U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Eduarda Catarina Tavares Lopes

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Eduarda Catarina Tavares Lopes

Farmácia Central de Rio Tinto
(3/2/2025-30/5/2025)

Hospital Trofa Saúde Alfena
(1/7/2025-29/8/2025)

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos Somoza
Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Maria João Moreira Lima
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Inês Cristina Ferreira Grácio Queirós das Mercês

Outubro de 2025

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 01 de outubro de 2025

Eduarda Catarina Tavares Lopes

Resumo

Este relatório descreve o Estágio Curricular realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas que abrangeu períodos de formação profissional tanto em Farmácia Comunitária quanto em Farmácia Hospitalar.

O estágio teve início na Farmácia Central de Rio Tinto com duração de quatro meses. As atividades foram maioritariamente focadas no ato farmacêutico com uma introdução à Farmácia Magistral, aconselhamento sobre técnica inalatória e uma intervenção na saúde geniturinária da mulher pós-menopáusica. Também incluiu atividades relacionadas com a logística do funcionamento diário de uma farmácia comunitária com componentes administrativas e de gestão de stocks.

A segunda parte do estágio decorreu nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Privado Trofa Saúde de Alfena com duração de dois meses. O foco incidiu na validação e dispensa diária em dose unitária da terapêutica medicamentosa com avaliação crítica de situações clínicos como a validação da prescrição de antibioterapia para uma gastroenterite aguda, uma investigação de alternativas terapêuticas em caso reação alérgica e a gestão de rutura de stock nacional de ampolas injetáveis de paracetamol.

Durante este período foram ainda desenvolvidos dois temas científicos. O primeiro estuda a eficácia do uso de determinados suplementos para alívio sintomático em casos de osteoartrite e artrite reumatoide. O segundo tema reflete a relação entre a resistência a insulina sistémica e a doença de Alzheimer.

Agradecimentos

Gostaria de expressar a minha gratidão a todos os que contribuíram de forma direta ou indireta para a realização deste trabalho. Agradeço a todo o pessoal da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, docente e não docente, pela disponibilidade, apoio e instrução ao longo do percurso de cinco anos de formação.

Agradeço ao meu orientador Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos pela sua avaliação experiente e conhecimento especializado, agradeço às minhas monitoras de estágio pelas instruções e correções construtivas e confiáveis. Estas contribuições foram essenciais para a etapa final da minha formação como farmacêutica e para a realização do presente relatório.

Agradeço também à equipa da Farmácia Central de Rio Tinto e a equipa do Hospital Trofa Saúde de Alfena pelo carisma e pela formação contínua.

Por fim, agradeço à minha família pelo apoio incondicional, aos amigos que compartilharam a motivação e as dificuldades ao longo do curso, ao meu namorado pelo incentivo constante e a todos por acreditarem na minha capacidade mesmo quando eu própria não acreditava.

Índice geral

Índice de Figuras vii
Índice de Tabelas vii
Índice de Anexos vii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos. viii
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária 1
1-Contextualização do estágio curricular 1
2-Cronograma e sua explicação 1
3-Exemplo de atividades desenvolvidas 3
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar 9
1-Contextualização do estágio curricular 9
2-Cronograma e sua explicação 9
3-Exemplo de atividades desenvolvidas 11
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento 17
Tema 1 – Suplementos orais como adjuvantes no controlo sintomático de doenças articulares 17
Introdução 17
Fisiopatologia da artrite reumatoide 18
Fisiopatologia da osteoartrite 21
Mecanismo de ação dos suplementos 23
Evidências Clínicas 26
Tema 2 – Resistência a insulina e doença de Alzheimer 29
Introdução 29
Fisiopatologia da doença de Alzheimer 29
Fisiopatologia da resistência a insulina 31
Influência da resistência a insulina na doença de Alzheimer 33
Mecanismo de ação neuroprotetor de fármacos antidiabéticos 35
Evidências Clínicas 37
Conclusão global 39
Bibliografia 40
Anexos 48

Índice de Figuras

Figura 1: Mecanismo celular da artrite reumatoide. 20
Figura 2: Fisiopatologia da osteoartrite (31). 22
Figura 3: Mecanismos da doença de Alzheimer e resistência a insulina no cérebro 34

Índice de Tabelas

Tabela 1: Cronograma do estágio curricular na Farmácia Central de Rio Tinto 1
Tabela 2: Cronograma do Estágio Curricular no Hospital Privado Trofa Saúde de Alfena 9
Tabela 3: Comparação de fatores de risco entre AR e OA (63) 18
Tabela 4: Resultados da avaliação das meta-análises do efeito neuroprotetor de fármacos antidiabéticos 37

Índice de Anexos

Anexo 1: Pedido de Autorização de Utilização Excecional 48
Anexo 2: Diapositivos da formação interna sobre suplementos articulares 51

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

AA: Ácido araquidónico

Aβ: β-amiloide

ACPA: Anticorpos anti-proteínas citrulinizadas

ADAMTS: *Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs* (Disintegrina e metaloprotease com repetições do tipo 1 de trombospondina 13)

AGE: *Advanced glycation end products* (produtos finais de glicação avançada)

AINE: Anti-inflamatório não-esteróide

APC: *Antigen presenting cells* (Células apresentadoras de antigénios)

AR: Artrite reumatoide

CCF: Centro de Conferência de Faturas

CNP: Código Nacional do Produto

CVV: Candidíase vulvovaginal

DAG: Diacilglicerol

DALY: Disability-Adjusted Life Year

DAMPs: *Damage-Associated Molecular Patterns* (Padrões Moleculares Associados ao Dano)

DHA: Ácido docosahexanóico

DIDDU: Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

DPI: *Dry poder inhaler* (Inaladores de pó seco)

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crónica

Drp1: *Dynamin-related protein 1*

EPA: Ácido eicopentaenóico

FCRT: Farmácia Central de Rio Tinto

FGF: *Fibroblast growth factor* (Fator de crescimento de fibroblastos)

FLS: *Fibroblast-like synoviocytes* (Sinoviócitos similares a fibroblastos)

GAG: Glicosaminoglicanos

GLP-1: *Glucagon-like peptide 1*

HIF: *Hypoxia induceable factor* (Fator induzido pela hipoxia)

HPAV: Hospital Privado Trofa Saúde de Alfena

IDE: *Insulin degrading enzyme* (enzima degradadora de insulina)

IL: Interleucina

MEC: Matriz extracelular

MHC II: *Major histocompatibility complex II*(Complexo principal de histocompatibilidade de classe II)

MMP: Metaloproteinase

MNSRM: Medicamento não sujeito a receita médica

MSRM: Medicamento sujeito a receita médica

OA: Osteoartrite

PAD: *Protein Arginine Desaminase*

PEG: Polietilineoglicol

pMDI: *Pressurized Metered Dose Inhaler* (inalador pressurizado de dose calibrada)

PVF: Preço de venda à farmácia

PVP: Preço de venda ao público

ROS: *Reactive oxygen species* (Espécies reativas de oxigénio)

SAMS: Serviço de Assistência Médico-Social

SFH: Serviços farmacêuticos hospitalares

SGTL-2: Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibitors (Inibidores do cotransportador de sódio e glucose)

SMI: *Soft Mist Inhaler* (inalador de névoa suave)

SNC: Sistema Nervoso Central

SNS: Serviço Nacional de Saúde

T2DM: *Type 2 diabetes mellitus* (Diabetes de mellitus tipo 2)

TLR: *Toll-like receptors* (Receptores do tipo Toll)

TNF: *Tumor necrosis factor* (Fator de necrose tumoral)

VDR: *Vitamin D receptor* (recetor de vitamina D)

VEGF: *Vascular endothelial growth factor* (Fator de crescimento vascular endotelial)

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular teve início na Farmácia Central de Rio Tinto (FCRT) no dia 3 de fevereiro 2025 e terminou a 30 de maio de 2025. A farmácia localiza-se na rua da Lourinha na freguesia de Rio Tinto, sendo o seu horário de funcionamento das 9h às 22h de segunda a sexta e das 9h às 21h aos sábados, domingos e feriados. É uma farmácia muito antiga situada em uma zona habitacional, próxima de duas escolas e de negócios locais o que permite uma relação de confiança e tradição com os seus utentes habituais.

Oferece diversos serviços como entrega ao domicílio, preparação de medicamentos manipulados, aplicação de injetáveis, aferição da pressão arterial, medição de parâmetros bioquímicos como colesterol total e glicémia. Os recursos humanos incluem quatro farmacêuticos, três técnicas de farmácia e uma técnica auxiliar de farmácia.

A FCRT faz parte do grupo AllPharma que conta com a Farmácia de Chão Verde, a Farmácia de Baguim do Monte e uma loja online A Tua Farmácia.

2-Cronograma e sua explicação

Durante o estágio curricular na FCRT realizei uma série de atividades enumeradas na tabela 1 de acordo com os meses.

Tabela 1: Cronograma do estágio curricular na Farmácia Central de Rio Tinto

Atividade	Fevereiro	Março	Abril	Maio
Receção de encomendas	X		X	X
Verificação de prazos de validade	X			
Aferição de pressão arterial	X	X	X	X
Medição de parâmetros bioquímicos		X	X	X

Atendimento ao balcão supervisionado	X			
Atendimento ao balcão autónomo	X	X	X	X
Transferências de stock	X			
Faturação de receitas manuais e com comparticipação especial		X		
Armazenamento de produtos	X	X	X	X

A receção de encomendas é uma das atividades mais importantes no *back office* de uma farmácia. Os produtos chegam em caixas seladas e a primeira parte do procedimento é abri-las e organizá-las por ordem e retirar os medicamentos que precisam ser armazenados no frio (2-8ºC). No início do estágio tive a oportunidade de acompanhar essa atividade, com confirmação de produtos e das suas datas de validade, confirmação de que as caixas estavam isentas de preço de venda ao público (PVP), confirmação de preço de venda à farmácia (PVF) e cálculo de PVP para produtos de venda livre como medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), cosméticos e alguns dispositivos médicos.

O armazenamento dos produtos é feito de acordo com a categoria, se for de venda livre, podem estar tanto no *front office* quanto no *back office* enquanto medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) só podem estar no *back office*. De forma geral, a organização da farmácia é feita por ordem alfabética seguindo o princípio *First Expired First Out.*

Por fazer parte de um grupo de farmácias, a troca de produtos entre elas é frequente. A transferência de stocks era feita informaticamente entre remetente e destinatário para validação e arquivação.

No caso de produtos recebidos com pouca validade ou já em stock a expirar, embalagens danificadas, ou erros do armazenista ou da farmácia tínhamos de efetuar a devolução do produto. Para o fazer, emitia-se uma nota de devolução com o código de produto (CNP), o número da encomenda que o trouxe e a justificativa para a devolução –

é sujeita a aprovação e requer reconhecimento de ambas as partes nos documentos emitidos para a farmácia e para o fornecedor. As notas de devolução são mais tarde regularizadas no próprio sistema informático para as efetivar.

Durante as primeiras semanas do estágio realizei atendimentos assistidos com o intuito de me habituar ao sistema informático utilizado na farmácia (*Winphar*).

A faturação de receitas em farmácia consiste no envio do receituário recebido ao longo mês para a restituição do valor das comparticipações para a farmácia. Contém a informação sobre os medicamentos dispensados e é encaminhado para o Centro de Conferência de Faturas (CCF) do Sistema Nacional de Saúde (SNS). A validação da faturação mensal da farmácia envolve a verificação dos requisitos das receitas manuais, o registo de PVP, o valor da comparticipação e o valor pago pelo utente. As receitas eletrónicas são validadas no ato da dispensa necessitando apenas de envio posterior. Para além do SNS existem outras entidades que comparticipam medicamentos e que também requerem envio de receitas validadas como, por exemplo, o Serviço de Assistência Médico-Social (SAMS) que é uma entidade privada. Ao contrário das outras, esta tarefa foi acompanhada maioritariamente de forma observacional.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Manipulado de vaselina enxofrada

No âmbito do estágio curricular na FCRT tive a oportunidade de elaborar um medicamento manipulado, uma Fórmula Magistral de vaselina enxofrada a 2%, sob orientação do Dr. António Paraíso, responsável do laboratório.

A vaselina enxofrada é utilizada para o tratamento de escabiose, que é uma infeção parasitária causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*. O principal sintoma desta patologia é o prurido intenso especialmente na zona dos joelhos, nádegas, cotovelos, axilas, pulsos, na região púbica e na cintura. Pode causar erupções cutâneas hiperqueratóticas, pápulas e orifícios visíveis resultantes da escavação do parasita para depositar seus ovos (1). Normalmente o tratamento é feito com medicamentos tópicos como permetrina, benzoato de benzilo, crotamiton e vaselina enxofrada (2).

As concentrações de enxofre podem variar de 2-10%. Normalmente para crianças e adultos usa-se concentrações de 5-10% e para crianças mais jovens (já foi reportado o uso em bebés com menos de 2 meses de idade), mulheres grávidas ou a amamentar é usual

baixar a concentração para 3-6%. É aplicado uma vez por dia – e deve ser mantido na pele por 24 horas – durante 3 a 7 dias consecutivos (2,3). Pelo seu mau cheiro e coloração amarela forte a adesão a terapêutica mostra-se problemática, embora seja muito usado em situações de escassez de recursos. Já existem tratamentos com maior eficácia comprovada – nomeadamente a permetrina. Contudo, por ter uma ação queratolítica, por ter baixo risco de resistências e baixo custo constitui uma forma de tratamento adequada para primeira linha (4).

O enxofre atua topicamente como escabicida, sendo ao nível da pele convertido em sulfureto de hidrogénio, ácido politiónico e pentatião que são tóxicos para o parasita (5,6). É de baixa toxicidade sistémica quando usado externamente, mas pode causar irritação cutânea no local de aplicação (7).

O excipiente vaselina branca é usado por ter boa compatibilidade com o enxofre e por ser um excipiente lipofílico, inerte, que facilita a dispersão homogénea do pó, por dissolução geométrica. Para além disto a vaselina forma uma barreira oclusiva que permite prolongar o tempo de ação local do enxofre (7).

Atividade 2: Instruções ao balcão para assegurar técnica inalatória correta

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e a asma são as condições mais comuns que usam inaladores para tratamento (8). Por conta da dispensa frequente deste tipo de medicamentos e graças aos recursos disponíveis na FCRT – seleção de dispositivos com placebo – decidi elaborar um projeto de formação para garantir a administração correta destes dispositivos pelos utentes.

A atividade foi realizada durante mês de abril no ato da dispensa do inalador, questionava o utente se conhecia a técnica inalatória correta para o dispositivo que levava. Pedia para explicar ou demonstrar como o fazia e no caso de dúvidas ou erros, ajudava o utente a corrigi-los com recurso aos folhetos informativos.

Relativamente aos dispositivos, os inaladores mais comuns são os inaladores pressurizados de dose calibrada (pMDI), estes libertam uma dose fixa de fármaco em suspensão através de uma válvula a partir de um contentor pressurizado cilíndrico. Existem os tradicionais e os de nova geração com visor de doses e propelentes com menor impacto ambiental (9).

Os inaladores de pó seco (DPI) são divididos em dois tipos, unidose e multidose e a sua técnica inalatória varia de acordo com o tipo. Estes inaladores são acionados por

respiração o que confere uma vantagem em relação aos pMDI (8). O dispositivo em unidose carrega o fármaco em cápsulas que são perfuradas antes da inalação e permitem a sua visualização para confirmação que todo o conteúdo foi inalado. Exemplos deste tipo dispositivos são Breezhaler®, Aerolizer® e HandiHaler®. Os dispositivos multidose podem ser pré-dosificadores como por exemplo Diskus®, Ellipta® ou em depósitos, como é mais comum, no caso do Turbohaler® e Novolizer®, Easyhaler® (9,10).

Os inaladores de névoa suave (SMI) trazem a solução dentro de um cartucho em partículas menores do que os anteriores permitindo uma inalação mais confortável, porém mais lenta o que tem capacidade de gerar erros de administração. Atualmente em Portugal apenas o Respimat® é comercializado (8,9).

Não tive a oportunidade de ensinar o uso correto das câmaras expansoras, mas vale ressaltar que a técnica é igual a dos pMDI mas no caso das câmaras que trazem máscara é importante fazer o ajuste correto desta na face.

