



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Inês Dias Freire

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Antidiabéticos Orais como Estratégia Terapêutica na Osteoartrite” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Doutora Ana Miguel Matos, do Dr. Nélio Oliveira e da Professora Doutora Cátia Moreira de Sousa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

Inês Dias Freire

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Antidiabéticos Orais como Estratégia Terapêutica na Osteoartrite” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação dUDoutora Ana Miguel Matos, dc Dr. Nélio Oliveira e dUProfessora Doutora 7 zhU Moreira de Sousa Yapresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Eu, Inês Dias Freire, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017256921, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Antidiabéticos Orais como Estratégia Terapêutica na Osteoartrite” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 29 de agosto de 2022,

Inês Dias Freire

(Inês Dias Freire)

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, irmã e irmão por todo o apoio dado ao longo de todo o meu percurso académico, que me permitiu aqui chegar, por terem sempre acreditado nas minhas capacidades e me guiarem por forma a ter um futuro profissional brilhante.

Ao Samuel por me acompanhar e apoiar em todas as etapas da minha vida e de me ter ajudado a alcançar os meus objetivos, com amor, companheirismo e amizade.

À Marília por todas as vivências partilhadas, por ter sido, ao longo desta caminhada, uma incrível companheira de quarto, pelos conselhos, pelos desabafos, por estar sempre lá.

Aos meus amigos por estarem sempre disponíveis para me ouvir e para me apoiar em todas as decisões, um obrigado especial, aos que me acompanharam nesta fase incrível e única das nossas vidas, por todos os momentos vividos.

À professora Doutora Cátia Moreira de Sousa por toda a sua disponibilidade, atenção e compreensão ao longo da elaboração da monografia e pela sua exemplar orientação.

A toda a equipa da Farmácia Saúde, deixo uma palavra de gratidão pelo contributo que tiveram na minha formação, por me terem permitido finalizar da melhor forma o meu percurso académico. Tenho a certeza de que, ao longo do meu percurso profissional, serei uma farmacêutica com um bocadinho de cada um de vós, obrigado.

À equipa do Laboratório de Análises Clínicas da UC por todos os ensinamentos transmitidos e pelo acompanhamento ao longo de todo o estágio.

A toda a minha família por estarem sempre presentes em todas as fases da minha vida.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pelas aprendizagens transmitidas e pelo exemplar acompanhamento ao longo dos 5 anos.

A ti Coimbra que me permitiste viver uma das melhores etapas da minha vida.

## ÍNDICE

### PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ANÁLISES CLÍNICAS

LISTA DE ABREVIATURAS .....	8
1. INTRODUÇÃO .....	9
2. ANÁLISE SWOT .....	10
2.1. Pontos Fortes .....	10
2.1.1. Acolhimento e Integração .....	10
2.1.2. Equipa Técnica.....	10
2.1.3. Aprendizagem.....	11
2.1.4. Autonomia e Confiança nos Estagiários .....	11
2.2. Pontos Fracos.....	12
2.2.1. Falta de Credenciais de Acesso ao Programa Informático .....	12
2.3. Oportunidades .....	12
2.3.1. Aplicação de conhecimentos teóricos de MICF.....	12
2.3.2. Formação complementar .....	13
2.3.3. Realização de Trabalhos Teóricos .....	13
2.4. Ameaças.....	14
2.4.1. Situação pandémica COVID-19.....	14
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	15
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16

