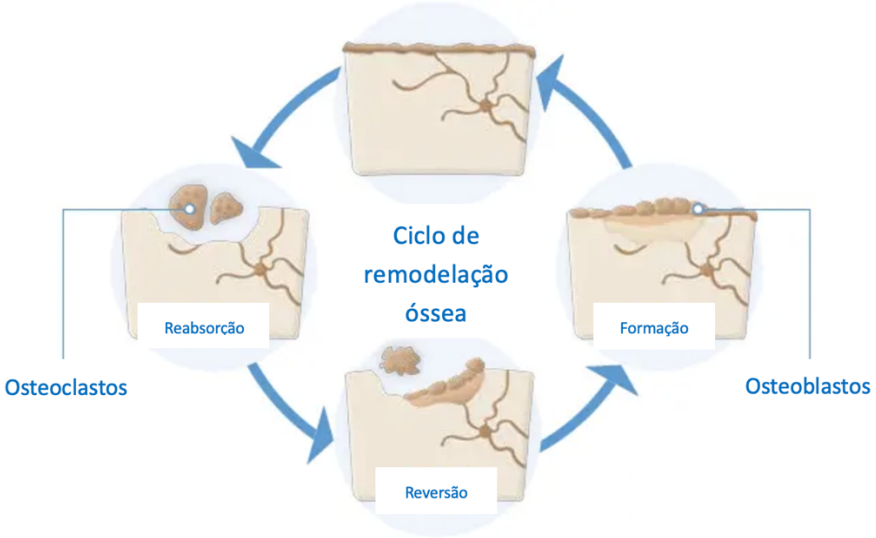


Figura 6 - Ciclo de remodelação óssea (adaptado International Osteoporosis Foundation, 2022) [83].

CÁLCIO

O cálcio desempenha várias funções no corpo, incluindo a diferenciação celular, ativação enzimática e respostas neuronais e imunológicas. No entanto, o papel mais conhecido do cálcio é a regulação da contração muscular e a manutenção da integridade esquelética. A homeostasia extracelular do cálcio resulta de três processos fundamentais tais como absorção intestinal, reabsorção renal e remodelação óssea [81,82].

A absorção intestinal de cálcio está principalmente associada a mecanismos transcelulares e paracelulares. No primeiro caso, o cálcio entra nos enterócitos por meio

do potencial recetor transitório vanilóide tipo 6 (TRPV6), um canal transmembranar altamente seletivo para o cálcio, e pela calbindina D9k, uma proteína intracelular específica de ligação ao cálcio. Ambos são regulados positivamente pela vitamina D e por uma ingestão dietética baixa de cálcio. Além disso, existem outras hormonas que influenciam a absorção intestinal de cálcio. Por exemplo, os estrogénios e a prolactina aumentam a expressão do TRPV6 e colaboram com a atividade da vitamina D. Adicionalmente, a prolactina pode promover diretamente a ação da calbindina. Por outro lado, o mecanismo paracelular é impulsionado pelo gradiente eletroquímico luminal e está relacionado com a modulação das junções estreitas. É significativamente dependente da quantidade adequada de vitamina D e/ou da integridade da membrana intestinal [81,82].

O envelhecimento está fortemente associado à redução na expressão de TRPV6, calbindina D9K e recetores intestinais de vitamina D, além de uma menor concentração circulante da forma ativa da vitamina D (1,25 (OH)2D3 = Calcitriol), devido à diminuição da hidroxilação renal de 1-α. Além disso, a diminuição de calcitriol associada ao envelhecimento afeta diretamente a difusão paracelular de cálcio e provoca uma redução na permeabilidade intestinal. Todos esses mecanismos podem afetar negativamente a homeostasia do cálcio, atuando em conjunto para promover a perda óssea associada ao envelhecimento e reduzir o desempenho muscular [81,82].

A ingestão diária recomendada de cálcio pode variar entre 1000 e 1200 mg por dia, dependendo de fatores diversos como hábitos alimentares, estilo de vida, estado de saúde e fase da vida. Por exemplo, estudos mostram que mulheres na pós-menopausa podem perder até 200 mg de cálcio por dia nos primeiros 3 a 4 anos após a menopausa, seguido por uma perda de aproximadamente 45 mg por dia nos 5 a 10 anos seguintes [85].