No total, 21 doentes foram ensinados a técnica inalatória correta, mas apenas treze tiveram disponibilidade para realizar a demonstração para depois serem instruídos. Dos treze utentes que voltaram, cinco levaram pDMI de nova geração, dois pMDI tradicionais, um DPI Ellipta®, dois DPI Breezehaler®, dois DPI Turbohaler® e um SMI Respimat®.

Os erros comuns a quase todos os inaladores foram: não aguardar tempo suficiente com o inalador posicionado após libertação da dose, má preparação do inalador, não expirar completamente o ar antes de executar técnica inalatória, não prender a respiração após uso do inalador. Contudo, cada inalador apresenta os desafios específicos e cabe ao farmacêutico orientar para garantir eficácia e adesão à terapêutica.

Os erros mais comuns observados nos pMDI foram a falta de expiração completa antes de executar a inalação, não agitar o inalador, não inspirar lentamente e não manter o inalador na boca durante o tempo recomendando. Alguns erros sobrepunham-se a ambos, fiz as recomendações necessárias para ajustar a técnica e destaquei a presença do folheto informativo como material de consulta para dúvidas futuras.

Para os DPI os erros dependiam do tipo de sistema. Na demonstração do inalador Ellipta® foi observado que o utente não completou o movimento de abertura da tampa até o final e essa falha impede a perfuração do reservatório do fármaco para inalação, após correção da técnica o utente afirmou conhecer o procedimento, mas que não o realizou para evitar desperdício de medicamento.

Na demonstração do DPI Breezhaler®, como foi observado também para outros inaladores, um dos utentes não prendeu a respiração durante o tempo necessário.

Para o DPI Turbohaler® novamente os utentes não prenderam a respiração ao fim na inalação. Um dos utentes não rodou a base como é necessário para o primeiro uso – duas vezes em ambos sentidos – apenas rodou uma vez para cada lado. Quando questionado disse que não sabia que a primeira vez era diferente das outras.

Os erros observados para o SMI Respimat® foram agitação prévia do dispositivo e inspiração demasiado rápida do fármaco. Este dispositivo, ao contrário da maioria dos outros, requer uma inspiração lenta porque o dispositivo já gera uma névoa dispersante e a distribuição do fármaco não depende da inalação rápida como os pDMIs e os DPIs, ao inalar rapidamente aumenta-se a deposição do fármaco nas vias aéreas superiores diminuindo a eficácia terapêutica. Ao receber a informação que não é preciso agitar o Respimat® por ser uma solução aquosa estável e não uma suspensão o utente referiu que havia trocado de inalador recentemente e o anterior precisava de ser agitado e que iria ajustar a técnica.

Destaco que esta atividade foi apenas referente a técnica inalatória e não às condições de armazenamento ou cuidados de higiene a ter com os inaladores que também consistem erros comuns de uso de dispositivos de inalação (8,9,11).

Atividade 3: Substituição de antifúngicos vaginais por lubrificantes para mulheres pós-menopáusicas

A prevalência de candidíase vulvovaginal em mulheres pós-menopáusicas é de apenas 3-6% (12,13). Contudo, a procura de cremes vaginais antifúngicos por esta população é relativamente comum porque com o avanço da idade verifica-se uma alteração da fisiologia local que pode levar ao surgimento de sintomas semelhantes a candidíase. O objetivo desta atividade foi garantir que as mulheres estivessem a fazer uma compra informada.

A dificuldade em identificar corretamente sintomas de candidíase vulvovaginal (CVV) e sintomas da menopausa está na sua semelhança – prurido, ressecamento, disúria externa, sensibilidade, dispareunia e leucorreia (14,15). Porém, alguns fatores clínicos e fisiológicos podem ajudar a diferenciar estas situações e, assim, adequar o tratamento usado para melhorar a qualidade de vida dessas mulheres.

O microambiente vaginal após a menopausa sofre algumas alterações, nomeadamente a nível de estrogénio que é um grande facilitador da colonização local por *Candida albicans*. Uma das funções desta hormona é estimular a produção de glicogénio – substrato metabólico da *C. albicans* – pelas células do epitélio vaginal. Para além disto, com a diminuição de estrogénio há uma alteração no pH vaginal que tende a ficar mais básico, o que ao contraria as condições ideais para a proliferação fúngica (15).

O estrogénio tem um papel fundamental na lubrificação e elasticidade vaginal. A presença dessa hormona garante a vascularização e a espessura das paredes vaginais. Com a sua diminuição há menos maturação das células epiteliais da mucosa vaginal, diminuindo a produção de muco. Esta hormona também assegura a produção de colagénio e elastina no tecido conjuntivo sob o epitélio vaginal garantindo a estrutura e a elasticidade local. Isto se verifica no músculo liso da uretra e da bexiga que perdem tónus causando diversos sintomas urinários. O resultado destes fatores causados pela depleção de estrogénio é a chamada síndrome geniturinária da menopausa (16,17).

Embora a progressão da síndrome geniturinária da menopausa reduza a probabilidade de adquirir essas infeções em 7% a cada ano (12), existem alguns fatores de risco que devem ser levados em consideração. Mulheres com diabetes não controlada ou sob terapêutica com inibidores do cotransportador de sódio e glucose (SGLT-2) como dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina têm maior probabilidade de ter infeções fúngicas por conta da glicosúria provocada tanto pela doença quanto pelo tratamento descrito. O aumento da disponibilidade do substrato metabólico na região vaginal favorece o crescimento da *C. albicans*. Outro fator de risco comum a mulheres pré e pós-menopáusicas é a terapêutica com antibióticos por causar desequilíbrio da microbiota comensal locais (e sistémica). Terapêutica prolongada com glucocorticoides também constitui um fator de risco por conta do aumento dos níveis sanguíneos de glucose e resistência a insulina. Para além de que, por definição, os glucocorticoides diminuem a resposta imune – aumentando a suscetibilidade a patógenos (15,18).

A terapêutica e substituição hormonal restaura o microambiente vaginal a um estado pré-menopausa, sendo que nestes casos é preciso uma avaliação mais detalhada dos sintomas descritos anteriormente porque o risco de candidíase volta a assumir valores mais altos de 48,5% (13).

Durante o atendimento ao balcão, após pedido de antifúngico de uso vaginal, fiz algumas questões às utentes: se fazia reposição hormonal tópica ou oral; se era diabética e se sim quais medicamentos que tomava; se recentemente fez terapia com antibióticos ou glucocorticoides. Em alguns casos as utentes não sabiam responder e, se disponível, eu consultava o histórico de compra na farmácia.

A seguir discutíamos os sintomas, sendo que destes os mais frequentes foram sensação de ressecamento, prurido e disúria externa. Após explicação dos quadros acima descritos a maioria das mulheres estava disposta a testar um lubrificante para aumentar o conforto. Dentre as opções de rotina disponíveis tínhamos bálsamos ou óleos de lavagem, cremes hidratantes vulvares, óvulos, géis hidratantes vaginais em uni e multidoses que eram escolhidos de acordo com a preferência da utente.

Sendo clientes habituais da farmácia, pude, em encontros seguintes, obter *feedback* sobre o tratamento acordado ao balcão e pude comprovar se as utentes, de facto, beneficiaram do aconselhamento. As mulheres que não sentiram melhoria foram aconselhadas a consultar o seu médico.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

A segunda parte do meu estágio curricular foi realizada no Hospital Privado Trofa Saúde de Alfena (HPAV) durante os meses de julho e agosto. O hospital faz parte do Grupo Trofa Saúde e serve a população de Alfena no concelho de Valongo. Oferece diversos serviços divididos nos departamentos de Análises Clínicas, Consulta Externa Programada, Internamento, Imagiologia, Urgência, Bloco Operatório e Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH).

Os SFH tratam da validação de prescrições, preparação de dose unitária individual, gestão de stocks, condições de armazenamento, distribuição e aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos. Os SFH do HPAV são compostos por uma farmacêutica e uma auxiliar de ação médica. O horário de funcionamento é das 9h às 18h de segunda a sexta.

O sistema informático utilizado é o Thom (Total Hospital Management) que permite acesso ao histórico dos doentes, consulta de exames e procedimentos realizados, medicamentos fornecidos pela farmácia ou pelo internamento, permite transferências de stock entre serviços e entre hospitais do grupo.

2-Cronograma e sua explicação

Durante o período que passei nos SFH do HPAV realizei uma série de atividades enumeradas na tabela 2 de acordo com as semanas.

Tabela 2: Cronograma do Estágio Curricular no Hospital Privado Trofa Saúde de Alfena

Atividade	1	2	3	4	5	6	7	8
Preparação de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária	X	X	X	X	X	X	X	X
Gestão de stocks	X	X	X	X	X	X	X	X
Preparação de pedidos dos serviços	X	X	X	X	X	X	X	X

Preenchimento dos anexos de produtos controlados			X					
Registo de fracionamento de comprimidos			X					
Validação de prescrições				X	X			
Alterações na dose unitária				X	X	X	X	X
Dispensa de medicamentos oncológicos		X					X	X

A preparação da Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) baseia-se na separação de medicamentos para 24h de tratamento por pessoa em gavetas individuais. Todos os dias (às 15h) as malas são transportadas para o serviço de Internamento onde a equipa de Enfermagem administra os medicamentos. A dose unitária engloba a medicação prescrita pelo médico durante o internamento e a medicação habitual do doente. Aquando da recolha das malas de volta para a farmácia verifica-se quais medicamentos da DIDDU do dia anterior foram devolvidos.

Normalmente, as alterações à DIDDU são realizadas de manhã e à tarde. Consistem na remoção ou adição de medicamentos às gavetas já preparadas ou a inserção de novas gavetas (novo internamento) ou retirada de gavetas (alta médica). Tanto a preparação da DIDDU quanto as alterações dependem da validação das prescrições médicas que vão chegando ao longo do dia.

A validação das prescrições é feita pela farmacêutica para preparação posterior de forma a garantir doses seguras e eficazes para todos os medicamentos, interações graves reduzidas ao mínimo, e no caso de medicamentos em rutura ou que não façam parte do formulário, substituições com eficácia semelhante.

Os medicamentos disponíveis na farmácia fazem parte de um formulário comum ao grupo. Em alguns casos, doses específicas de medicamentos podem não estar disponíveis em stock, quando isso acontece recorre-se ao fracionamento de comprimidos. Após retirados do blister os comprimidos recebem uma validade de 6 meses. Aponta-se o lote e a nova validade, a dose original do comprimido e a "nova" dose numa etiqueta para registo garantindo a rastreabilidade e segurança.

Os outros serviços do hospital também têm stock próprio de produtos distribuídos pela farmácia através dos pedidos, sendo estes efetuados por cada serviço em dias específicos da semana. Os pedidos de produtos, que são essencialmente transferências de stock, foram realizados de forma autónoma a partir da terceira semana.

A gestão de stocks depende das atividades anteriormente descritas contabilizando pedidos de serviços, retorno de medicamentos das DIDDUs, transferências entre hospitais e eventualmente quebras de stock por validade expirada. Todo este processo requer uma gestão dinâmica feita continuamente.

A dispensa de medicamentos oncológicos consistia na sua separação e entrega. Esta requer documentos como a prescrição médica original, o comprovativo de entrega com assinaturas da farmacêutica responsável e do doente a quem se destina e o documento fica para arquivo da farmácia. Como se trata de um hospital privado, encaminha-se para a administração o registo de honorários médicos preenchido na farmácia.

Excecionalmente, manipulados são preparados nos SFH do HPAV, costumam ser produzidos e distribuídos pela Farmácia Central em Vila do Conde. Os pedidos de manipulados são feitos conforme a necessidade de reposição por fim de validade ou distribuição para os serviços. Como os frascos disponíveis já não tinham validade e tinham sido descartados, tive a oportunidade de auxiliar na preparação de um manipulado de álcool a 50% a partir de solução-mãe de álcool a 96%. Toda a manipulação é preparada em conformidade com a Farmacopeia Europeia e o Formulário Galénico.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Caso Clínico de gastroenterite bacteriana aguda com presença de fecalomas

Durante o acompanhamento da validação das prescrições médicas foi analisado o seguinte caso clínico, que envolve uma doente polimedicada e com outras comorbilidades

associadas. Esta é uma das competências centrais do farmacêutico e permite garantir a segurança e eficácia da medicação prescrita.

A doente era do sexo feminino, 82 anos, com múltiplos episódios de diarreia aquosa e vómitos com duração de 3 dias. Deu entrada no internamento com febre, dores abdominais, diminuição dos níveis de potássio no sangue (2,8mmol/L), elevação da proteína C-reativa e lesão renal aguda, espessamento da parede do reto com densificação da gordura circundante e fecalomas (massa de fezes duras difíceis de eliminar) observados em tomografia computadorizada, e apresentava histórico de obstipação crónica. A pesquisa de clostridiodes, parasitológica e bacteriológica foram negativas.

Foi medicada com cefixima, ceftriaxona e metronidazol de forma empírica, sem isolamento do agente, com regressão de marcadores inflamatórios e apirexia sustentada. A hipocalemia foi corrigida com cloreto de potássio intravenoso e oral para 3,9mmol/L (valores normais 3,5 – 5,0mmol/L). A doente foi mantida em sua medicação habitual, com destaque para a terapêutica de longo prazo para a dor e obstipação crónicas, tapentadol e macrogol, respetivamente.

Mesmo não sendo primeira linha no tratamento de gastroenterites e não havendo isolamento do agente etiológico, a opção por antibióticos pode ser justificada por diversos fatores. A idade da utente é um deles, porque idosos compõem um grupo de risco para complicações e beneficiam de antibioticoterapia (19,20). Outro fator relevante foi a apresentação clínica da gastroenterite porque febre alta e elevação da proteína C reativa são indicadores de infeção bacteriana, dores abdominais e a não-resolução ou atenuação dos sintomas ao fim de três dias também contribuem para a suspeita (20,21). O espessamento das paredes de reto é indicativo de inflamação porque resulta de edema e a densificação da gordura adjacente e indica a propagação da inflamação para outros tecidos, neste caso o adiposo (22).

O metronidazol é frequentemente prescrito de forma empírica para tratamento de gastroenterite bacteriana pela sua capacidade de inibição da síntese de ácidos nucleicos em bactérias anaeróbias frequentemente envolvidas neste tipo de infeção (21,23).

A cefixima e a ceftriaxona são ambas cefalosporinas de 3ª geração seguros para administração em doentes com insuficiência renal – que era o caso da doente (24,25). A ceftriaxona tem espetro de ação mais amplo (e tem ação em bactérias anaeróbias

frequentemente envolvidas em infeções gastrointestinais como enterobacterias de gram-negativo e *Shigella*) (20).

O uso da cefixima foi transitório visto que a ceftriaxona intravenosa pertence a mesma classe de fármacos e é mais indicada para a afeção tratada. A associação entre o metronidazol e a ceftriaxona foi feita para garantir eliminação rápida e eficaz do agente etiológico.

A reposição de eletrólitos é essencial após episódios de diarreia e vómitos por conta da perda significativa de fluidos e sais provocada por eles. Esse desequilíbrio pode gerar desidratação, má contração muscular (até a nível cardíaco), a transmissão de impulsos nervosos pode ficar prejudicada e, em casos mais sérios, pode levar a acidose metabólica (26). A reposição de eletrólitos também faz com que a reidratação seja mais eficiente (26).

O potássio é um eletrólito muito importante para a função *pacemaker* do coração e sua depleção pode causar arritmias, fraqueza muscular generalizada e até paralisia(26). A síndrome do íleo paralítico também pode ser causada pela depleção de potássio o que vai gerar uma interrupção do trânsito intestinal, para além disso pode contribuir para lesões renais, o que foi particularmente importante para esta doente (26).

A condição de obstrução crónica foi muito provavelmente agravada ou originada pelo uso contínuo de opioides já realizado pela utente. Um dos efeitos colaterais mais comuns do tapentadol é obstipação grave, principalmente em doses altas (150mg de manhã e 100mg a noite) (27). A decisão médica de manter a toma diária de macrogol foi para o tratamento dos fecalomas – que podem estar associados a origem da diarreia como mecanismo compensatório – por sua ação osmótica no lúmen intestinal (28–30).

Este caso clínico demonstra a importância da avaliação da história clínica, principalmente em doentes idosos, geralmente polimedicados. Destacando o papel farmacêutico na validação da terapêutica destes doentes.