### PARTE II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

LISTA DE ABREVIATURAS .....	18
1. INTRODUÇÃO .....	19
2. ANÁLISE SWOT .....	20
2.1. Pontos Fortes .....	21
2.1.1. Localização da Farmácia .....	21
2.1.2. Integração e Apoio da Equipa .....	21
2.1.3. Serviços Farmacêuticos Prestados.....	21
2.1.4. Diversidade de Funções Executadas .....	22
2.1.5. Utentes Fidelizados .....	22
2.1.6. Colaboração com outros profissionais de saúde .....	23
2.1.7. Produtos Ortopédicos .....	23
2.1.8. Laboratório de Medicamentos e Produtos Manipulados.....	24
2.1.9. Realização de Consulta Farmacêutica .....	25
2.2. Pontos Fracos.....	25
2.2.1. Associação Entre os Nomes Comerciais e o Nome do Princípio Ativo (API) .....	25
2.3. Oportunidades .....	26
2.3.1. Aplicação dos Conhecimentos Teóricos de MICF .....	26
2.3.2. Formação contínua.....	26
2.3.3. Preparação de Medicamentos e Produtos Manipulados .....	26
2.3.4. Realização de Preparação Individualizada de Medicação (PIM) .....	27
2.3.5. Participação na Cedência de Medicamentos Hospitalares .....	28
2.3.6. Realização de Testes de Antígeno de Uso Profissional .....	28

2.4. Ameaças.....	29
2.4.1. Medicamentos Esgotados.....	29
2.4.2. Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) em grandes superfícies.....	29
2.4.3. Constantes Tentativas de Aquisição de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) sem prescrição médica.....	30
2.4.4. Consulta Farmacêutica Não Comparticipada .....	31
3. INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA – CASOS PRÁTICOS.....	32
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
6. ANEXOS.....	38
Anexo A – Exemplo de Ficha de Preparação de um Medicamento Manipulado .....	38
Anexo B – Máquina de Preparação Individualizada da Medicação .....	40
Anexo C – Organizador Individual de PIM.....	40
Anexo D – Máquina Desblistadora .....	41

### **PARTE III – MONOGRAFIA: “ANTIDIABÉTICOS ORAIS COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NA OSTEOARTRITE”**

RESUMO.....	43
ABSTRACT .....	44
LISTA DE ABREVIATURAS .....	45
1. OSTEOARTRITE.....	47
2. DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2 .....	50
3. RELAÇÃO ENTRE OSTEOARTRITE E DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2.....	54
4. ANTIDIABÉTICOS ORAIS COM POTENCIAL TERAPÊUTICO NA OA .....	56
4.1. Biguanidas .....	56
4.1.1. Metformina.....	56
4.2. Inibidores da DPP-4 .....	59
4.2.1. Alogliptina.....	59
4.2.2. Vildagliptina .....	60
4.2.3. Saxagliptina .....	60
4.2.4. Linagliptina.....	61
4.2.5. Gemigliptina .....	62
4.3. Tiazolidinedionas .....	62
4.3.1. Pioglitazona .....	62
5. CONCLUSÕES .....	64
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65

# PARTE I

## RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ANÁLISES CLÍNICAS

Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra



Orientado por Doutora Ana Miguel Matos

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**COVID-19** – *Coronavirus Disease 2019*

**DGS** – Direção Geral de Saúde

**FFUC** – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**LACUC** – Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**RT-PCR** – Reação de Polimerase em Cadeia com Transcriptase Reversa

**SARS-CoV-2** – Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus 2

**SWOT** – *Strengths, Weakness, Opportunities and Threats* / Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças



## I. INTRODUÇÃO

No decorrer do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) somos confrontados com as diversas saídas profissionais que temos a possibilidade de seguir, acarretando uma enorme vontade de experimentar cada uma delas. Assim, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) proporciona aos seus estudantes a possibilidade de realizar um estágio adicional ao estágio de Farmácia Comunitária, o que se torna numa mais-valia para o nosso percurso académico e profissional.

Posto isto, decidi aproveitar esta valiosa oportunidade optando por realizar um estágio no ramo das Análises Clínicas. A minha decisão passou por aqui devido ao facto de ser uma área pouco reconhecida ao longo do nosso percurso académico, o que me suscitou interesse em aprofundar os meus conhecimentos nesta vertente.

Sendo assim e uma vez que o Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra (LACUC) se prontificou a orientar estágios, a minha escolha passou por este laboratório, onde realizei o meu estágio durante o período de 10 de janeiro de 2022 a 31 de março de 2022.