Embora a nutrição continue a ser a principal forma de garantir a ingestão diária de cálcio, em muitos casos os suplementos podem ultrapassar possíveis problemas de absorção e/ou satisfazer necessidades adicionais. As estratégias de suplementação são úteis para prevenir fraturas de fragilidade relacionadas com a osteoporose e é especialmente relevante para indivíduos com alto risco de ingestão inadequada, como pessoas mais velhas, frágeis, subalimentadas ou com problemas de má absorção [85].

Os suplementos de cálcio estão disponíveis em várias formas, como carbonato de cálcio, citrato de cálcio e fosfato de cálcio. Estes variam em termos de solubilidade e biodisponibilidade, por exemplo, o citrato de cálcio é mais solúvel e biodisponível em

comparação com outras formas. Desta forma, o citrato de cálcio é mais facilmente absorvido e, por isso, é recomendado para pessoas com alterações na produção de ácido do estômago. Enquanto que o carbonato de cálcio requer ácido do estômago para ser absorvido e assim sendo, é aconselhado tomar este suplemento durante as refeições [85].

VITAMINA D

A vitamina D é essencial para a saúde óssea ao longo da vida. Na maioria dos países, a ingestão dietética de vitamina D é geralmente baixa, e a ingestão de 25OHD, a forma principal de vitamina D encontrada no sangue, é ainda mais limitada, uma vez que esse metabólito está presente em quantidades muito pequenas nos alimentos [81,86].

A vitamina D é uma pró-hormona que, após ser hidroxilada no fígado e nos rins, é convertida em sua forma ativa, 1,25(OH)2D3 (calcitriol). O calcitriol se liga à membrana celular e aos recetores nucleares de vitamina D no intestino. A vitamina D desempenha um papel crucial na absorção intestinal de cálcio, pois o calcitriol aumenta a síntese de TRPV6 e melhora a permeabilidade das junções estreitas. O calcitriol e o cálcio estão inversamente relacionados à hormona paratiroide (PTH), que, se mantido persistentemente elevado, pode impactar diretamente o esqueleto, aumentando a reabsorção óssea. Isso afeta negativamente a homeostasia óssea e pode interferir com as terapias anti-osteoporóticas [81,86].

De acordo com as recomendações gerais, o nível ideal de 25(OH)D, deve ser, no mínimo, ≥ 20 ng/ml para assegurar a saúde óssea. No entanto, em casos de maior risco, as evidências indicam que a manutenção de níveis de 25(OH)D ≥ 30 ng/ml é mais eficaz para sustentar os tratamentos anti-osteoporóticos [81].

A suplementação de vitamina D é, portanto, vital quando a síntese endógena é limitada por qualquer motivo. Isso é particularmente importante para certos grupos de risco, como bebês e crianças pequenas, idosos em todo o mundo e pessoas que, por escolha ou por outras razões, têm acesso limitado ou inexistente à luz solar UVB [86].

A suplementação com colecalciferol (vitamina D3) é geralmente a mais aconselhável, mesmo durante a gravidez e a amamentação. A vitamina D3 promove a absorção ativa de cálcio e fosfato no intestino, além de facilitar a incorporação de cálcio no

osteoide e a libertação de cálcio a partir do tecido ósseo. É praticamente totalmente absorvida (80%) pelo trato gastrointestinal após administração oral [87].

No entanto, em algumas condições específicas, como insuficiência renal ou hepática e hipoparatiroidismo, os análogos hidroxilados da vitamina D (como calcifediol e calcitriol) podem ser mais apropriados. O calcifediol ou 25- hdroxicolecalioferol resulta da transformação metabólica da vitamina D3 por hidroxilação na posição 25 na fração microssomal do fígado. A transformação do calcitriol ocorre nos rins, onde o 25-hidroxicolecalciferol é convertido em 1,25-dihidroxicolecalciferol (ou calcitriol) pela ação da enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilase [88].

A posologia (aproximadamente 800-2.000 e até 4.000 UI/dia) e a forma de suplementação (oral, intramuscular, sublingual) podem variar entre indivíduos, dependendo da idade, comorbidades, preferências, absorção e nível plasmático basal de 25(OH)D [81].

A vitamina D é amplamente utilizada em todo o mundo, seja na forma de ergocalciferol, colecalciferol ou, mais recentemente, calcifediol. O uso desses suplementos está em rápido crescimento, pois a deficiência de vitamina D, está a tornar reconhecida como um importante problema de saúde em muitos países.