Atividade 2: Alternativa ao filgrastim em caso de reação alérgica

Embora a ocorrência de reações alérgicas graves ao filgrastim sejam raras, já foram descritas e nestes casos é importante identificar alternativas seguras e eficazes para a substituição da terapêuritca (31,32).

O filgrastim corresponde a uma forma recombinante do fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF) obtida através da expressão em *Escherichia coli*, utilizada clinicamente na prevenção e tratamento da nutropenia associada a terapias

mielosupressoras (32–35). Reações anafiláticas podem ocorrer tanto na primeira administração quanto nas doses seguintes (32).

Na revisão bibliográfica consultada, não foi possível atribuir a reação anafilática à própria substância ativa, não sendo possível separá-la, nos casos estudados, dos excipientes presentes na injeção. Portanto, não se pode afirmar com certeza que a alergia não possa ser ao polissorbato – comum aos injetáveis estudados e ao comercializado em Portugal (32,36). O mecanismo de hipersensibilidade pode envolver imunoglobulina E (32), normalmente produzida em respostas alérgicas mas não são atribuídas exclusivamente a ela (37).

Algumas alternativas ao filgrastim podem ser PEGfilgrastim ou lenograstim (32–34). PEGfilgrastim é filgrastim peguilado, ou seja, o fármaco foi submetido a um processo chamado PEGuilação que liga o polietilenoglicol (PEG), um polímero hidrossolúvel, à molécula aumentando a sua meia-vida e solubilidade e diminuindo sua imunogenicidade (32,38). As reações de hipersensibilidade ao PEGfilgrastim são menos frequentes e menos agudas do que as atribuídas ao filgrastim (32).

O lenograstim também é bastante semelhante ao filgrastim a nível de eficácia e segurança, o que os distingue é a origem e a glicosilação feita no lenograstim (34,39). Graças a esta alteração estrutural foi possível diminuir os episódios febris após administração (34). Contudo, o lenograstim já não tem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) válida em Portugal.

Recentemente foi aprovado na Europa o efbemalenograstim alfa, também uma proteína recombinante análoga ao G-CSF fundida com uma porção Fc da imunoglobulina humana G (IgG) através de *linker* peptídico ao invés de ser uma forma peguilada como o PEGfilgrastim. Estudos clínicos comprovaram não-inferioridade em relação a segurança e eficácia terapêutica dos outros G-CSFs (40,41). Contudo, este medicamento não é atualmente comercializado em Portugal.

As proteínas de fusão Fc são menos imunogénicas do que outros medicamentos biológicos, como os peguilados por exemplo, porque o componente Fc é derivado de uma proteína humana. Os principais aspetos que contribuem para a sua menor imunogenicidade e perfil geral favorável são a ação do domínio Fc como imunomodulador natural: o domínio Fc da IgG, quando devidamente modificado, pode modular ativamente o sistema imunitário, o domínio Fc liga-se a recetores Fc, que protegem a proteína de sofrer

degradação pelos lisossomas o que prolonga a meia-vida do fármaco e com melhor biodegradabilidade em relação aos peguilhados. Proteínas de fusão têm risco reduzido de causar resposta imunitária embora ainda possam ser provocadas na região do *linker* porque é menos suscetível de ser reconhecido como estranho pelo organismo, em comparação com a molécula PEG sintética (40,41).

As proteínas de fusão Fc são geralmente consideradas seguras, mas também podem causar eventos adversos, como reações de hipersensibilidade, reações no local da injeção e algumas respostas autoimunes (42).

Neste caso, poderíamos recorrer ao pedido de uma Autorização de Utilização Excecional (AUE) para o medicamento efbemalenograstim alfa. A AUE é uma medida prevista no Decreto-Lei n.º 128/2013, que permite a utilização de medicamentos ainda não comercializados em Portugal, desde que não existam alternativas adequadas. O pedido deve ser feito ao Infarmed, justificando a sua necessidade clínica e a ausência de outras opções eficazes e seguras para o paciente.

Por isso, o efbemalenograstim alfa representa uma alternativa terapêutica segura e eficaz, especialmente em doentes com hipersensibilidade ao filgrastim, evitando a exposição a potenciais alergénios como PEG, mas sem resolver a questão do polissorbato (42).

Atividade 3: Rutura nacional de paracetamol ampolas

Durante o meu estágio nos SFH do HPAV as ampolas de paracetamol entraram em rutura nacional. Esta atividade é o reflexo do exercício de substituição cumprido antes de voltarmos a ter stock. Contudo, as ampolas obtidas continham 79,4mg de sódio por 100mL ao contrário das originalmente usadas que continham apenas 4mg/100mL.

A variação de concentração de sais entre formulações de injetáveis está relacionada com a estabilidade do fármaco, com a compatibilidade com os materiais da embalagem e com a substância ativa em si e ao custo de produção. No caso do paracetamol, que tem solubilidade em água limitada, as soluções parentéricas devem conter excipientes solubilizantes como estabilizantes osmóticos (neste caso o manitol) para prevenir precipitação (43,44). Outros excipientes para manter pH ideal (tampões) e evitar degradação da substância ativa (antioxidantes e quelantes) também devem ser adicionados o que perturba a isotonicidade da solução (44–47). A adição de sais a soluções injetáveis deve-se necessidade de serem isotónicas em relação ao sangue, por estas

variações é que algumas ampolas terão concentrações de sais distintas em sua composição (44).

Para ampolas com quase 80mg/100mL de sódio, a seguir o regime posológico habitual de paracetamol (uma ampola de 6/6h a 8/8h), o doente a receber o tratamento iria acumular de 238 a 318mg por dia de sódio que para uma pessoa saudável não é de grande relevância (48). Contudo, em pacientes com insuficiência cardíaca, doença renal, edema ou hipertensão a quantidade de sódio ingerida deve ser monitorizada (49,50).

As ampolas intravenosas de paracetamol apresentam biodisponibilidade de 100% e atingem o pico plasmático em poucos minutos, o que justifica sua utilização em situações de dor aguda intensa ou quando é necessária ação rápida (43,51,52). Já os comprimidos orais têm biodisponibilidade entre 60 e 90% e o seu pico plasmático ocorre normalmente entre 30 e 60 minutos após administração, demonstram eficácia analgésica e necessidade de recurso a opioides semelhante às ampolas (51,52). As formulações retais, com biodisponibilidade reduzida (30 a 80%) e um pico plasmático imprevisível, não alcançam a mesma eficácia terapêutica, o que resulta em uma necessidade maior de associação com outros fármacos, nomeadamente opioides, em comparação com as outras formas farmacêuticas (51,52).

Imediatamente após excluir a possibilidade de administrar paracetamol é de se pensar em substituir por ampolas de ibuprofeno ou de outros AINEs. Já foi demonstrado que tanto o paracetamol quanto o ibuprofeno são eficazes como antipiréticos (53). Quanto à comparação entre AINEs e paracetamol a nível de redução de dor, os AINEs têm eficácia superior (54), contudo têm contraindicações mais específicas. Como por exemplo, doentes asmáticos ou sob tratamento com anti-hipertensores não devem recorrer à este tipo de medicamentos, tornando o paracetamol a melhor alternativa (55).

Esta atividade realça a importância do farmacêutico para intervir na identificação e resolução de problemas relacionados com medicamentos que podem surgir e para analisar em detalhe a relação risco-benefício da administração dos medicamentos para cada comorbidade apresentada.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Suplementos orais como adjuvantes no controlo sintomático de doenças articulares

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crónica autoimune que afeta a membrana sinovial das articulações (56). Esta patologia afeta cerca de 17,6 milhões de pessoas e tem um valor de DALY alto de 3,06 milhões (57), não por ser uma doença com alto índice de mortalidade, mas por causar perda de qualidade de vida substancial. DALY é a sigla para Disability-Adjusted Life Year, é um indicador usado para medir a carga global de uma doença. Combina anos de vida vividos com a doença e anos de vida perdidos devido a mortes prematuras (58). O valor com maior influência neste caso, representando 76,4% do valor total do DALY, são os anos de vida – com perda de qualidade – vividos com a doença que contam 2,34 milhões (57). Alguns dos sintomas são artralgia, inchaço e vermelhidão e limitação da amplitude de movimento, visto que a doença ataca a membrana produtora do líquido sinovial nas articulações (56).

Já a osteoartrite (OA) é uma doença degenerativa crónica com prevalência bastante superior a da artrite reumatoide embora seja considerada menos grave (59). Afeta cerca de 606,5 milhões de pessoas e o valor de anos vividos com a doença chega aos 21,3 milhões (60). Os sintomas mais comuns são rigidez matinal, crepitação ao movimento e artralgia (61).

Embora tenham cursos, mecanismos e gravidade muito diferentes ambas as doenças criam um conjunto de sintomas semelhantes. Um estudo de 2015 avaliou a comorbidade de ambas as doenças e não encontrou diferença significativa no impacto delas na qualidade de vida relacionada a saúde (62).

A população afetada e os fatores de risco também se sobrepõem. Ambas afetam mais mulheres do que homens, tem maior prevalência nos idosos (por serem doenças crónicas), obesos e fumadores. Fatores genéticos também influenciam, embora sejam mais relevantes para AR. Lesões articulares frequentes desempenham um papel importante em ambas, mas são mais frequentemente associados a OA por ser uma doença relacionada a fatores mecânicos e metabólicos (57,60,62).

Tabela 3: Comparação de fatores de risco entre AR e OA (59,62,63)

Fator de risco	Artrite reumatoide	Osteoartrite
Idade	Aumenta com a idade, mas normalmente tem início entre os 40 e 60 anos	É o fator mais relevante, mas partir dos 50 aumenta exponencialmente
Género	2,5x mais comum em mulheres	Depende da articulação afetada, mas tem maior prevalência em mulheres
Tabagismo	Maior fator de risco modificável	Possível associação por inflamação sistémica
Variações geográficas	Mais prevalente em países desenvolvidos	Mais prevalente em países desenvolvidos com maior índice de obesidade e sedentarismo e população envelhecida
Obesidade	Risco baixo por inflamação sistémica	Maior fator de risco modificável principalmente para articulações que sustentam peso
Lesão/stress articular	Associação limitada, pode aumentar risco por ativação imune	Mais relevante por levar a degradação de cartilagem
Fatores hormonais	Estrogénio pode afetar a resposta imune	Deficiência de estrogénio na menopausa afeta metabolismo do tecido cartilaginoso e aumenta risco
Dieta	Consumo alto de sal pode aumentar autoimunidade	Consumo alto de açúcar e baixo de antioxidantes pioram a doença por aumentar inflamação

Fisiopatologia da artrite reumatoide

Embora a sua etiologia não se conheça por completo, sabe-se que fatores genéticos e ambientais tem um papel bastante importante no surgimento da doença (63). Algumas das principais causas genéticas são: polimorfismos no gene que codifica para proteínas de sinalização reguladora de linfócitos T (como PTPN22); a presença dos alelos HLA-DR1 e HLA-DR4 no MHC II (Complexo de Histocompatibilidade Principal) que codificam proteínas importantes para a apresentação de antigénios (porque reconhecem as proteínas citrulinadas mais facilmente); o gene PADI que codifica para a enzima PAD responsável pela transformação da arginina em citrulina após a tradução (o que cria antigénios que se ligam com maior eficiência aos MHCs) (56,63). Os principais fatores ambientais são exposição ao tabaco e a sílica que ativam toll-like recptors (TLRs) que por sua vez ativam as enzimas PAD

dependentes de cálcio na mucosa do pulmão (56), e microrganismos como *Porphyromonas gingivalis* que estimulam atividade da enzima PAD e vírus Epstein-Barr (EBV) que promove produção de autoanticorpos pelos linfócitos B (56,64). Esses eventos celulares estão envolvidos na iniciação do processo autoimune, ou seja, são essencialmente a instalação da doença (56).

Com a progressão da doença, há uma maior quantidade de antigénios citrulinizados, o que resulta na apresentação por células apresentadoras de antigénio (APC) para os linfócitos T que produzem citoquinas inflamatórias como IL-17, IL-22 e GM-CSF (Fig. 1). A interação dos linfócitos T ativados com linfócitos B estimula a sua maturação e diferenciação e a produção de mais anticorpos anti-proteínas citrulinizadas (ACPA). A produção de autoanticorpos estimula a formação de complexos imunes que ativa o complemento, estimula macrófagos e neutrófilos a produzir citoquinas e propagar inflamação (56,64).

Finalmente, há infiltração dos leucócitos na membrana sinovial e começa a fase clínica da doença. Essas células são produtoras de citoquinas inflamatórias que ativam sinoviócitos similares a fibroblastos (FLS) que hiperproliferam e secretam citoquinas, fatores de crescimento e metaloproteinases (MMPs), estimulam a via RANK/RANKL que ativa osteoclastos resultando em erosão óssea, também podem migrar para outras articulações gerando a simetria característica de artrite reumatoide (56,63,64).

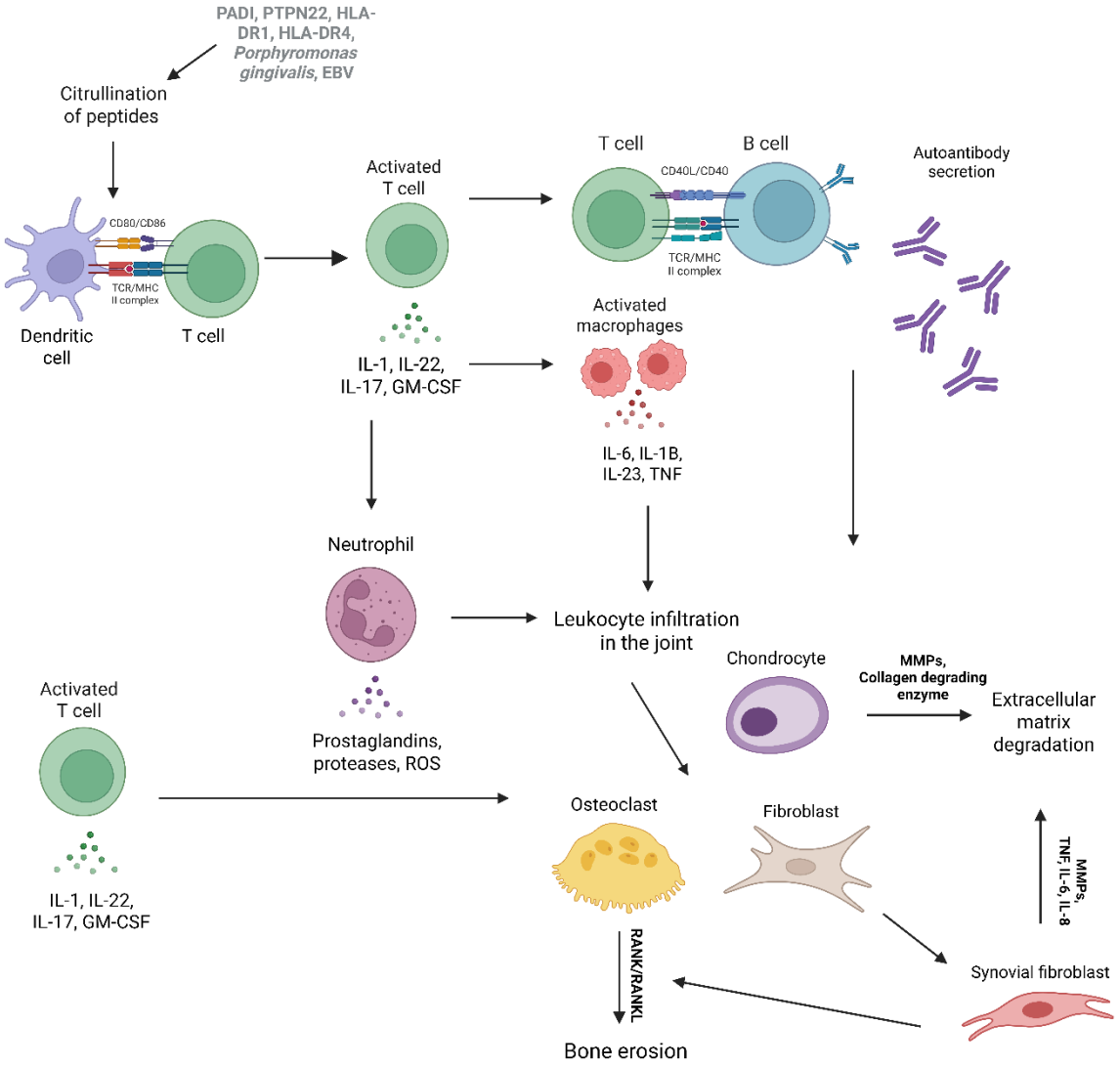


Figura 1: Mecanismo celular da artrite reumatoide. Feito com BioRender, adaptado de Guo et al e Mueller et al (24,32).