O LACUC foi fundado em 1983, inicialmente estava sediado na FFUC, no entanto atualmente as suas instalações são no Edifício da Faculdade de Medicina, no Pólo I da Universidade de Coimbra. A direção técnica do LACUC é da responsabilidade da Doutora Ana Miguel Matos. O LACUC tinha como objetivo a realização de análises clínicas convencionais a toda a comunidade, mas em março de 2020 devido ao impacto da pandemia de COVID-19, com conseqüente procura e necessidade de locais para o diagnóstico da doença resultante da infeção por Sars-Cov-2, o laboratório mudou a sua estratégia dedicando-se exclusivamente ao diagnóstico da COVID-19, de modo a dar resposta àquelas que eram as exigências impostas pela pandemia. Para além disso, o LACUC realiza também testes para avaliar a imunidade desenvolvida após a infeção por Sars-Cov-2 ou após a vacinação.

## 2. ANÁLISE SWOT

A elaboração deste relatório de estágio pressupõe a realização de uma análise SWOT onde serão abordados, a nível da dimensão interna, os Pontos Fortes (*Strengths*) e os Pontos Fracos (*Weaknesses*) enquanto que, a nível da dimensão externa, serão abordadas as Oportunidades (*Opportunities*) e as Ameaças (*Threats*), que se destacaram no decorrer do estágio no LACUC. Na Tabela I encontram-se esquematizados os tópicos abordados na análise SWOT que, de seguida, serão devidamente fundamentados.

**Tabela I – Análise SWOT**

Acolhimento e Integração Equipa Técnica Aprendizagem Autonomia e Confiança nos Estagiários	Falta de Credenciais de Acesso ao Programa Informático
<b>Pontos Fortes</b>	<b>Pontos Fracos</b>
<b>Oportunidades</b>	<b>Ameaças</b>
Aplicação de Conhecimentos Teóricos de MICF Formação Complementar Realização de Trabalhos Teóricos	Situação Pandémica COVID-19

### 2.1. Pontos Fortes

#### 2.1.1. Acolhimento e Integração

Os novos estagiários que chegam ao LACUC são recebidos pela Diretora Técnica que realiza uma apresentação sobre as atividades desempenhadas pelo laboratório com uma posterior visita às instalações e apresentação aos elementos da equipa presentes. Para além disso, é também discutido com os novos estagiários a sugestão de horário a realizar por estes.

O processo de acolhimento e integração do laboratório resultou, na minha opinião, num ato importante e muito positivo, tendo sido possível obter uma breve adaptação ao ambiente profissional.

#### 2.1.2. Equipa Técnica

O LACUC é constituído por uma equipa técnica muito dinâmica, jovem, bem estruturada e multidisciplinar. Atualmente o laboratório conta com três equipas de trabalho que engloba a equipa de laboratório, a equipa de colheitas e a equipa administrativa. Ao longo

do estágio tive a oportunidade de contactar com as diversas equipas que se demonstraram disponíveis para ensinar, esclarecer e apoiar em tudo o que foi necessário. O facto de o LACUC ser composto por uma equipa multidisciplinar, trouxe-me vantagens, uma vez que me fez comunicar com profissionais com especializações diferentes, com perspectivas, realidades e personalidades distintas, possibilitando a troca de experiências profissionais com cada um deles. Destaco nesta equipa o rigor, profissionalismo, atenção e cuidado em todas as suas tarefas realizadas, o que se traduz em pontos fortes do laboratório e, por conseguinte, do meu estágio. Cada elemento desta equipa me transmitiu valores que levarei comigo para o meu futuro profissional. É uma equipa técnica caracterizada por uma boa relação entre todos o que contribuiu para um ambiente muito acolhedor ao longo de todo o período de estágio.