A vitamina D é frequentemente combinada com cálcio para potencializar os efeitos positivos de tratamentos específicos em pacientes com doenças ósseas metabólicas, como osteoporose ou deficiência de vitamina D [82].

MAGNÉSIO

O magnésio é um dos elementos mais importantes do corpo, com cerca de 50-60% presente no tecido ósseo e aproximadamente 1% no compartimento extracelular, sendo o segundo catião intracelular mais abundante. O magnésio é absorvido no intestino por meio de sistemas de transporte ativo e passivo, e o excesso de magnésio é rapidamente excretado na urina. O magnésio é um cofator essencial para a síntese e ativação da vitamina D e, por sua vez, pode aumentar a absorção intestinal de magnésio e estabelecer um circuito de alimentação para manter a sua homeostasia [89].

A deficiência de magnésio pode afetar diretamente o osso, reduz a sua rigidez, aumenta a atividade dos osteoclastos e diminui a dos osteoblastos e leva à formação de

cristais anormais de hidroxiapatite, um componente essencial do osso. Interfere indiretamente na redução dos níveis de PTH e na vitamina D, além de promover a secreção de citocinas pró-inflamatórias que estimulam a atividade dos osteoclastos, resultando em perda óssea [90].

A deficiência de magnésio é comum em idosos e em pessoas com doenças gastrointestinais crónicas, hepáticas, renais e diabetes *mellitus*. Além disso, a hipomagnesemia pode estar associada ao uso de diuréticos, antibióticos ou agentes antineoplásicos. A ingestão diária recomendada de magnésio é de 310-320 mg para mulheres e 400-430 mg para homens [91].

Existem alguns suplementos de magnésio, como citrato de magnésio e óxido de magnésio, que podem ser utilizados para complementar a dieta. A suplementação de magnésio é essencial para a formação óssea e ajuda na regulação dos níveis de cálcio e vitamina D e, assim, ajuda na manutenção da saúde óssea. No entanto, ainda não há dados conclusivos que comprovem inequivocamente que a suplementação de magnésio pode reduzir o risco de fraturas e quedas [92].

VITAMINA K2

A vitamina K2, também conhecida como menaquinona (MK), é caracterizada por um anel naftoquinona e uma cadeia de comprimento variável lateral. A formulação química da vitamina K2 é representada como MK-n, onde 'n' indica o número de cadeias de isoprenoides, o que resulta em várias formas de MK, como por exemplo MK-4 e MK-7. A vitamina K2 é encontrada em alimentos fermentados [93].

Todos os tipos de vitamina K apresentam diferenças nas suas ações biológicas devido às variações na afinidade enzimática e na distribuição nos tecidos. A vitamina K1 é principalmente armazenada no fígado, onde desempenha um papel crucial na síntese de proteínas envolvidas na coagulação sanguínea. Por outro lado, a vitamina K2 está amplamente distribuída por todo o corpo humano. Especificamente, o papel da vitamina K2 na manutenção da integridade óssea tem gerado um interesse crescente na biologia óssea e no tratamento da osteopenia e osteoporose [93].

A vitamina K2 é um composto solúvel em gordura que é amplamente reconhecido por sua segurança e eficácia na gestão da perda óssea. A vitamina K2 ajuda a regular a

função da osteocalcina, a principal proteína óssea não colagenosa, o que contribui para melhorar a qualidade óssea. Particularmente, a vitamina K2 aumenta a gama-carboxilação da osteocalcina de maneira mais eficaz do que outros tipos de vitamina K (como K1 e K3). A osteocalcina gama-carboxilada é a forma ativa da osteocalcina, e desempenha um papel crucial na ligação do cálcio à hidroxiapatita óssea. A vitamina K2 também está envolvida na modulação do RANKL, que é a principal via de regulação da atividade osteoclástica. A vitamina K2 inibe o RANKL e reduz a osteoclastogénese. Outras evidências sugerem que a vitamina K2 promove a osteoblastogénese através do recetor de esteroides e xenobióticos, um recetor nuclear presente nos osteoblastos, que estimula a acumulação de colágeno [94,95].