O aumento da inflamação causa uma demanda metabólica exacerbada que exige mais dos sistemas de transporte – nomeadamente o sangue – do que é possível providenciar, o que gera uma condição chamada hipoxia (falta de oxigénio para as células) que ativa o fator induzido pela hipoxia (HIF-1α). O HIF-1α estimula o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e outras citoquinas que geram proliferação de novos vasos sanguíneos – angiogénese. Graças a esse processo há um feedback positivo para a inflamação por influxo de novas células imunes e nutrientes para manter a alta taxa metabólica das células em hiperproliferação como os FLS. Os FLS ficam resistentes a apoptose por mutações no gene p53 causando uma hiperplasia e com a secreção das MMPs e outros mediadores promove destruição da cartilagem, e, ao se

acumularem, geram espécies reativas de nitrogénio que fazem os condrócitos sofram apoptose (56,64).

As manifestações extra articulares de AR incluem instabilidade de placas de ateroma porque esses pacientes têm diminuição de colesterol total, LDL e HDL aumentando seu risco cardiovascular; osteoporose; sarcopenia; maior risco de cancro; e doença fibrótica pulmonar (63).

Fisiopatologia da osteoartrite

A osteoartrite é iniciada por stress biológico ou mecânico nas articulações. Os gatilhos da doença dependem dos fatores de risco que levaram a sua instalação. Por exemplo a idade avançada pode causar atrofia tecidular, acúmulo de espécies reativas de oxigénio por disfunção mitocondrial ou acúmulo de células senescentes que perpetuam ciclos inflamatórios; a obesidade está relacionada a libertação de adipocinas que aumentam a produção de enzimas que degradam componentes da matriz extracelular (MEC) da cartilagem (63).

Em condições normais os condrócitos produzem componentes da matriz extracelular (MEC), como colagénio do tipo II, glicosaminoglicanos (GAG) e proteoglicanos em resposta a stress mecânico "fisiológico" como exercício físico (61,63). Esforço dinâmico de forma geral estimula a produção de fatores de crescimento condrogénico (TGF-β), ativa processos anabólicos e de autofagia promovendo equilíbrio de produção e degradação dependente de estímulo mecânico localizado. No caso de compressão estática ou sedentarismo há um aumento citoquinas pró-inflamatórias como IL-1, TNF e protéases como ADAMTS e MMPs (63).

O stress celular gerado pelos gatilhos da OA causa libertação de citoquinas inflamatórias (como IL-6, IL-1β e TNF) por macrófagos no órgão articular (Fig. 2). A resposta dos condrócitos a essas citoquinas é a secreção de MMP-1, -3 e -13 e ADAMTS-4 e -5 que degradam colagénio do tipo II e proteoglicanos causando fissuras no tecido articular. Com a degradação da MEC os condrócitos ficam mais expostos a stress biomecânico ou químico fazendo com que essas células tenham respostas exacerbadas a esses estímulos (63,65).

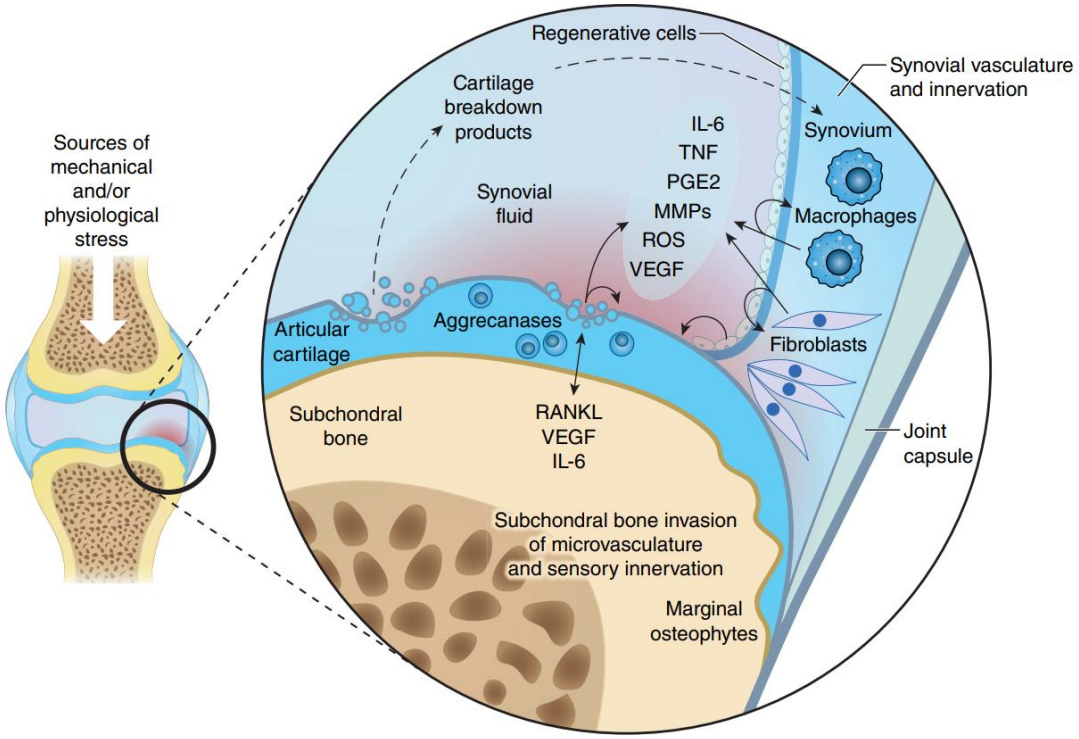


Figura 2: Fisiopatologia da Osteoartrite (31).

O fator de crescimento dos fibroblastos 2 (FGF2) também faz parte da resposta dos condrócitos ao stress e tem um papel importante no anabolismo ou catabolismo das cartilagens dependendo do recetor que ativa. Em uma articulação saudável promove a síntese de componentes da matriz celular quando a expressão de FGFR3 é maior do que FGFR1. No entanto, pode ativar FGFR1 que ativa a via MAPK que por sua vez aumenta a expressão de MMP-13, ADAMTS-4 e 5, VEGF, degradação da MEC e inibição de vias anabólicas (63).

Com a degradação da MEC há uma diminuição na quantidade de proteoglicanos que os condrócitos tentam contrariar com sua proliferação e aumento de tamanho, assumindo um fenótipo hipertrófico. Os produtos de degradação da MEC constituem DAMPs para os TLRs dos condrócitos – que no seu estado hipertrófico tem maior expressão na superfície da célula – que vão ativar a via do NF-kB. A atividade dos condrócitos hipertróficos também contribui para a amplificação do sinal inflamatório porque desencadeia a via alternativa da ativação do complemento, leva à um aumento da remodelação óssea, à angiogénese e à calcificação distrófica (deposição anormal de cristais de fosfato de cálcio básico e pirofosfato de cálcio dihidratado em tecidos danificados via sinalização NF-kB) (61,63).

Outro *hallmark* (não exclusivo) da OA é a formação de osteófitos que são referentes a crescimento ósseo nas margens articulares para melhorar a estabilidade local. São uma

resposta às fissuras no tecido cartilaginoso e ósseo como um mecanismo compensatório que acaba por comprimir os tecidos adjacentes reforçando o ciclo de degeneração (63).

Uma manifestação importante é o envolvimento da imunidade inata para a produção de sinovite crónica. Entre as células responsáveis estão os macrófagos, os linfócitos T e B e os fibroblastos sinoviais. Quanto maior a infiltração de leucócitos maior é o risco de disfunção articular, dores e necessidade de substituição da articulação (63).

Mecanismo de ação dos suplementos

Glucosamina e condroitina

Compõem a maior parte das vendas de suplementos articulares e são componentes naturais das estruturas moleculares das cartilagens (63,66). Contudo, ainda não há evidência robusta que estas moléculas, quando ingeridas, são de facto incorporadas na cartilagem (63).

A glucosamina é um amino-monossacárido precursor para a síntese de glicoproteínas e GAGs presente em muitos tecidos, mas em maior quantidade em tecidos conectivos, constitui o passo limitante na produção de GAG (67). É importante para a síntese de condroitina, ácido hialuronico e queratano – constituintes da MEC junto ao colagénio tipo II. Ao favorecer a produção destes componentes é possível melhorar a elasticidade, hidratação e lubrificação articular (68).

A condroitina é o GAG mais abundante no agrecano, exerce uma função osmótica porque a sua carga negativa atrai água para a cartilagem articular aumentando a capacidade de amortecimento articular (68). Tem um efeito anti-inflamatório por inibição da ciclooxigenase-2 (COX-2) e outras enzimas responsáveis pela produção de prostaglandinas e mediadores inflamatórios. Alguns estudos reportam ainda inibição de TLRs, MMPs e ADAMTS-4 e -5. É considerada um fármaco sintomático de ação lenta para a OA (69).

Curcuma

Originalmente usada como tempero e por influência da medicina oriental onde é usada por sua ação antioxidante e anti-inflamatória ganhou popularidade como suplemento para auxiliar o tratamento e prevenção de doenças inflamatórias (70). Curcumina é o composto mais relevante do extrato de *Curcuma longa* (71).

A sua ação anti-inflamatória é baseada na redução de níveis séricos de citoquinas pró-inflamatórias como TNF-α, IL-1β, IL-6 e IL-8 (71–73). Também atua diretamente bloqueando a atividade da enzima COX-2 responsável para produção de prostaglandinas e por inibir a 5-lipoxigenase (5-LOX) que produz leucotrienos (71).

No que diz respeito à sua ação específica para cada uma das doenças estudadas, destaca-se a ação imunomodulatória da curcumina que diminui ativação das células Th17 – importantes nos processos autoimunes – e melhora o funcionamento das células Treg (73,74). Diminui a expressão do HIF-α (hypoxia induceable factor α) e do genes alvo: VEGF/VEGFR (73).

Para afeções articulares, os efeitos mais importantes são os anti-inflamatórios descritos previamente, e também a proteção da cartilagem através da inibição de metaloproteinases (como a MMP-3) que resulta numa diminuição da degeneração da MEC contribuindo para uma progressão degenerativa mais lenta da articulação (71,73).

Vitamina D

É uma vitamina lipossolúvel presente – em baixas quantidades – em alguns alimentos, mas maioritariamente sintetizada pelos queratinócitos na pele durante exposição a luz UVB, é convertida no fígado para sua principal forma circulante e ativada maioritariamente nos rins. É transportada pela albumina e pela proteína de ligação a vitamina D (DBP) no sangue, estas formas precisam de transporte ativo para entrar na célula enquanto a vitamina D livre entra for difusão passiva. A sua forma ativa, o calcitriol, liga-se ao recetor nuclear VDR nas células-alvo para produzir seus efeitos (75). Esses recetores estão presentes em vários tecidos, entre eles linfático, cerebral, no músculo esquelético, intestino, rins, ossos, paratiroide (76).

A ativação dos recetores VDR promove absorção intestinal e reabsorção renal de cálcio e fosfato, o que permite manter uma relação adequada desses minerais importante para o metabolismo ósseo. Também tem efeitos locais nos ossos por aumentar a produção de RANKL nos osteoblastos, que se liga ao RANK nos osteoclastos, ativando a via do NFκB para gerar reabsorção óssea inicialmente. Aumenta a produção de osteocalcina – proteína óssea produzida pelos osteoblastos importante para formação óssea. Causa um aumento de fatores de crescimento de fibroblastos e uma diminuição na secreção de hormona paratiroidea o que diminui reabsorção óssea (76).

Normalmente em pessoas com doenças reumáticas por serem de natureza inflamatória ou autoimune recomenda-se a suplementação de vitamina D para evitar degradação óssea resultante do uso crónico de glucocorticoides (76).

Já no sistema imune a vitamina D tem ação modulatória. Em geral, produz alterações biomoleculares nas células deste tecido para passarem de um fenótipo pró-inflamatório para um tolerante. Isto é alcançado pela alteração de função e taxa de diferenciação de APC e pelo aumento da expressão de moléculas inibitórias na superfície de células dendríticas – as principais APC do sistema imunitário (76). Este processo resulta na inibição da produção de interleucinas pró-inflamatórias e aumenta a produção de IL-10. Há um *Shift* de diferenciação de células T para Treg (para controlo negativo da resposta imune) em vez de Th1 ou Th17 que produzem citoquinas como IL-17, IL-22, IL-1 (56,76). A vitamina D também atua nos linfócitos B hiperativos, induz apoptose de plasmócitos e linfócitos B ativados e inibe sua maturação em linfócitos B de memória, promove a produção de IL-10 nessas células (76).

Ómega-3

Ácidos gordos ómega-3 como ácido eicopentaenóico (EPA) e ácido docosahexanóico (DHA) têm funções anti-inflamatórias bastante descritas, através de mecanismos como alteração de composição de membrana em células imunes, promoção de resolução de inflamação e modulação de cascatas de sinalização (77–80).

EPA e DHA competem com o ácido araquidónico (AA) pela incorporação nos fosfolipídios das membranas de células como linfócitos, macrófagos e neutrófilos, isto causa uma diminuição de AA normalmente encontrado nestas membranas (79). O AA é um substrato importante para a produção de prostaglandinas (PG) e outros mediadores inflamatórios lipídicos, com sua escassez temos menor produção destes mediadores (81). Por outro lado, o EPA pode ser clivado pela fosfolipase A_2 e ao participar da via dos eicosanoides também produz mediadores inflamatórios, contudo, os derivados do EPA (PG-3 e leucotrieno 5) são menos potentes do que os derivados de AA no que diz respeito a produção de inflamação (79,80).

Mediadores de resolução de inflamação como resolvinas e protectinas são derivadas de EPA e DHA pela ação da COX-2 (81). Algumas funções das resolvinas são: bloqueio de migração transendotelial e infiltração tecidular de neutrófilos e diminuição de ativação da via do NF-kB pelo TNFα (81). Já as protectinas bloqueiam a migração e

promovem apoptose de linfócitos T, diminuem a produção de INFγ e TNFα (81). Tem uma ação conjunta no aumento da expressão de CCR5 que é um recetor de membrana responsável pela ativação de processos "limpeza" de ligandos pró-inflamatórios para cessar a sinalização de citoquinas (79,81).

O DHA também é capaz de modular a atividade do TLR-4 (importante para deteção de padrões moleculares associados a dano tecidular e a patogénicos externos) que dimeriza e ativa a via canónica do NF-kB (79). O DHA inibe a dimerização do TLR-4 consequentemente inibindo a desfosforilação do NF-kB (79,81).

Evidências Clínicas

Nos últimos anos várias revisões sistemáticas e meta-análises foram escritas com intuito de avaliar a eficácia e segurança dos suplementos listados.

Uma revisão sistemática de 2024 estudou os efeitos de três dos quatro suplementos apresentados no tratamento da AR. Para os ácidos gordos ómega-3, foram analisados três ensaios clínicos randomizados com mais de 150 participantes no total e todos mostraram benefício global com o uso dos suplementos em doses variadas. As vantagens mais frequentemente observadas foram menor duração de rigidez matinal, diminuição da artralgia e da quantidade de articulações inchadas e sensíveis e aumento de força de preensão. Na análise qualitativa e quantitativa dos efeitos da curcumina para AR foram analisados quatro ensaios clínicos randomizados com mais de 160 participantes e foi observado um efeito anti-inflamatório significativo sob regimes de 500mg de curcumina por dia. Em um dos estudos esse efeito foi comparável ao do diclofenac (50mg de libertação prolongada) – um AINE comumente utilizado para gestão sintomática. Já para a vitamina D foram analisados cinco ensaios clínicos e uma meta-análise, o resultado foi positivo para o uso de vitamina D, porém em doses bastante superiores (1000-4000 UI/dia) ao normalmente usado para tratamento de deficiência (400-1000 UI/dia) associando a deficiência desse nutriente a formas mais agressivas da AR (70,76).

Outra revisão sistemática e meta-análise de instrução para as guidelines da EULAR de 2021 analisou três meta-análises, 20 ensaios clínicos randomizados e três estudos clínicos de braço único para vários suplementos e suas funções na progressão da AR. Classificou a melhora produzida pelo ómega-3 como pequena pelo seu baixo efeito na redução da dor (SMD: -0,21 95% CI -0,59 a -0,05) e ao nível de função articular (SMD: -0,26

95% CI -0,46 a -0,06). Para a glucosamina não foram encontrados efeitos relevantes nos critérios delimitados e a qualidade das evidências foi classificada como baixa no seu uso para artrite reumatoide. A suplementação de vitamina D em doses variadas teve qualidade de evidências moderada mas não foi observado efeito relevante (ou com significância estatística) nem para atividade da doença, nem diminuição das dores ou melhoria de função (82). Para o efeito da curcuma sem nenhuma substância associada foi observada uma diminuição na atividade da artrite reumatoide (WMD -1,06 95% CI -1,53 a -0,59) em relação ao grupo controlo em cinco ensaios randomizados avaliados numa revisão sistemática publicada em 2022 (83).

A revisão sistemática e meta-análise para as guidelines da EULAR também estudou os efeitos de suplementos em outras doenças articulares e uma delas foi a osteoartrite. Foram analisados 12 ensaios clínicos randomizados, cinco meta-análises, seis revisões sistemáticas, um estudo clínico de braço único e três estudos de coorte prospetivos. Não foi encontrado um efeito significativo dos ácidos gordos ómega-3 na função articular (SMD: 0,11, 95% CI -0,13 a 0,35) ou em artralgia (SMD: -0,16 95% CI: -0,57 a 0,24) e com moderada qualidade de evidência. Em relação a glucosamina e a condroitina a qualidade das evidências também foi moderada e o tamanho do efeito foi pequeno tanto na perceção da dor (SMD: -0,28 95% CI -0,52 a -0,04) quanto na melhora de função articular (SMD -0,45 95% CI -0,73 a -0,17). E, como observado para a AR, a curcuma teve tamanho de efeito grande para melhora de função (SMD: -1,27 95% CI -1,83 a -0,70) e artralgia (SMD: -1,63 95% CI -2,22 a -1,03), mas qualidade da evidência foi baixa. Por fim, a vitamina D provocou uma pequena melhoria funcional (SMD: -0,36 95% CI -0,61 a -0,11) e pequena diminuição das dores (SMD: -0,32 95% CI -0,36 a -0,02) com qualidade de evidência moderada (82).

Embora os suplementos tenham sido estudados em contexto de doenças reumáticas a maioria das evidências apresentam baixa qualidade e as metodologias têm suas limitações. O que reforça a necessidade de mais estudos robustos para esclarecer se o uso destes produtos oferece benefícios clínicos. Para além disso, devemos considerar os possíveis fatores de confusão como o estilo de vida dos participantes – quem recorre a suplementos já tem hábitos mais saudáveis ou tenta compensar sua falta com suplementação –, se o objetivo é prevenir o aparecimento das doenças em pessoas com fatores de risco ou tratar pacientes já diagnosticados e o estágio da doença no momento dos ensaios.

Tendo isto em consideração o papel do farmacêutico é orientar os utentes quanto às opções disponíveis com melhor evidência científica disponível, deixar explicito que a suplementação é um complemento a prática regular de atividade física e alimentação equilibrada e não uma substituição de hábitos saudáveis, e não devem ser considerados alternativa ao tratamento farmacológico prescrito.

Tema 2 – Resistência a insulina e doença de Alzheimer

Introdução

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva e a causa mais comum de demência, responsável por 50 a 70% dos casos. Em 2020, mais de 55 milhões de pessoas no mundo tinham demência, e até 2050 espera-se que esse valor triplique (84).

A doença é caracterizada por um declínio gradual da função cognitiva, alguns sintomas incluem perda de memória, declínio da linguagem e da capacidade de tomar decisões, que evoluem para incapacidade de realizar cuidados diários. O fardo socioeconómico da doença de Alzheimer afeta não só o doente e seus familiares, mas em 2019 o custo global de cuidados de saúde e tratamentos para demência foi aproximadamente 1,10 triliões de euros e estes doentes precisam de, em média, 5 horas de supervisão por dia (84,85).

Um número crescente de pesquisas também sugere uma forte associação entre a doença de Alzheimer e distúrbios metabólicos, como resistência à insulina e diabetes tipo 2, e alguns artigos referem-se à doença de Alzheimer como diabetes tipo 3 (84,86–88).

A diabetes de mellitus tipo 2 (DMT2) tem alta prevalência global, que aumentou em mais de 200% em 35 anos. Em 2022 havia 830 milhões de doentes diagnosticados, sendo que 59% não realiza tratamento (89). Em 2019 o gasto anual direto foi de quase 800 mil milhões de euros (90).

Ao contrário da diabetes mellitus tipo 1, a maioria dos fatores de risco são modificáveis relacionados a mudanças de estilo de vida como adoção de dieta saudável, prática regular de atividade física e cessação tabágica. É uma doença que causa grandes preocupações em saúde pública por ter várias comorbidades associadas como pé diabético, neuropatia diabética, aumento de risco cardiovascular, alteração de função renal e cegueira (89,90).

Fisiopatologia da doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é caracterizada pela deposição de estruturas proteicas como as placas β-amiloides (Aβ) e os emaranhados neurofibrilares formados por agregados de proteína tau. A acumulação das placas Aβ é um fator chave ma patogénese da agregação da tau (91).

A formação de placas Aβ resulta da clivagem amiloidogénica da proteína precursora amiloide. Trata-se de uma glicoproteína transmembranar que está, provavelmente, envolvida em processos como apoptose, adesão e sinalização celular, poda e degradação axónica. Normalmente, ao fim da sua vida útil, essa proteína é degradada pelas enzimas α- e γ- secretases em segmentos solúveis. Entretanto, a clivagem amiloidogénica depende da ação de outra enzima, a β-secretase. Esta enzima vai realizar o primeiro e mais importante passo e é a etapa limitante deste processo, em conjunto com a γ-secretase para gerar fragmentos insolúveis e neurotóxicos Aβ (91).

A agregação dos péptidos em oligómeros causa uma disfunção crítica, incluindo alteração da homeostase de cálcio, bloqueio de canais iónicos e stress oxidativo na mitocôndria o que acaba por reduzir o metabolismo energético que por fim leva a morte neuronal. Conforme os fragmentos Aβ polimerizam em placas, eles tendem a ativar processos celulares envolvidos no agravamento do quadro clínico (91,92).

Um destes processos é a hiperfosforilação da proteína tau que é essencial para a estabilidade e interligação de microtúbulos, garantindo transporte axonal e integridade estrutural neuronal. O aumento dos oligómeros Aβ induz disfunção sináptica e ativam cinases responsáveis por hiperfosforilar moléculas de tau. Uma vez hiperfosforilada, a tau perde sua a função, se dissociando dos microtúbulos e tende a aglomerar para gerar os emaranhados neurofibrilares característicos da patologia. Estes vão se acumular no citoplasma e nos processos neuronais (axónios e dendritos) causando defeitos no processamento de sinais e na comunicação inter-neuronal levando a apoptose (91,92).

A acumulação de proteínas recruta a microglia por ligação aos TLRs e outros recetores de membrana para ativar a via do NF-kB e produzir inflamossomas NLRP3 para degradar Aβ e tau alterados. Contudo, a degradação não é suficiente porque a alta concentração de citoquinas inflamatórias (por conta do ciclo de neuroinflamação induzido por esses processos) suprime recetores de fagocitose dessas moléculas, principalmente de Aβ. Os astrócitos também têm um papel importante na propagação da neuroinflamação, eles migram para as regiões com alta concentração de placas Aβ graças a proteínas quimiotáticas para as degradar, o que resulta em libertação de fatores estimulantes para o processo de hiperfosforilação da tau. Para além disso, os astrócitos também podem ativar a via do complemento quando entram em contacto com os emaranhados neurofibrilares (91,92).

O stress oxidativo é um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e a capacidade antioxidante da célula. É um fator importante na progressão da doença de Alzheimer especialmente para produzir disfunção mitocondrial visto que é uma organela importante na produção de ROS que são frequentemente produzidos ao longo da fosforilação oxidativa. Os péptidos Aβ podem se depositar na mitocôndria causando depleção de ATP e aumento de ROS. Já o papel dos aglomerados de tau é impedir a dinâmica de divisão e fusão mitocondrial. Esta dinâmica é necessária durante a divisão celular e para a eliminação de mitocôndrias danificadas (mitofagia). A fusão é importante para a proteção contra danos, o que possibilita que mitocôndrias saudáveis complementem as danificadas. Péptidos Aβ aumentam proteínas de divisão dando origem a mitocôndrias fragmentadas, vacuolizadas com malformações de membrana e de cristas. Esses acontecimentos celulares são cíclicos, ou seja, quanto mais perturbada fica a fisiologia da mitocôndria, maior é o acúmulo de ROS e maior é clivagem amiloidogénica da APP e a fosforilação da tau (92,93).

O dano causado às sinapses pelo acúmulo de proteínas é detetável cedo na patologia, devido a necessidade de plasticidade das sinapses na formação de memórias. Essa deposição local também afeta a libertação de neurotransmissores, como a acetilcolina e o glutamato – afeta outros também, mas esses dois são os mais importantes para a apresentação característica da doença. A ativação excessiva de recetores de glutamato causa dano e morte cerebral e a deficiência de sinalização de acetilcolina em áreas do cérebro como o hipocampo causa os problemas cognitivos e de memória observados na doença de Alzheimer (92).

Fisiopatologia da resistência a insulina

A resistência a insulina representa uma característica fundamental em doenças metabólicas como DMT2 e obesidade e é caracterizada por uma resposta biológica diminuída dos tecidos-alvo à níveis normais de insulina. Em reposta a isto, as células β pancreáticas secretam mais insulina (hiperinsulinemia) para compensar e tentar sensibilizar as células para a presença de glucose. A instalação destes mecanismos tem origem antes do aparecimento de indicadores clássicos de DMT2 como níveis plasmáticos elevados de glucose e de hemoglobina glicada (94,95).

A ação fisiológica da insulina nas células inicia-se com ligação desta à tirosina quinase do recetor de insulina (IRTK) que está presente em células como as do músculo esquelético e do tecido adiposo. O IRTK fosforila o recetor de insulina IRS que recruta outras enzimas fosforilantes (como a fosfatidilinositol-3-OH quinase (PI3K) e Akt) criando uma cascata de sinalização que resulta na translocação e fusão das vesículas de armazenamento do transportador de glucose (GLUT4) para a membrana plasmática das células. A sinalização da insulina também inibe glicogenólise em favor da ativação da glicogénese, promove lipogénese e adipogénese em células hepáticas e adiposas, via Akt. Após absorção de glucose o GLUT4 sofre endocitose até nova reativação (94).

Na resistência a insulina esta via de sinalização fica comprometida. Isso acontece porque há uma diminuição da atividade de IRTK, IRS, PI3K e Akt causada pela fosforilação de resíduos inadequados, como serina e treonina ao invés de resíduos de tirosina canónicos. Essas alterações geram expressão de vias anormais de regulação epigenética, enzimática e de transcrição. Neste momento existem alguns mecanismos propostos para a resistência a insulina (94).

Um deles é a via de biossíntese da hexosamina. Normalmente, durante a glicólise, a glucose-6-fosfato dá origem a frutose-1,6-bisfosfato, mas cerca de 5% segue esta outra via, que fica mais ativada com acúmulo de acetil-CoA e citrato que são subprodutos da β-oxidação de lípidos que acontece com mais frequência em obesos e diabéticos em comparação a indivíduos normais. Na via da hexosamina ocorrem uma série de reações enzimáticas para gerar um doador de açúcares responsável por modificações de proteínas e lipídios através do processo chamado de O-GlcNAcilação que compete com o processo de fosforilação. A O-GlcNAcilação regula expressão génica e atividade enzimática, podendo interferir diretamente na sensibilidade à insulina. Alguns experimentos de regulação génica e farmacológica demonstraram que inibir essa via tinha efeito protetor contra a resistência a insulina em ratos. Estados de hiperglicemia e hiperinsulinemia elevam níveis de intermediários para esta via no músculo esquelético e em outros órgãos como o pâncreas (94,95).

A resistência a insulina também foi associada a lipotoxicidade, que é o acúmulo de lípidos no tecido hepático e muculoesquelético. A reversão dessa deposição lipídica, através da perda de peso, restabelece a sensibilidade à insulina. O mecanismo proposto para esse fenómeno envolve os intermediários diacilglicerol (DAG) e ceramidas. No fígado

e no músculo, o acúmulo de DAG promove a translocação e ativação de isoformas da proteína cinase C (PKC), que fosforila o recetor de insulina nos resíduos errados, bloqueando toda a via subjacente. Já as ceramidas acumulam-se no fígado e nos músculos de obesos resistentes à insulina. Elas prejudicam a sinalização de insulina por inibir a translocação de Akt via ativação de PKC comprometendo a sinalização da insulina (94).

Outro fator contribuinte para a resistência a insulina é a inflamação crónica que não é considerada causa primária, mas indiretamente agrava a resistência e perturba o metabolismo de glucose. Pessoas diabéticas e obesas mostram maior quantidade de macrófagos produtores de TNF-α recrutados pelo tecido adiposo do que pessoas saudáveis. O papel do TNF-α é ativar JNK que fosforila o IRS num resíduo inadequado (94).

Influência da resistência a insulina na doença de Alzheimer

Para além da relevância dos recetores de insulina nos tecidos discutidos acima, o sistema nervoso central (SNC) também os possui, principalmente em áreas como o hipocampo, córtex, hipotálamo e amígdala e já foi demonstrado que insulina contribui para processos cognitivos e memória. Também age como neuromodulador, a sua desregulação causa menos uso de glucose pelo córtex, aumento de stress oxidativo, neuroinflamação através da formação de produtos finais da glicação avançada (AGEs), agregação de placas Aβ e regulação positiva da fosforilação da tau (Fig. 3) (87,88).

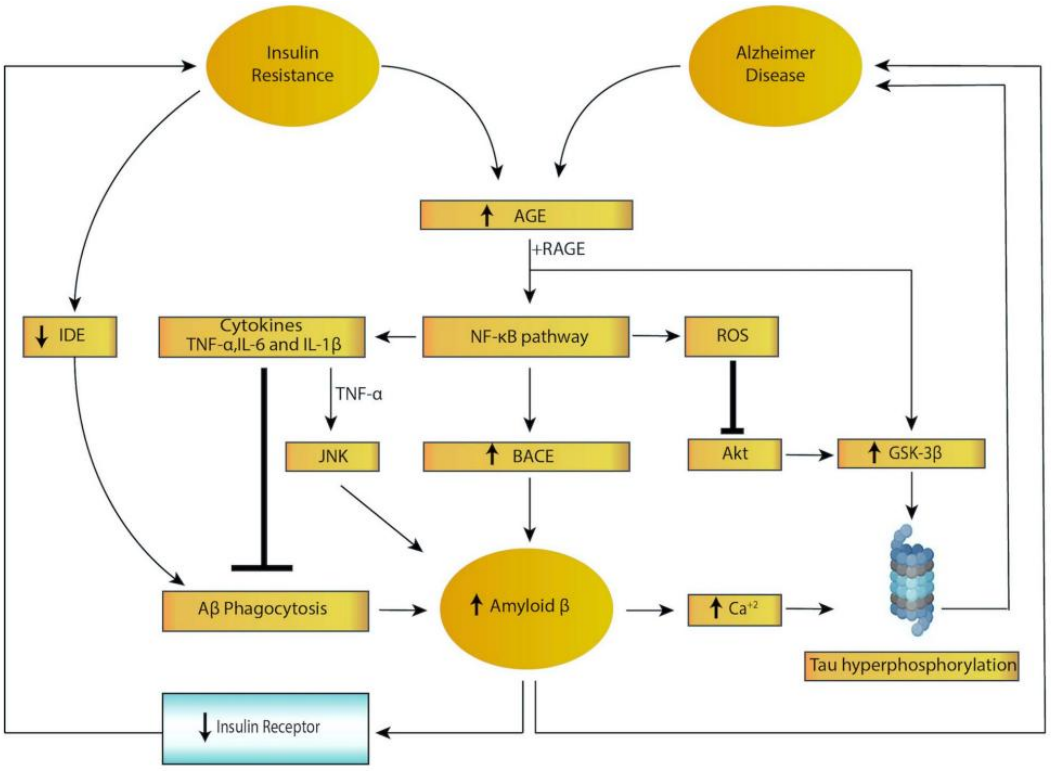


Figura 3: Mecanismos de feedback positivo para propagação da doença de Alzheimer e resistência a insulina no cérebro *(88)*. BACE: β-secretase;

Os produtos finais de glicação avançada são formados através do excesso de glucose no sangue que, pela reação de Maillard, reduz grupos amino de proteínas, lípidos ou ácidos nucleicos, seguido de rearranjos, oxidação e *cross-linking*. Os AGEs são moléculas bastante estáveis e ligam-se a recetores específicos (RAGE) que são expressos na membrana de células cerebrais que vão ativar cascatas de sinalização de formação de ROS, agregação de proteínas Aβ promovendo um ambiente inflamatório que estimula processos que reforçam a patologia (88,96).