Uma baixa ingestão de vitamina K está geralmente associada à fragilidade esquelética. Um estudo prospectivo revelou que a ingestão reduzida de vitamina K (<109 mcg/dia) pode aumentar o risco de fraturas no quadril em mulheres com idades entre 38 e 63 anos. A Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA) recomendou que a ingestão adequada de vitamina K, na forma de vitamina K1, que é a principal forma presente nos alimentos, deveria ser cerca de 70 mcg/dia para todos os adultos, incluindo mulheres grávidas e lactantes. As dosagens utilizadas em estudos clínicos sobre saúde óssea geralmente variam entre 45 mg/dia de vitamina K2, nas formas MK-4 ou MK-7. Atualmente, a vitamina K2 também está disponível em diferentes combinações com vitamina D3 e cálcio, com uma dosagem comum de 45 mcg [94,95].

A suplementação com vitamina K2, além de vitamina D e cálcio, é eficaz na melhoria da qualidade óssea e ajuda a aumentar a densidade mineral óssea na região lombar da coluna vertebral, em comparação com a combinação padrão de cálcio e vitamina D isoladamente.

OUTROS SUPLEMENTOS

Existem outros nutrientes que contribuem também para o tratamento e prevenção da osteoporose como por exemplo, o boro, o fósforo e o silício.

O boro é um oligoelemento essencial que exerce um papel crucial em diversas funções biológicas, incluindo o metabolismo do cálcio, o crescimento e a manutenção do

tecido ósseo, além de auxiliar na metabolização de minerais essenciais para a saúde óssea [96].

O mineral ósseo é composto por fosfato de cálcio, e o fósforo é tão importante como o cálcio para o crescimento e a manutenção da saúde óssea. Esses dois elementos atuam em conjunto na formação e mineralização dos ossos [97].

O silício desempenha um papel no desenvolvimento ósseo e de cartilagem. Contribui para a mineralização óssea e síntese de colágeno, que é essencial para a estrutura óssea, ajudando a manter a integridade e a força dos ossos [98].

CONCLUSÃO

A suplementação é um recurso valioso na gestão da osteoporose, especialmente quando combinada com uma dieta equilibrada e um estilo de vida saudável. A escolha e a utilização adequadas dos suplementos podem melhorar a densidade óssea, reduzir o risco de fraturas e contribuir para a saúde geral dos ossos. Consultar profissionais de saúde e personalizar a abordagem de suplementação são passos cruciais para obter os melhores resultados no tratamento e prevenção da osteoporose.

Conclusão global

O estágio curricular foi uma experiência enriquecedora que ampliou a minha compreensão sobre o papel do farmacêutico em diferentes contextos de cuidados de saúde e permitiu-me aplicar o conhecimento teórico adquirido durante o curso e desenvolver competências práticas essenciais.

Na farmácia comunitária, tive a oportunidade de interagir diretamente com os utentes, o que me fez compreender a relevância da orientação e do aconselhamento farmacêutico na promoção da saúde e na prevenção de doenças.

Na farmácia hospitalar, o farmacêutico exerce um papel importante na resolução de problemas associados à medicação. Além disso, é responsável pela validação das prescrições, assegurando a medicação e a sua correta utilização, embora não tenha tanto contacto com os utentes.

Em síntese, o estágio foi essencial para a minha formação, proporcionando-me as competências e os conhecimentos necessários para lidar com os desafios da prática farmacêutica.

Bibliografia

[1] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Relatório público de avaliação pylera (subcitrato de bismuto potássico + metronidazol + tetraciclina), 2022. [Online]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Pylera/9f3a2286-1f02-792c-7070-6e2581cd529b (acedido em 20/05/2024)

[2] Yang JC, Lu CW, Lin CJ. Treatment of Helicobacter pylori infection: current status and future concepts. World J Gastroenterol. 2014 May 14;20(18):5283-93. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017043/

[3] Lopo I, Libânio D, Pita I, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P. Helicobacter pylori antibiotic resistance in Portugal: Systematic review and meta-analysis. Helicobacter. 2018 Aug;23(4):e12493. https://doi.org/10.1111/hel.12493

[4] Tursi A, Franceschi M, Allegretta L, Savarino E, De Bastiani R, Elisei W, Baldassarre G, Ferronato A, Scida S, Miraglia C, Penna A, Licci C, Rizzo GL, Pranzo G, Cassieri C, Brandimarte G, Picchio M, Di Mario F. Effectiveness and Safety of Pylera® in Patients Infected by Helicobacter Pylori: A Multicenter, Retrospective, Real Life Study. Dig Dis. 2018;36(4):264-268. https://doi.org/10.1159/000487391

[5] Goderska K, Agudo Pena S, Alarcon T. Helicobacter pylori treatment: Antibiotics or probiotics. Applied Microbiology and Biotechnology. 2018 Oct 26;102(1):1–7. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5748437/

[6] Bai X, Zhu M, He Y, Wang T, Tian D, Shu J. The impacts of probiotics in eradication therapy of Helicobacter pylori. Archives of Microbiology. 2022 Nov 7;204(12). [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9640438/

[7] 8.Westerberg DP, Voyack MJ. Onychomycosis: Current trends in diagnosis and treatment. American Family Physician. 2013 Dec 1;88(11):762–70. [Online] Disponível em: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2013/1201/p762.html

[8] Gupta AK, Stec N, Summerbell RC, Shear NH, Piguet V, Tosti A, et al. Onychomycosis: a review. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020 Apr 1;34(9). https://doi.org/10.1111/jdv.16394

[9] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia (EF) Amorolfina [Online]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Protocolo+de+Dispensa+Exclusiva+em+Farm%C3%A1cia+%28EF%29+Amorolfina/0d9ef3f0-7eb0-4e53-9bf8-d54f22528362?version=1.0 (acedido em 20/06/2024)

[10] INFARMED, I.P. Resumo das Características do Medicamento. Mycoster (2023)

[11] Ordem dos Farmacêuticos. (08 Oct 2019). Onicomicose. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_publicacao_onicomicose_final_11078442995d9c62bb617db.pdf (acedido em 15/06/2024)

[12] Advancis® Fungimax - Life Ingredients - Advancis Pharma [Online]. Advancis. 2023. Disponível em: https://www.advancispharma.com/en/specific-care/fungimax/ (acedido em 22/06/2024)

[13] World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025 third edition. 2019 [Online]. Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/330221/9789240000032-eng.pdf?sequence=1

[14] Peletidi A, Nabhani-Gebara S, Kayyali R. Smoking Cessation Support Services at Community Pharmacies in the UK: A Systematic Review. Hellenic Journal of Cardiology. 2016 Jan;57(1):7–15. [Online] Disponível em: https://www.hellenicjcardiol.org/archive/full_text/2016/1/2016_1_7.pdf

[15] World Health Organization. Tobacco: health benefits of smoking cessation. 2020 Disponível em: https://www.who.int/news-room/q-a-detail/health-benefits-of-smoking-cessation

[16] Direção-Geral da Saúde. Guias da saúde: deixar de fumar. 2021 Disponível em: https://www.sns24.gov.pt/guia/deixar-de-fumar/ (acedido em 26/06/2024)

[17] Olenik A, Mospan CM. Smoking cessation: Identifying readiness to quit and designing a plan. JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants. 2017;30(7):13–9. [Online] Disponível em: https://journals.lww.com/jaapa/fulltext/2017/07000/smoking_cessation__identifying_readiness_to_quit.4.aspx

[18] Lakstygal AM, Kolesnikova TO, Khatsko SL, Zabegalov KN, Volgin AD, Demin KA, et al. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Atropine, Scopolamine, and Other Anticholinergic Deliriant Hallucinogens. ACS Chemical Neuroscience. 2018 Dec 19;10(5):2144–59. https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00615

[19] McLendon K, Preuss CV. Atropine. National Library of Medicine. StatPearls Publishing; 2023. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470551/

[20] Drugbank. Atropine. Go.drugbank.com. 2022. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB00572 (acedido em 20/07/2024)

[21] Doyle DJ, Mark PWS. Reflex bradycardia during surgery. Canadian Journal of Anaesthesia. 1990 Mar;37(2):219–22. https://doi.org/10.1007/BF03005473

[22] DrugBank. Neostigmine. Go.drugbank.com. 2007. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB01400 (acedido em 21/07/2024)

[23] Neely GA, Kohli A. Neostigmine. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2019. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470596/

[24] Chabicovsky M, Winkler S, Soeberdt M, Kilic A, Masur C, Abels C. Pharmacology, toxicology and clinical safety of glycopyrrolate. Toxicology and Applied Pharmacology. 2019 May 1;370:154-169. https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.03.016

[25] DrugBank. Glycopyrronium. Go.drugbank.com. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB00986 (acedido em 25/07/2024)

[26] Gallanosa A, Quick J. Glycopyrrolate. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2019. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526035/

[27] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Autorização de Utilização Excecional (AUE) [Online] Disponível em:

https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/autorizacao_de_utilizacao_especial (acedido em 25/07/2024)