Uma vez utilizada a insulina é degradada nos tecidos pela enzima degradadora de insulina (IDE) que também desempenha o mesmo papel para outras moléculas endógenas como a proteína Aβ tanto intracelular quanto extracelular. Deste modo, a insulina e as proteínas Aβ (oligómeros Aβ) competem pelo sítio ativo da IDE. O que acontece na hiperinsulinemia, é a sobrecarga da IDE com os níveis altos de insulina e tem menos capacidade para degradar proteínas Aβ, o que leva a acumulação de placas Aβ e neurotoxicidade características da doença de Alzheimer. O contrário também é verdade, o acúmulo de proteínas Aβ também sobrecarrega a enzima, impedindo a degradação de insulina gerando hiperinsulinemia (87,88).

Outra contribuição importante da resistência a insulina para a doença de Alzheimer é a incapacidade de inativação da GSK3β, uma serina/treonina cinase importante no metabolismo do glicogénio que, na doença de Alzheimer, está envolvida em processos como clivagem amiloidogenica da APP, stress oxidativo na mitocôndria e hiperfosforilação da tau. Em células sensíveis a insulina a cascata de sinalização ativa a Akt que vai inibir a ativação da GSK3β, mas como na resistência a insulina essa sinalização está comprometida isto não acontece (88,92,94).

A lipotoxicidade também está fortemente associada a progressão da doença de Alzheimer porque com a maior produção de TNFα pelos macrófagos na resistência a insulina, há uma ativação de vias metabólicas que estimulam o corte amiloidogenico da APP (88,94).

Mecanismo de ação neuroprotetor de fármacos antidiabéticos

A terapêutica voltada para diabetes do tipo 2 tem sido associada com efeitos protetores para a doença de Alzheimer em diversos estudos, revisões e meta-análises. O principal mecanismo – e o comum a todos – é a diminuição da hiperglicemia sistémica e cerebral, mas cada um tem suas particularidades (87,88,97,98).

Inibidores do SGLT-2, através da redução da glicemia sistémica, minimizam a produção de AGEs, o que vai causar uma redução no stress oxidativo vascular e cerebral. Melhoram a função cognitiva através da inibição de acetilcolinesterases aumentando a disponibilidade cerebral de acetilcolina – neurotransmissor importante para a aprendizagem e memória. Têm efeitos positivos para a vascularização cerebral e reduz neuroinflamação e apoptose neuronal (97,99). Com melhores valores de glicemia cerebral há maior promoção neuroregeneração. Os inibidores do SGLT-2 também conferem efeitos neuroprotetores indiretos por melhorarem a função cardíaca e reduzirem a progressão de aterosclerose porque a diminuição de fluxo sanguíneo para o cérebro pode causar depleção energética. Para além disso, reduzem a pressão arterial e também podem ajudar a perda de peso por induzirem excreção de sódio e de glucose, e isto é vantajoso porque sobrepeso e hipertensão são fatores de risco para incidência de demência (97,100).

Para além dos recetores sistémicos, agonistas de recetores GLP-1 também ativam recetores no SNC (como no hipocampo, córtex e cerebelo) que estão acoplados a vias de sinalização opostas à da insulina que acabam por inibir apoptose neuronal induzida por

glutamato (excitotoxicidade) e péptidos Aβ, aumentar a transcrição de genes para regeneração celular e formação e remodelação de sinapses, aumento de libertação de neurotransmissores (e de insulina) para a consolidação de memórias. Para além disso inibe a sinalização inflamatória do NF-kB. Contribui para a sinalização correta de insulina no cérebro, que por si só diminui a acumulação de placas e oligómeros Aβ tóxicos e hiperfosforilação da tau (97,101,102).

Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DDP-4), como a linagliptina e a vidagliptina, exercem maioritariamente efeitos indiretos pelo aumento da disponibilidade de GLP-1. Esta molécula é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica enquanto os inibidores de DPP-4 não o fazem. Tem potencial para diminuir a atividade de β-secretases, com isto diminui a formação de placas e o acúmulo de péptidos Aβ no hipocampo – neurónios lesionados nesta zona causam comprometimento da memória. Inibidores da DPP-4 também aumentam neurotransmissão colinérgica. Induzem ressensibilização a insulina que reverte a relação negativa de atividade de PI3K/Akt baixa para GSK3 alta que diminui a hiperfosforilação da tau (103,104).

As tiazolidinedionas, com destaque para a pioglitazona, funcionam como agonistas do PPAR-γ (recetores ativados por proliferadores de peroxissoma γ), que são recetores nucleares que regulam fatores de transcrição envolvidos na resposta a insulina, síntese de ácidos gordos e diferenciação de adipócitos. Exibe mecanismos anti-inflamatórios por inibir produção de citoquinas inflamatórias e diminui a expressão de genes envolvidos na diferenciação da microglia. Têm ação promotora na produção de enzimas antioxidantes, também pode melhorar a circulação sanguínea cerebral e diminuir inflamação vascular. Ativação de PPAR-γ está envolvida na neurogénese após lesão (105,106).

A metformina, que é a primeira linha de tratamento para DMT2, demonstrou redução no declínio cognitivo provavelmente por conta à ativação da AMPK pela metformina. A ativação dessa enzima promove neuroprotecção por aumentar a função mitocondrial e prevenir apoptose (por inibição da ativação de citocromo C nas mitocôndrias), também diminui a atividade das β-secretases. Diminui a ação de acetilcolinesterases, que é um fundamento basal da terapêutica sintomática atual para a doença de Alzheimer (107,108).

Evidências Clínicas

A evidência clínica sugere que a utilização das classes de antidiabéticos explanadas anteriormente pode diminuir o risco de desenvolver a doença de Alzheimer quando comparamos a indivíduos que não utilizam esses fármacos. Os tratamentos com maior impacto, a partir de meta-analises de estudos observacionais, para redução desse risco foram os inibidores de SGLT-2 e os agonistas de recetores GLP-1 (97,98).

Os agonistas do recetor de GLP-1 foram diretamente comparados com outros antidiabéticos nos estudos observacionais (não só na meta-análise) e já tinham demonstrado superioridade. Os inibidores do SGLT-2 foram os únicos que obtiveram resultados positivos em ensaios de controlo randomizados associados aos estudos observacionais nesta meta-análise, o que confere um nível de confiabilidade maior nos resultados. Em uma das meta-análises não foi observado nenhum efeito para os inibidores da DPP-4, enquanto na outra foram observados efeitos de retardo no declínio cognitivo em estudos observacionais (97,98).

Os resultados referentes as tiazolidinedionas foram mais controversos, teve estudos clínicos randomizados com efeitos neutros e ensaios pré-clinicos bastante promissores. Os pontos positivos observados para a metformina implicam mecanismos independentes do controle glicémico (ativação da AMPK), contudo foram mais relevantes quando a metformina estava associada a outros fármacos como glibenclamida, rosiglitazona (97,98).

Tabela 4: Resultados da avaliação das meta-análises. *não foi observado efeito numa meta-análise, **somente para pioglitazona numa meta análise. TZD: tiazolidinedionas. Adaptado de Li et al., 2022 e Kuate Defo et al., 2022 (94,95)

Tratamento	OR e 95% CI em relação a não-utilizadores	Qualidade de evidência
SGTL-2i	0,43 (0,30-0,62) e 0,39 (0,20-0,76)	Moderada
GLP-1RA	0,54 (0,30-0,96) e 0,35 (0,16-0,78)	Moderada
DPP-4i	0,73 (0,57-0,93)*	Baixa
TZD	0,82 (0,67-1,01) e 0,74 (0,55-0,98)**	Baixa
Metformina	0,94 (0,78-1,13) e 0,83 (0,71-0,96)	Baixa

Perante esses dados é importante reconhecer e discutir as limitações apresentadas. A começar pelas fontes das evidências serem, maioritariamente, estudos observacionais

que são bastante suscetíveis a fatores de confusão. Os textos têm ensaios clínicos randomizados associados, contudo, estes não observaram efeitos significativos para a maioria dos medicamentos. Esse fator pode se dever aos ensaios terem sido dedicados a outros objetivos, sem foco específico na associação do uso de antidiabéticos com a incidência da doença de Alzheimer. Por isso, é preciso mais pesquisas para esclarecer essa associação e seus mecanismos de ação dado que muitos dos mecanismos descritos provém de estudos *in vitro* e *in vivo* em animais (97,98).

Conclusão global

Como uma pessoa que já trabalhava em farmácia comunitária, o estágio curricular foi uma experiência muito enriquecedora. Durante a escrita de atividades e temas científicos fui convidada a questionar os fundamentos das informações passadas ao balcão e a aprofundar os meus conhecimentos científicos. Na prática diária de trabalho, tive muitas oportunidades para tirar dúvidas tanto científicas como procedimentais para assegurar a minha formação como profissional de saúde informada e atualizada.

Esta experiência evidenciou o valor do farmacêutico tanto para a literacia em saúde e como prestador de cuidados de saúde primários quanto para auditoria e otimização de regimes terapêuticos e participação em equipas multidisciplinares.

Bibliografia

1. Management of Scabies [Internet]. 2012 [citado 20 de julho de 2025]. Disponível em: https://www.skintherapyletter.com/scabies/management/

2. Mendes AP. Escabiose. Ordem dos Farmacêuticos Centro de Informação do Medicamento [Internet]. 30 de junho de 2016; Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_pub_escabiose_23961552859412a39ede8a.pdf

3. Thompson R, Westbury S, Slape D. Paediatrics: how to manage scabies. Drugs Context. 26 de março de 2021;10:2020-12–3.

4. Chosidow O. Scabies. The New England Journal of Medicine. 20 de abril de 2006;1718–27.

5. Al-Dabbagh J, Younis R, Ismail N. The currently available diagnostic tools and treatments of scabies and scabies variants: An updated narrative review. Medicine (Baltimore). 26 de maio de 2023;102(21):e33805.

6. Sulfur - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [citado 7 de setembro de 2025]. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/sulfur

7. Roos TC, Alam M, Roos S, Merk HF, Bickers DR. Pharmacotherapy of Ectoparasitic Infections. Drugs. 2001;61(8):1067–88.

8. Scullion J. The Nurse Practitioners' Perspective on Inhaler Education in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Can Respir J. 5 de agosto de 2018;2018:2525319.

9. Aguiar R, Lopes A, Ornelas C, Ferreira R, Caiado J, Mendes A, et al. Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. Revista Portuguesa de Imunoalergologia. 15 de dezembro de 2016;2017: 25:9–26.

10. Simón A. Dispositivos de Inalação I Tipos e seleção. Centro de Informação do Medicamento; 2019.

11. Simón A. Dispositivos de Inalação II Possíveis erros de utilização. Centro de Informação do Medicamento; 2019.

12. Hoffmann JN, You HM, Hedberg EC, Jordan JA, McClintock MK. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Candida among Postmenopausal Women in the United States. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. novembro de 2014;69(Suppl 2):S205–14.

13. Fischer G, Bradford J. Vulvovaginal Candidiasis in Postmenopausal Women: The Role of Hormone Replacement Therapy. Journal of Lower Genital Tract Disease. outubro de 2011;15(4):263.

14. Manuais MSD edição para profissionais [Internet]. [citado 31 de agosto de 2025]. Prurido vulvovaginal ou secreção vaginal - Ginecologia e obstetrícia. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/ginecologia-e-obstetrícia/sintomas-de-distúrbios-ginecológicos/prurido-vulvovaginal-ou-secreção-vaginal

15. Becker M, Sobel R. Vulvovaginal Candidiasis in Postmenopausal Women. Curr Infect Dis Rep. abril de 2023;25(4):61–6.

16. Sarmento ACA, Kamilos MF, Costa APF, Vieira-Baptista P, Eleutério J, Gonçalves AK. Use of Moisturizers and Lubricants for Vulvovaginal Atrophy. Front Reprod Health. 23 de dezembro de 2021;3:781353.

17. Angelou K, Grigoriadis T, Diakosavvas M, Zacharakis D, Athanasiou S. The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data. Cureus [Internet]. 8 de abril de 2020 [citado 7 de setembro de 2025]; Disponível em: https://www.cureus.com/articles/29859-the-genitourinary-syndrome-of-menopause-an-overview-of-the-recent-data

18. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. Critical Reviews in Microbiology. 1 de novembro de 2016;42(6):905–27.

19. Oldfield EC, Wallace MR. THE ROLE OF ANTIBIOTICS IN THE TREATMENT OF INFECTIOUS DIARRHEA. Gastroenterology Clinics of North America. 1 de setembro de 2001;30(3):817–35.

20. Bruzzese E, Giannattasio A, Guarino A. Antibiotic treatment of acute gastroenteritis in children. F1000Res. 15 de fevereiro de 2018;7:193.

21. Schierenberg A, Bruijning-Verhagen PCJ, Van Delft S, Bonten MJM, De Wit NJ. Antibiotic treatment of gastroenteritis in primary care. Journal of Antimicrobial Chemotherapy [Internet]. 4 de outubro de 2018 [citado 2 de setembro de 2025]; Disponível em: https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dky385/5115421

22. Frickenstein AN, Jones MA, Behkam B, McNally LR. Imaging Inflammation and Infection in the Gastrointestinal Tract. Int J Mol Sci. 30 de dezembro de 2019;21(1):243.

23. Metronidazole [Internet]. [citado 2 de setembro de 2025]. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB00916

24. Cefixime [Internet]. [citado 2 de setembro de 2025]. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB00671

25. Ceftriaxone: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [citado 2 de setembro de 2025]. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB01212

26. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (Great Britain), editor. Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis: diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years. London: RCOG Press; 2009. 1 p. (NICE clinical guidelines).

27. Infarmed. Tapentadol - Resumo das Características do Medicamento [Internet]. 2010 out [citado 10 de setembro de 2025]. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml

28. Magia T & INDICE.eu - Toda a Saúde. [citado 3 de setembro de 2025]. INDICE.eu - Toda a Saúde. Disponível em: https://www.indice.eu

29. Polyethylene glycol [Internet]. [citado 3 de setembro de 2025]. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB09287

30. Setya A, Mathew G, Cagir B. Fecal Impaction. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 3 de setembro de 2025]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448094/

31. Tholpady A, Chiosea I, Lyons JJ, Baird K, Leitman SF. Systemic hypersensitivity reaction mimicking anaphylaxis after first filgrastim administration in a healthy donor. Transfusion. maio de 2013;53(5):1146–7.

32. Bumbăcea RS, Udrea MR, Ali S, Bojincă VC. Balancing Benefits and Risks: A Literature Review on Hypersensitivity Reactions to Human G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor). International Journal of Molecular Sciences. janeiro de 2024;25(9):4807.

33. Hoggatt J, Pelus LM. New G-CSF agonists for neutropenia therapy. Expert Opinion on Investigational Drugs. janeiro de 2014;23(1):21–35.

34. Welte K. G-CSF: filgrastim, lenograstim and biosimilars. Expert Opinion on Biological Therapy. julho de 2014;14(7):983–93.