[28] Horowitz AJ, Smith T, Frey D. Sympathomimetics. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546597/

[29] Dalal R, Grujic D. Epinephrine. National Library of Medicine. StatPearls Publishing; 2023. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482160/

[30] DrugBank. Epinephrine. Drugbank Online. 2022. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB00668 (acedido em 25/07/2024)

[31] Baratelli C, Zichi C, Di Maio M, Brizzi MP, Sonetto C, Scagliotti GV, Tampellini M. A systematic review of the safety profile of the different combinations of fluoropyrimidines and oxaliplatin in the treatment of colorectal cancer patients. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2018 Feb;122:21-29. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.12.010

[32] Lawler M, Johnston B, Van Schaeybroeck S, Salto-Tellez M, Wilson R, Dunlop M, et al. 74 - Colorectal Cancer. Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB, Doroshow JH, Tepper JE, editors. ScienceDirect. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 1219-1280.e15. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47674-4.00074-8

[33] Liga Portuguesa Contra o Cancro. Cancro do Cólon e do Recto. www.ligacontracancro.pt. [Online]. Disponível em: https://www.ligacontracancro.pt/cancro-do-colon-e-do-recto/ (acedido em 01/08/2024)

[34] National Cancer Institute. CAPOX. www.cancer.gov. 2012. [Online] Disponível em: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/capox (acedido em 01/08/2024)

[35] Cancer Research UK. Oxaliplatin and capecitabine (XELOX). www.cancerresearchuk.org. 2021 [Online] Disponível em: https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/drugs/oxaliplatin-capecitabine (acedido em 01/08/2024)

[36] Drugbank. Capecitabine. Go.drugbank.com. [Online] Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB01101 (acedido em 02/08/2024)

[37] European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento (Anexo I). Capecitabina. Países Baixos: EMA [Online]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200703148242/anx_148242_pt.pdf

[38] Drugbank. Oxaliplatin. Go.drugbank.com. [Online] Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB00526 (acedido em 05/08/2024)

[39] Drugs. Oxaliplatin: Uses, Dosage, Side Effects, Warnings. Drugs.com. [Online] Disponível em: https://www.drugs.com/oxaliplatin.html (acedido em 06/08/2024)

[40] European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento (Anexo I). Akynzeo. Irlanda: EMA [Online]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150527131870/anx_131870_pt.pdf

[41] Natale JJ, Spinelli T, Calcagnile S, Lanzarotti C, Rossi G, Cox D, Kashef K. Drug–drug interaction profile of components of a fixed combination of netupitant and palonosetron: Review of clinical data. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2015 May 20;22(3):485–95. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4843089/

[42] Capecitabina e oxaliplatina (CAPOX) para os tumores das vias biliares. [Online] Disponível em: https://eurocholangionet.eu/wp-content/uploads/2022/02/CAPOX_-PT.pdf (acedido em 07/08/2024)

[43] Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. Pain Physician. 2008 Mar 1;11(2 Suppl):S133-153. [Online] Disponível em: https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=OTg3&journal=42

[44] Kiyatkin EA. Respiratory depression and brain hypoxia induced by opioid drugs: Morphine, oxycodone, heroin, and fentanyl. Neuropharmacology. 2019 Jun;151:219-226. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6500744/

[45] Akerele E, Olupona T. Drugs of Abuse. Psychiatr Clin North Am. 2017 Sep;40(3):501-517. https://doi.org/10.1016/j.psc.2017.05.006

[46] O'Malley GF, Rika O'Malley. Abstinência e intoxicação por opioides. Manuais MSD edição para profissionais. Manuais MSD; 2020. [Online] Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/t%C3%B3picos-especiais/drogas-il%C3%ADcitas-e-intoxicantes/abstin%C3%AAncia-e-intoxica%C3%A7%C3%A3o-por-opioides (acedido em 15/08/2024)

[47] Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use. Drug and Alcohol Dependence. 2012 Sep;125(1-2):8–18. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3454351/

[48] Maarten van Lemmen, Florian J, Li Z, Monique van Velzen, Eveline van Dorp, Marieke Niesters, et al. Opioid Overdose: Limitations in Naloxone Reversal of Respiratory Depression and Prevention of Cardiac Arrest. Anesthesiology. 2023 Jul 4;139(3). https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004622

[49] Krisanda TJ. Flumazenil: an antidote for benzodiazepine toxicity. American Family Physician. 1993 Mar 1;47(4):891–5. [Online] Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8438687/

[50] INFARMED, I.P. Resumo das Características do Medicamento. Flumazenilo. (2017)

[51] INFARMED, I.P. Circular Informativa n.º 045/CD/100.20.200 de 03/07/2024. Recomendações para gestão da disponibilidade dos medicamentos agonistas do recetor da GLP-1 [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/rss-noticias/-/asset_publisher/zQws9cSRmjar/content/id/10150390 (acedido em 20/08/2024)

[52] Brutsaert EF. Diabetes mellitus (DM). Manual MSD Versão Saúde para a Família. Manuais MSD; 2022. [Online] Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArbios-hormonais-e-metab%C3%B3licos/diabetes-mellitus-dm-e-dist%C3%BArbios-do-metabolismo-da-glicose-no-sangue/diabetes-mellitus-dm#Tipos-de-diabetes_v772819_pt

[53] Javeed N, Matveyenko AV. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Physiology. 2018 Mar 1;33(2):138–50. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5899235/

[54] Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. The Journal of Cardiovascular Nursing. 2002 Jan;16(2):17–23.

[55] Brown E, Cuthbertson DJ, Wilding JP. Newer GLP-1 receptor agonists and obesity-diabetes. Peptides. 2018 Feb;100:61-67. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.12.009

[56] Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. Nature reviews Endocrinology. 2012;8(12):728–42. https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.140

[57] Priyanka Majety, Alejandra F, Edem D, Hamdy O. Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes mellitus. Frontiers in Endocrinology. 2023 Mar 9;14. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10033948/

[58] glp-1_analogs [TUSOM | Pharmwiki]. tmedweb.tulane.edu. [Online] Disponível em: https://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/glp-1_analogs

[59] Adetunji O, Kalra S, Baruah M, Sahay R, Unnikrishnan A, Uppal S. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2016;20(2):254. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4792029/

[60] Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2015 Dec 29;18(4):317–32. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5064617/

[61] Agonistas dos recetores de GLP-1 no tratamento da diabetes - Hospital Cruz Vermelha. Hospital Cruz Vermelha. 2023 [Online] Disponível em: https://hospitalcruzvermelha.pt/agonistas-no-tratamento-da-diabetes/ (acedido em 24/08/2024)

[62] European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento (Anexo I). Victoza. Dinamarca: EMA [Online]. Disponível em:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180827142354/anx_142354_pt.pdf

[63] Lazzaroni E, Ben Nasr M, Loretelli C, Pastore I, Plebani L, Lunati ME, et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. Pharmacological Research. 2021 Sep 1;171:105782. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105782

[64] Jacobsen LV, Flint A, Olsen AK, Ingwersen SH. Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Clinical Pharmacokinetics. 2015 Nov 23;55(6):657–72. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4875959/

[65] Heimbürger SM, Brønden A, Johansen NJ, Dejgaard TF, Vilsbøll T, Knop FK. The efficacy and safety of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2019 Apr 1;20(5):501–10. https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1571040

[66] Adetunji O, Kalra S, Baruah M, Sahay R, Unnikrishnan A, Uppal S. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2016;20(2):254. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4792029/

[67] Yoo BK, Triller DM, Yoo DJ. Exenatide: a new option for the treatment of type 2 diabetes. The Annals of Pharmacotherapy [Internet]. 2006 Oct 1;40(10):1777–84. https://doi.org/10.1345/aph.1H060

[68] European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento (Anexo I). Bydureon. Suécia: EMA [Online]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/bydureon-epar-product-information_pt.pdf

[69] INFARMED, I.P. Circular Informativa n.º 064/CD/100.20.200 de 23/08/2024. Bydureon, exenatido, suspensão injetável de libertação prolongada - cessação de comercialização [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/10244759 (acedido em 28/08/2024)

[70] LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Dulaglutide. 2019 Apr 10.