35. Filgrastim [Internet]. [citado 25 de agosto de 2025]. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB00099

36. Europen Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Para Filgrastim [Internet]. Amsterdão: Pfizer Europe MA EEIG; 2015 mai [citado 25 de agosto de 2025]. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml

37. Immunoglobulin E - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [citado 25 de agosto de 2025]. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/immunoglobulin-e

38. Kang JS, Deluca PP, Lee KC. Emerging PEGylated drugs. Expert Opin Emerg Drugs. junho de 2009;14(2):363–80.

39. Lenograstim [Internet]. [citado 25 de agosto de 2025]. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB13144

40. Glaspy JA, Bondarenko I, Tjulandin S, Auerbach M. Efbemalenograstim Alfa, a Long-Acting Granulocyte Colony-Stimulating Factor Fusion Protein Without PEGylation, Versus Pegfilgrastim for Management of Chemotherapy-Induced Neutropenia in Patients With Breast Cancer: Results of a Phase III Randomized Noninferiority Trial. JCO Oncology Advances. abril de 2025;(2):e2400074.

41. Glaspy J, Bondarenko I, Krasnozhon D, Rutty D, Chen J, Fu Y, et al. Efbemalenograstim alfa not inferior to pegfilgrastim in providing neutrophil support in women with breast cancer undergoing myelotoxic chemotherapy: results of a phase 2 randomized, multicenter, open-label trial. Support Care Cancer. fevereiro de 2024;32(2):91.

42. Evive Biotechnology Ireland LTD. Efbemalenograstim alfa SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS [Internet]. 2024 mar. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240321161919/anx_161919_en.pdf

43. Chiam E, Weinberg L, Bellomo R. Paracetamol: a review with specific focus on the haemodynamic effects of intravenous administration. Heart Lung Vessel. 2015;7(2):121–32.

44. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. London: Pharmaceutical press; 2009.

45. Rao VA, Kim JJ, Patel DS, Rains K, Estoll CR. A Comprehensive Scientific Survey of Excipients Used in Currently Marketed, Therapeutic Biological Drug Products. Pharm Res. 2020;37(10):200.

46. :: CIMA ::. PROSPECTO SUPOFEN 10 MG/ML SOLUCION PARA PERFUSION EFG [Internet]. [citado 8 de setembro de 2025]. Disponível em: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/88987/P_88987.html?utm_source=chatgpt.com

47. Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica, S.A. Supofen Resumo das Características do Medicamento [Internet]. 2025 set [citado 8 de setembro de 2025]. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml

48. Sodium reduction [Internet]. [citado 8 de setembro de 2025]. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sodium-reduction

49. Manuais MSD edição para profissionais [Internet]. [citado 15 de setembro de 2025]. Doença renal crônica - Distúrbios geniturinários. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/distúrbios-geniturinários/doença-renal-crônica/doença-renal-crônica

50. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa AD de M, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. Arq Bras Cardiol. 116(3):516–658.

51. Ibrahim T, Gebril A, Nasr MK, Samad A, Zaki HA. Unlocking the Optimal Analgesic Potential: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Intravenous, Oral, and Rectal Paracetamol in Equivalent Doses. Cureus. 15(7):e41876.

52. Stagg K. Intravenous versus oral paracetamol for postoperative analgesia: A systematic review. Journal of Perioperative Practice. 1 de outubro de 2021;31(10):373–8.

53. Can Ö, Kıyan GS, Yalçınlı S. Comparison of intravenous ibuprofen and paracetamol in the treatment of fever: A randomized double-blind study. The American Journal of Emergency Medicine. 1 de agosto de 2021;46:102–6.

54. Qureshi I, Abdulrashid K, Thomas SH, Abdel-Rahman ME, Pathan SA, Harris T. Comparison of intravenous paracetamol (acetaminophen) to intravenously or intramuscularly administered non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or opioids for patients presenting with moderate to severe acute pain conditions to the ED: systematic review and meta-analysis. Emerg Med J. julho de 2023;40(7):499–508.

55. Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editores. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. 673–706 p.

56. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. Bone Res. 27 de abril de 2018;6(1):15.

57. Black RJ, Cross M, Haile LM, Culbreth GT, Steinmetz JD, Hagins H, et al. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet Rheumatology. 1 de outubro de 2023;5(10):e594–610.

58. Anos de vida ajustados pela incapacidade [Internet]. EUPATI Toolbox. [citado 30 de julho de 2025]. Disponível em: https://toolbox.eupati.eu/glossary/anos-de-vida-ajustados-pela-incapacidade/?lang=pt-pt

59. Chua JR, Gibson KA, Pincus T. Pain and other self-reported scores in patients with osteoarthritis indicate generally similar disease burden to patients with rheumatoid arthritis. Clinical and Experimental Rheumatology. 2017;

60. Wang Z, Xiao Z, Sun C, Xu G, He J. Global, regional and national burden of osteoarthritis in 1990–2021: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021. BMC Musculoskeletal Disorders. 19 de dezembro de 2024;25(1):1021.

61. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. Osteoarthritis. Nat Rev Dis Primers. 13 de outubro de 2016;2(1):16072.

62. Geryk LL, Carpenter DM, Blalock SJ, DeVellis RF, Jordan JM. The impact of co-morbidity on health-related quality of life in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(3):366–74.

63. Firestein GS, McInnes IB, Koretzky GA, Mikuls TR, Neogi T, O'Dell JR, editores. Firestein & Kelley's textbook of rheumatology. Twelfth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2025.

64. Mueller AL, Payandeh Z, Mohammadkhani N, Mubarak SMH, Zakeri A, Alagheband Bahrami A, et al. Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: New Treatment Strategies. Cells. 4 de novembro de 2021;10(11):3017.

65. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. The Lancet. abril de 2019;393(10182):1745–59.

66. Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. fevereiro de 2018;52(3):167–75.

67. Glucosamine [Internet]. [citado 30 de setembro de 2025]. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB01296

68. Jerosch J. Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. Int J Rheumatol. 2011;2011:969012.

69. Chondroitin sulfate [Internet]. [citado 30 de agosto de 2025]. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB09301

70. Over-the-Counter Anti-inflammatory Supplements for Adjunctive Rheumatoid Arthritis Therapy: A Comprehensive Narrative Review. Aging dis [Internet]. 2024 [citado 2 de agosto de 2025]; Disponível em: https://www.aginganddisease.org/EN/10.14336/AD.2024.0131

71. Hidayat R, Parlindungan F, Nisa JI, Mahendra AI, Indika MI, Efendi C. Efficacy of Curcuma longa in relieving pain symptoms of knee osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. J Rheum Dis. 1 de janeiro de 2025;32(1):17–29.

72. Zeng L, Yu G, Hao W, Yang K, Chen H. The efficacy and safety of Curcuma longa extract and curcumin supplements on osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Biosci Rep. 10 de junho de 2021;41(6):BSR20210817.

73. Zeng L, Yang T, Yang K, Yu G, Li J, Xiang W, et al. Efficacy and Safety of Curcumin and Curcuma longa Extract in the Treatment of Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. Front Immunol. 22 de julho de 2022;13:891822.

74. Kou H, Huang L, Jin M, He Q, Zhang R, Ma J. Effect of curcumin on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Front Immunol. 31 de maio de 2023;14:1121655.

75. Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanism of Action. Em: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., editores. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citado 1 de agosto de 2025]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/

76. Charoenngam N. Vitamin D and Rheumatic Diseases: A Review of Clinical Evidence. IJMS. 1 de outubro de 2021;22(19):10659.

77. Rajaei E, Mowla K, Ghorbani A, Bahadoram S, Bahadoram M, Dargahi-Malamir M. The Effect of Omega-3 Fatty Acids in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Receiving DMARDs Therapy: Double-Blind Randomized Controlled Trial. GJHS. 3 de novembro de 2015;8(7):18.

78. Wong SW, Kwon MJ, Choi AMK, Kim HP, Nakahira K, Hwang DH. Fatty Acids Modulate Toll-like Receptor 4 Activation through Regulation of Receptor Dimerization and Recruitment into Lipid Rafts in a Reactive Oxygen Species-dependent Manner. Journal of Biological Chemistry. outubro de 2009;284(40):27384–92.

79. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids. abril de 2015;1851(4):469–84.

80. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? Brit J Clinical Pharma. março de 2013;75(3):645–62.

81. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. Nat Rev Immunol. maio de 2008;8(5):349–61.

82. Gwinnutt JM, Wieczorek M, Rodríguez-Carrio J, Balanescu A, Bischoff-Ferrari HA, Boonen A, et al. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. RMD Open. 11 de maio de 2022;8(2):e002167.

83. Zeng L, Yang T, Yang K, Yu G, Li J, Xiang W, et al. Efficacy and Safety of Curcumin and Curcuma longa Extract in the Treatment of Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. Front Immunol. 22 de julho de 2022;13:891822.

84. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease. julho de 2021;8(3):313–21.

85. World Health Organization. Dementia [Internet]. 2025 [citado 14 de setembro de 2025]. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia

86. Stefaniak O, Dobrzyńska M, Drzymała-Czyż S, Przysławski J. Diet in the Prevention of Alzheimer's Disease: Current Knowledge and Future Research Requirements. Nutrients. 30 de outubro de 2022;14(21):4564.

87. Cai Z, Xiao M, Chang L, Yan LJ. Role of insulin resistance in Alzheimer's disease. Metab Brain Dis. agosto de 2015;30(4):839–51.

88. Wei Z, Koya J, Reznik SE. Insulin Resistance Exacerbates Alzheimer Disease via Multiple Mechanisms. Front Neurosci. 19 de julho de 2021;15:687157.

89. World Health Organization. Diabetes [Internet]. 2024 [citado 14 de setembro de 2025]. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes

90. Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 1 de setembro de 2021;50(3):337–55.

91. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. IJN. julho de 2019;Volume 14:5541–54.

92. Kamatham PT, Shukla R, Khatri DK, Vora LK. Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics for Alzheimer's disease: Breaking the memory barrier. Ageing Research Reviews. 1 de novembro de 2024;101:102481.

93. Cha MY, Han SH, Son SM, Hong HS, Choi YJ, Byun J, et al. Mitochondria-Specific Accumulation of Amyloid β Induces Mitochondrial Dysfunction Leading to Apoptotic Cell Death. PLOS ONE. 13 de abril de 2012;7(4):e34929.

94. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. Diabetes Metab J. 31 de janeiro de 2022;46(1):15–37.

95. Li M, Chi X, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. Sig Transduct Target Ther. 6 de julho de 2022;7(1):216.

96. Twarda-Clapa A, Olczak A, Białkowska AM, Koziołkiewicz M. Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs. Cells. 12 de abril de 2022;11(8):1312.

97. Li Z, Lin C, Cai X, Lv F, Yang W, Ji L. Anti-diabetic agents and the risks of dementia in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. Alzheimer's Research & Therapy. 23 de dezembro de 2024;16(1):272.

98. Kuate Defo A, Bakula V, Pisaturo A, Labos C, Wing SS, Daskalopoulou SS. Diabetes, antidiabetic medications and risk of dementia: A systematic umbrella review and meta-analysis. Diabetes Obesity Metabolism. fevereiro de 2024;26(2):441–62.

99. Picciotto MR, Higley MJ, Mineur YS. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. Neuron. 4 de outubro de 2012;76(1):116–29.

100. Mancinetti F, Xenos D, De Fano M, Mazzieri A, Porcellati F, Boccardi V, et al. Diabetes-Alzheimer's connection in older age: SGLT2 inhibitors as promising modulators of disease pathways. Ageing Research Reviews. setembro de 2023;90:102018.

101. Seufert J, Gallwitz B. The extra-pancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: a focus on the cardiovascular, gastrointestinal and central nervous systems. Diabetes Obesity Metabolism. agosto de 2014;16(8):673–88.

102. Kopp KO, Glotfelty EJ, Li Y, Greig NH. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neurodegenerative disease treatment. Pharmacological Research. dezembro de 2022;186:106550.

103. Umemura T, Kawamura T. Neuroprotective properties of DPP-4i: A therapeutic target for dementia prevention in elderly diabetic patients? J of Diabetes Invest. abril de 2023;14(4):525–7.

104. Siddiqui N, Ali J, Parvez S, Zameer S, Najmi AK, Akhtar M. Linagliptin, a DPP-4 inhibitor, ameliorates Aβ (1−42) peptides induced neurodegeneration and brain insulin resistance (BIR) via insulin receptor substrate-1 (IRS-1) in rat model of Alzheimer's disease. Neuropharmacology. 1 de setembro de 2021;195:108662.

105. Alhowail A, Alsikhan R, Alsaud M, Aldubayan M, Rabbani SI. Protective Effects of Pioglitazone on Cognitive Impairment and the Underlying Mechanisms: A Review of Literature. DDDT. agosto de 2022;Volume 16:2919–31.

106. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. Curr Diab Rep. dezembro de 2019;19(12):151.

107. Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Szydłowska A, Skupień A, Mikiciuk-Olasik E, Huttunen KM. Metformin – a Future Therapy for Neurodegenerative Diseases: Theme: Drug Discovery, Development and Delivery in Alzheimer's Disease Guest Editor: Davide Brambilla. Pharm Res. dezembro de 2017;34(12):2614–27.

108. Ning P, Luo A, Mu X, Xu Y, Li T. Exploring the dual character of metformin in Alzheimer's disease. Neuropharmacology. abril de 2022;207:108966.

Anexos

Anexo 1: Pedido de Autorização de Utilização Excecional

Pedido de AUE de grupos de doentes ou populacionais por Hospitais

AUE destinada a permitir a utilização de medicamentos considerados imprescindíveis e sem alternativa terapêutica

1. Identificação do hospital

Nome	**Hospital da Trofa**
Morada	**R. António Sá Couto de Araújo, nº105**
Código postal	**4785-409**
E-mail	**farmacia.geral@trofasaude.com**
Telefone	**252090677**
Número de autorização de aquisição direta	**575/AqD**

2. Identificação do medicamento

Nome do medicamento	Clique ou toque aqui para introduzir texto.
DCI / Substância ativa	Clique ou toque aqui para introduzir texto.
Forma farmacêutica	Clique ou toque aqui para introduzir texto.
Dosagem	Clique ou toque aqui para introduzir texto.
Apresentação	Clique ou toque aqui para introduzir texto.

	Sim	Não
Medicamento em rutura	☐	☐
FNM	☐	☐ Preencher Justificação clínica (ponto 5 deste formulário)
Medicamento com dispensa de justificação clínica	☐	☐ Preencher Justificação clínica (ponto 5 deste formulário)
Medicamento contém substâncias controladas	☐ Requer emissão de Certificado de importação	☐
Derivado do sangue ou plasma, vacina ou medicamento contendo albumina humana como excipiente	☐ Requer emissão de CAUL	☐

3. Caracterização da cadeia de importação do medicamento

Titular de AIM	Clique ou toque aqui para introduzir texto.
País da AIM	Clique ou toque aqui para introduzir texto.

Pedido de AUE de grupos de doentes ou populacionais por Hospitais **Data da última atualização: 11/09/2023**

Fabricante	Clique ou toque aqui para introduzir texto.
País de fabrico	Clique ou toque aqui para introduzir texto.
Libertador de lote (se aplicável)	Clique ou toque aqui para introduzir texto.
País de libertação de lote (se aplicável)	Clique ou toque aqui para introduzir texto.
Distribuidor do país de procedência	Clique ou toque aqui para introduzir texto.
País de procedência	Clique ou toque aqui para introduzir texto.

Distribuidor em Portugal	Clique ou toque aqui para introduzir texto.
Alfândega (se aplicável)	Clique ou toque aqui para introduzir texto.

4. Caracterização do pedido

Quantidade a adquirir (em unidades CHNM)	Clique ou toque aqui para introduzir texto.
Preço unitário (com IVA)	Clique ou toque aqui para introduzir texto.
Estimativa da despesa (com IVA)	Clique ou toque aqui para introduzir texto.

Consumo do medicamento no último ano (em unidades CHNM)	Clique ou toque aqui para introduzir texto.
Período expectável para consumo da AUE	Clique ou toque aqui para introduzir texto.

5. Justificação clínica

Preencher, ou anexar ao e-mail, se o medicamento não constar do FNM ou não constar da lista de medicamentos com dispensa de justificação clínica.

Indicação terapêutica para a qual se pretende o medicamento	Clique ou toque aqui para introduzir texto.
Descrição das razões para não se utilizarem as alternativas existentes no mercado	Clique ou toque aqui para introduzir texto.
Fundamentação científica da utilização do medicamento (por exemplo, bibliografia)	Clique ou toque aqui para introduzir texto.