[71] Scott LJ. Dulaglutide: A Review in Type 2 Diabetes. Drugs. 2020 Jan 30;80(2):197–208. https://doi.org/10.1007/s40265-020-01260-9

[72] European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento (Anexo I). Trulicity. Países Baixos: EMA [Online]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_pt.pdf

[73] Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. Frontiers in Endocrinology. 2021 Jul 7;12. [Online]. Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.645563/full

[74] Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Semaglutide for the treatment of obesity. Trends in Cardiovascular Medicine. 2021 Dec;33(3). [Online]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9209591/

[75] Goldenberg RM, Steen O. Semaglutide: Review and Place in Therapy for Adults With Type 2 Diabetes. Canadian Journal of Diabetes. 2019 Mar;43(2):136–45. [Online]. Disponível em: https://www.canadianjournalofdiabetes.com/article/S1499-2671(18)30109-6/fulltext

[76] European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento (Anexo I). Ozempic. Dinamarca: EMA [Online]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pt.pdf

[77] Meier JJ. Efficacy of Semaglutide in a Subcutaneous and an Oral Formulation. Frontiers in Endocrinology. 2021 Jun 25;12. [Online]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8269445/

[78] Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. Cell Metabolism. 2018 Apr;27(4):740–56.

[79] Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. Frontiers in Endocrinology. 2021 Aug 23;12. [Online]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8419463/

[80] Brown JP. Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Endocrinology and Metabolism. 2021 Jun 22;36(3). [Online]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8258325/

[81] Capozzi A, Scambia G, Lello S. Calcium, vitamin D, vitamin K2, and magnesium supplementation and skeletal health. Maturitas. 2020 Oct;140:55–63.

[82] Sarko J. Bone and mineral metabolism. Emergency Medicine Clinics of North America. 2005 Aug 1;23(3):703–21, viii. https://doi.org/10.1016/j.emc.2005.03.017

[83] International Osteoporosis Foundation. Bone Biology | International Osteoporosis Foundation. www.osteoporosis.foundation. 2022. [Online]. Disponível em: https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/about-osteoporosis/bone-biology

[84] Armas LAG, Recker RR. Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2012 Sep 1;41(3):475–86. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2012.04.006

[85] Pepe J, Colangelo L, Biamonte F, Sonato C, Danese VC, Cecchetti V, et al. Diagnosis and management of hypocalcemia. Endocrine. 2020 May 4;69.

[86] Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? Osteoporosis International. 2018 Apr 30;29(8):1697–711. [Online]. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-018-4520-y

[87] INFARMED, I.P. Resumo das Características do Medicamento. Colecalciferol. (2023)

[88] INFARMED, I.P. Resumo das Características do Medicamento. Calcifediol. (2023)

[89] Martini LA. Magnesium supplementation and bone turnover. Nutrition Reviews. 2009 Apr 27;57(7):227–9. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1999.tb06948.x

[90] Rondanelli M, Faliva MA, Tartara A, Gasparri C, Perna S, Infantino V, et al. An update on magnesium and bone health. BioMetals. 2021 May 6;34(4). [Online]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8313472/

[91] Groenendijk I, van Delft M, Versloot P, van Loon LJC, de Groot LCPGM. Impact of magnesium on bone health in older adults: A systematic review and meta-analysis. Bone [Internet]. 2022 Jan 1;154:116233. https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116233

[92] Sojka JE. Magnesium Supplementation and Osteoporosis. Nutrition Reviews. 2009 Apr 27;53(3):71–4. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1995.tb01505.x

[93] Capozzi A, Scambia G, Migliaccio S, Lello S. Role of vitamin K2 in bone metabolism: a point of view and a short reappraisal of the literature. Gynecological Endocrinology. 2019 Nov 12;36(4):285–8. https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1689554

[94] Fusaro M, Cianciolo G, Brandi ML, Ferrari S, Nickolas TL, Tripepi G, et al. Vitamin K and Osteoporosis. Nutrients. 2020 Dec 1;12(12):3625. [Online]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7760385/

[95] Tsugawa N, Shiraki M. Vitamin K Nutrition and Bone Health. Nutrients. 2020 Jun 27;12(7):1909. [Online]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7399911/

[96] Rondanelli M, Faliva MA, Peroni G, Infantino V, Gasparri C, Iannello G, Perna S, Riva A, Petrangolini G, Tartara A. Pivotal role of boron supplementation on bone health: A narrative review. J Trace Elem Med Biol. 2020 Dec;62:126577. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126577

[97] Heaney RP. Phosphorus Nutrition and the Treatment of Osteoporosis. Mayo Clinic Proceedings. 2004 Jan;79(1):91–7. https://doi.org/10.4065/79.1.91

[98] Pritchard A, Nielsen BD. Silicon Supplementation for Bone Health: An Umbrella Review Attempting to Translate from Animals to Humans. Nutrients. 2024 Jan 24;16(3):339–9. [Online]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10857027/

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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