6. Termo de responsabilidade

Eu, Clique ou toque aqui para introduzir texto.**, na qualidade de** Clique ou toque aqui para introduzir texto. **desta instituição de saúde:**

☒ Aceito, para efeitos do previsto no artigo 9.º Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro, que as comunicações com o Infarmed no âmbito do presente pedido sejam feitas através das seguintes caixas de correio eletrónico uss@infarmed.pt e e-mail do requerente.

☒ Igualmente aceito que as comunicações por correio eletrónico, feitas nos termos do parágrafo anterior, se revestem de valor probatório e a respetiva autoria é atribuída ao remetente, independentemente dos nomes dos colaboradores nelas constantes.

☐ Comprometo-me a disponibilizar o RCM aprovado no país de origem ou outro documento necessário à avaliação da presente AUE, caso seja solicitado pelo Infarmed.

☐ O presente pedido de AUE reuniu todas as autorizações internas necessárias à utilização deste medicamento nesta instituição de saúde.

☐ Responsabilizo-me pelo conteúdo deste formulário.

Clique ou toque para introduzir uma data.

Clique ou toque aqui para introduzir texto.

Certificado de importação

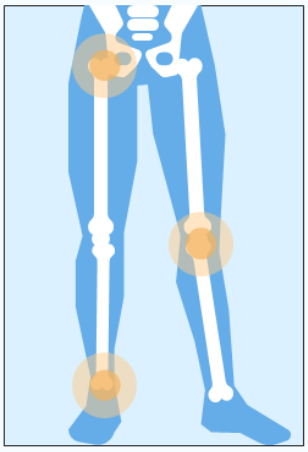
A utilização de medicamentos contendo substâncias controladas carece ainda da emissão de Certificado de importação.

CAUL

A utilização de derivados do sangue ou plasma, vacinas ou medicamentos contendo albumina humana como excipiente carece ainda da emissão de Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL).

Anexo 2: Diapositivos da formação interna sobre suplementos articulares

U.PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO



Suplementos orais para doenças articulares

Formação interna na Farmácia Central de Rio Tinto

Eduarda Lopes

Índice

01 Introdução

02 Fatores de risco

03 Fisiopatologia

04 Suplementos

05 Evidência

06 Conclusão

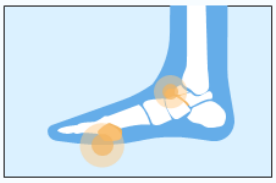
Introdução

Artrite Reumatoide

- Afeta cerca de 17,6 milhões de pessoas
- DALY: 3,06 milhões
- Alguns dos sintomas são artralgia, inchaço e vermelhidão e limitação da amplitude de movimento

Osteoartrite

- Afeta cerca de 606,5 milhões de pessoas
- DALY: 21,3 milhões
- Os sintomas mais comuns são rigidez matinal, crepitação ao movimento e artralgia

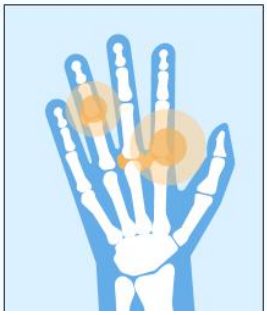


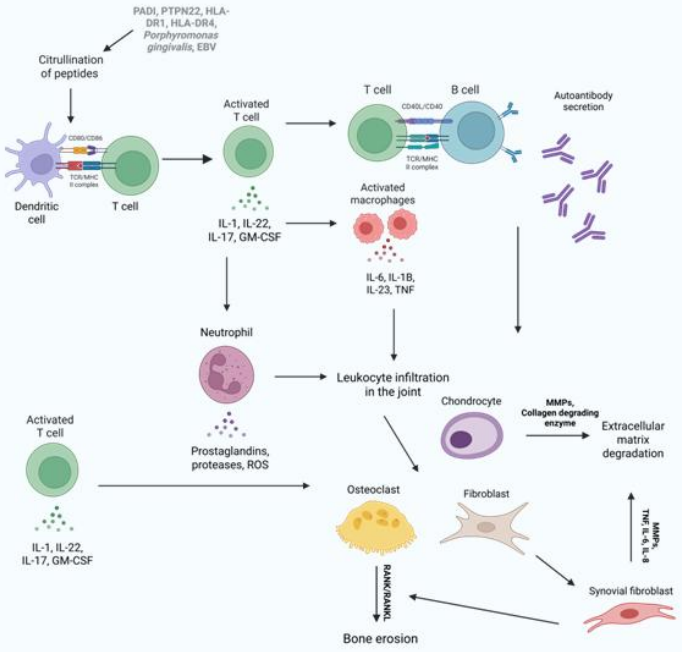
DALY: Disability-Adjusted Life Year – é um indicador usado para medir a carga global de uma doença. Combina anos de vida vividos com a doença e anos de vida perdidos devido a mortes prematuras

Fatores de risco

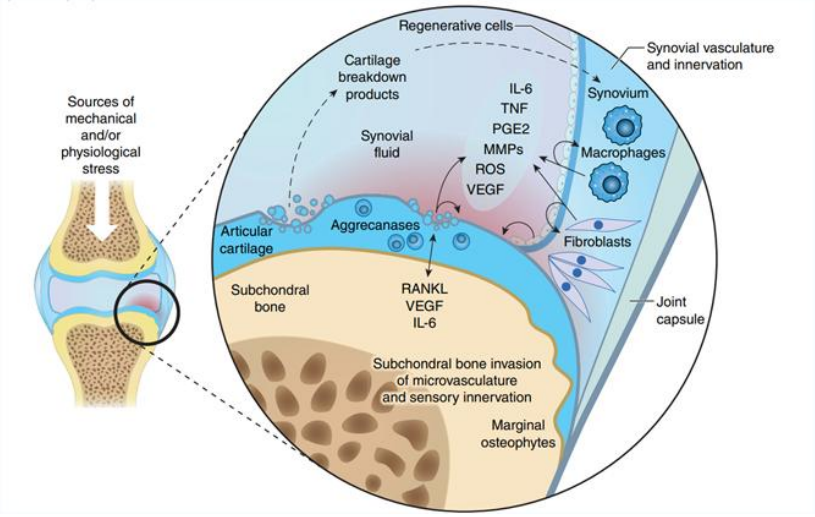
Fator de risco	Artrite Reumatoide	Osetoartrite
Idade	Aumenta com a idade, mas normalmente tem início entre os 40 e 60 anos	É o fator mais relevante, mas partir dos 50 aumenta exponencialmente
Género	2,5x mais comum em mulheres	Depende da articulação afetada, mas tem maior prevalência em mulheres
Tabagismo	Maior fator de risco modificável	Possível associação por inflamação sistémica
Variações geográficas	Mais prevalente em países desenvolvidos	Mais prevalente em países desenvolvidos com maior índice de obesidade e sedentarismo e população envelhecida
Obesidade	Risco baixo por inflamação sistémica	Maior fator de risco modificável principalmente para articulações que sustentam peso
Lesão/stress articular	Associação limitada, pode aumentar risco por ativação imune	Mais relevante por levar a degradação de cartilagem
Fatores hormonais	Estrogénio pode afetar a resposta imune	Deficiência de estrogénio na menopausa afeta metabolismo na cartilagem e aumenta risco
Dieta	Consumo alto de sal pode aumentar autoimunidade	Consumo alto de açúcar e baixo de antioxidantes pioram a doença por aumentar inflamação

Fisiopatologia da artrite reumatoide





Fisiopatologia da osteoartrite



Suplementos avaliados

Glucosamina e condroitina

Componentes naturais dos proteoglicanos articulares
Condroitina tem ação anti-inflamatória

Curcuma

Ação anti-inflamatória e anti-oxidante

Vitamina D

Ação imunomodulatória e osteoprotetora

Ómega-3

Promotor da resolução da inflamação

Mecanismo de ação dos suplementos

Suplemento	Mecanismo de ação	Potencial relevância clínica em doenças reumáticas
Glucosamina	- Passo limitante na síntese de glicoproteínas e GAGs como condroitina, ácido hialurônico, queratano. - Favorece elasticidade, hidratação e lubrificação articular. - Evidência limitada de incorporação direta na cartilagem.	Osteoartrose (OA): potencial efeito condroprotetor e melhora da função articular.
Condroitina	- GAG mais abundante no agrecano. - Ação osmótica: atrai água, aumentando amortecimento articular. - Inibição de COX-2 → menor produção de prostaglandinas. - Inibição de TLRs, MMPs, ADAMTS-4/-5. - Classificada como fármaco sintomático de ação lenta para OA.	Osteoartrose (OA): alívio sintomático, possível proteção estrutural da cartilagem.
Curcuma (Curcumina)	- Reduz citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8) circulantes. - Inibe COX-2 e 5-LOX → menor síntese de prostaglandinas e leucotrienos. - Modula células Th17 ↓ e Treg ↑. - Inibe angiogénese. - Protege cartilagem: inibição da MMP-3 diminui a degradação da MEC.	Doenças inflamatórias e autoimunes (ex.: AR, espondiloartrites, OA): ação anti-inflamatória e imunomodulatória, possível retardo da degeneração articular.
Vitamina D (Calcitriol)	- Aumenta absorção intestinal e reabsorção renal de cálcio/fosfato. - Estimula RANKL (ativação osteoclastos) e osteocalcina (formação óssea). - Reduz PTH e aumenta FGF-23 → equilíbrio ósseo. - Imunomodulação: induz fenótipo mais tolerogénico, IL-12/23 ↓, IL-10 ↑, diferenciação T → Treg, apoptose de linfócitos B ativados.	Doenças autoimunes (AR, LES, esclerose múltipla): efeito imunomodulador. Doenças inflamatórias e doentes sob glucocorticoides: prevenção de osteoporose e degradação óssea.
Ómega-3 (EPA, DHA)	- Substituem ácido araquidônico nas membranas celulares. - EPA → PG-3 e LT-5 (menor potencia inflamatória). - Produção de resolvinas (↓ migração neutrofílica, ↓ ativação do NF-κB) e protectinas (↓ INFγ, TNFα; apoptose de linfócitos T; ↑ CCR5). - DHA inibe dimerização do TLR-4 → bloqueio da via NF-κB.	Artrite reumatoide e doenças inflamatórias: redução da inflamação sistémica, menor progressão do dano articular, potencial adjuvante em regimes anti-inflamatórios.

Evidências clínicas

Glucosamina e condroitina	Curcuma	Vitamina D	Ómega-3
AR Qualidade da evidência: Baixa* Efeito: Ausente* **OA** Qualidade da evidência: Moderada Efeito: Melhoria funcional e diminuição de artralgia modestas	**AR** Qualidade da evidência: Baixa Efeito: Alta ação anti-inflamatória comparada ao diclofenac **OA** Qualidade da evidência: Baixa Efeito: Melhoria de função articular e dor crónica	**AR** Qualidade da evidência: Moderada Efeito: Positivo para altas doses e deficiência associada a mau prognóstico **OA** Qualidade da evidência: Moderada Efeito: Melhoria funcional e diminuição de dor modestas	**AR** Qualidade da evidência: Moderada Efeito: Modesta diminuição da rigidez matinal **OA** Qualidade da evidência: Moderada Efeito: Ausente

*Apenas para a glucosamina

Conclusão



- As evidências disponíveis sobre o uso de suplementos em doenças reumáticas não são de alta qualidade.
- Necessidade estudos mais robustos que permitam esclarecer se a utilização desses produtos resulta em benefícios clínicos.
- Devem ser considerados potenciais fatores de confusão, tais como:
  - o estilo de vida dos participantes;
  - a distinção entre o uso com finalidade preventiva ou terapêutica;
  - o estágio da doença na altura dos ensaios.
- Neste contexto, o papel do farmacêutico é:
  - orientar os utentes quanto às opções disponíveis com melhor evidência científica;
  - deixar explícito que a suplementação é um complemento à um estilo de vida saudável;
  - reforçar esses produtos não são alternativa ao tratamento farmacológico prescrito.

Bibliografia

1. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. Bone Res. 27 de abril de 2018;6(1):15.

2. Black RJ, Cross M, Haile LM, Culbreth GT, Steinmetz JD, Hagins H, et al. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet Rheumatology. 1 de outubro de 2023;5(10):e594–610.

3. Anos de vida ajustados pela incapacidade [Internet]. EUPATI Toolbox. [citado 30 de julho de 2025]. Disponível em: https://toolbox.eupati.eu/glossary/anos-de-vida-ajustados-pela-incapacidade/?lang=pt-pt

4. Chua JR, Gibson KA, Pincus T. Pain and other self-reported scores in patients with osteoarthritis indicate generally similar disease burden to patients with rheumatoid arthritis. Clinical and Experimental Rheumatology. 2017;

5. Wang Z, Xiao Z, Sun C, Xu G, He J. Global, regional and national burden of osteoarthritis in 1990–2021: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021. BMC Musculoskeletal Disorders. 19 de dezembro de 2024;25(1):1021.

6. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. Osteoarthritis. Nat Rev Dis Primers. 13 de outubro de 2016;2(1):16072.

7. Geryk LL, Carpenter DM, Blalock SJ, DeVellis RF, Jordan JM. The impact of co-morbidity on health-related quality of life in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(3):366–74.

8. Firestein GS, McInnes IB, Koretzky GA, Mikuls TR, Neogi T, O'Dell JR, editores. Firestein & Kelley's textbook of rheumatology. Twelfth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2025.

9. Mueller AL, Payandeh Z, Mohammadkhani N, Mubarak SMH, Zakeri A, Alagheband Bahrami A, et al. Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: New Treatment Strategies. Cells. 4 de novembro de 2021;10(11):3017.

10. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. The Lancet. abril de 2019;393(10182):1745–59.

11. Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. fevereiro de 2018;52(3):167–75.

12. Jerosch J. Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. Int J Rheumatol. 2011;2011:969012.

13. Chondroitin sulfate [Internet]. [citado 30 de agosto de 2025]. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB09301

14. Over-the-Counter Anti-inflammatory Supplements for Adjunctive Rheumatoid Arthritis Therapy: A Comprehensive Narrative Review. Aging dis [Internet]. 2024 [citado 2 de agosto de 2025]; Disponível em: https://www.aginganddisease.org/EN/10.14336/AD.2024.0131

Bibliografia

15. Hidayat R, Parlindungan F, Nisa JI, Mahendra AI, Indika MI, Efendi C. Efficacy of Curcuma longa in relieving pain symptoms of knee osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. J Rheum Dis. 1 de janeiro de 2025;32(1):17–29.

16. Zeng L, Yu G, Hao W, Yang K, Chen H. The efficacy and safety of Curcuma longa extract and curcumin supplements on osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Biosci Rep. 10 de junho de 2021;41(6):BSR20210817.

17. Zeng L, Yang T, Yang K, Yu G, Li J, Xiang W, et al. Efficacy and Safety of Curcumin and Curcuma longa Extract in the Treatment of Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. Front Immunol. 22 de julho de 2022;13:891822.

18. Kou H, Huang L, Jin M, He Q, Zhang R, Ma J. Effect of curcumin on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Front Immunol. 31 de maio de 2023;14:1121655.

19. Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanism of Action. Em: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., editores. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citado 1 de agosto de 2025]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/

20. Charoenngam N. Vitamin D and Rheumatic Diseases: A Review of Clinical Evidence. IJMS. 1 de outubro de 2021;22(19):10659.

21. Rajaei E, Mowla K, Ghorbani A, Bahadoram S, Bahadoram M, Dargahi-Malamir M. The Effect of Omega-3 Fatty Acids in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Receiving DMARDs Therapy: Double-Blind Randomized Controlled Trial. GJHS. 3 de novembro de 2015;8(7):18.

22. Wong SW, Kwon MJ, Choi AMK, Kim HP, Nakahira K, Hwang DH. Fatty Acids Modulate Toll-like Receptor 4 Activation through Regulation of Receptor Dimerization and Recruitment into Lipid Rafts in a Reactive Oxygen Species-dependent Manner. Journal of Biological Chemistry. outubro de 2009;284(40):27384–92.

23. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids. abril de 2015;1851(4):469–84.

24. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? Brit J Clinical Pharma. março de 2013;75(3):645–62.

25. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. Nat Rev Immunol. maio de 2008;8(5):349–61.

26. Gwinnutt JM, Wieczorek M, Rodríguez-Carrio J, Balanescu A, Bischoff-Ferrari HA, Boonen A, et al. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. RMD Open. 11 de maio de 2022;8(2):e002167.

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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