### **2.1.3. Aprendizagem**

A realização de um estágio pressupõe sempre novas aprendizagens. No LACUC tive a oportunidade de aprender e assimilar muita informação nova e relembrar alguns conhecimentos aprendidos previamente na minha formação académica. No dia-a-dia de um laboratório de Análises Clínicas são usados diversos aparelhos e diversas técnicas laboratoriais para a realização das análises dos doentes, portanto, com a realização do estágio no LACUC foi possível aprender o funcionamento e procedimentos de alguns desses equipamentos, como foi o caso do *Allinity m, m-2000, Architect plus ci4100*. Para além disso, foi também possível aprofundar os conhecimentos de técnicas a utilizar para a realização de testes laboratoriais, bem como informações relativas a colheitas de amostras.

Considero que este estágio me permitiu obter uma abrangente aprendizagem sobre a realidade das Análises Clínicas.

### **2.1.4. Autonomia e Confiança nos Estagiários**

No ambiente de trabalho do LACUC, desde o início, que nos foi permitida autonomia na realização de tarefas. Inicialmente, todas as tarefas eram realizadas pela equipa técnica do laboratório, os estagiários apenas visualizavam o que era feito, por forma a observar e assimilar os procedimentos que eram necessários realizar para desempenhar as tarefas diárias. A equipa do LACUC tinha sempre o cuidado de realçar todos os passos que tinham de ser efetuados e sempre explicando tudo detalhadamente de forma a não realizarmos a tarefa só por si, mas também percebermos o que se estava a fazer. Posteriormente, foi permitido aos estagiários começar a realizar as tarefas sempre com supervisão de, pelo menos, um elemento da equipa de modo a assegurar que faziam tudo de maneira certa e também para garantir que, se surgisse

uma dúvida, fosse possível esclarecê-la. Com o decorrer do estágio, a equipa do LACUC foi adquirindo uma maior confiança nos estagiários e praticamente foi dada total autonomia para a realização de determinadas tarefas.

É muito importante para um estagiário perceber que a equipa confia no seu trabalho e capacidades e, no ambiente de trabalho do LACUC, desde o início, que nos foi transmitido uma sensação de confiança que também só foi possível atingir porque toda a equipa foi imprescindível com o contributo que deram para a nossa aprendizagem. De realçar que a autonomia e confiança que nos foi depositada, resulta num ponto positivo na realização de um estágio, promovendo um aumento da autoestima dos estagiários e, conseqüentemente, uma maior vontade de aprender e fazer melhor para conseguirmos proporcionar um contributo positivo para o laboratório.

## **2.2. Pontos Fracos**

### **2.2.1. Falta de Credenciais de Acesso ao Programa Informático**

No LACUC é utilizado um programa informático onde se faz as inscrições e marcações dos doentes e são registados os resultados das suas análises clínicas. Diariamente utilizávamos este sistema para registar resultados dos testes rápidos de antigénio de uso profissional, bem como para integrar amostras externas ao LACUC, provenientes de lares de idosos, da medicina legal, de hospitais, entre outros. Ao longo do estágio senti que o facto de os estagiários não terem credenciais de acesso a este programa se tornou num ponto fraco, uma vez que sempre que nos era solicitado algo que tivesse de ser realizado no programa, era necessário vir algum elemento da equipa para colocar as suas credencias no computador, de modo que nós pudéssemos realizar a tarefa que nos tinha sido proposta. Portanto, de certo modo, tornou-se um pouco incómodo estarmos dependentes de credenciais de um colega da equipa técnica do laboratório para realizarmos determinadas tarefas, penso que, num próximo estágio, o LACUC possa ponderar o acesso a credenciais temporárias aos estagiários de MICF.

## **2.3. Oportunidades**

### **2.3.1. Aplicação de conhecimentos teóricos de MICF**

Com a realização deste estágio foi possível aplicar conhecimentos teóricos adquiridos no MICF, mais propriamente aprendizagens da unidade curricular de Virologia, que não nos foi possível pôr em prática no decorrer do curso. Estes conhecimentos refletiram-se no nosso dia-a-dia, tendo a possibilidade de quando nos era explicado os diferentes testes que iríamos realizar no decorrer do estágio, já termos bastantes conhecimentos prévios o que nos

permitiu interpretar de uma forma mais rápida e fácil o que nos era transmitido e, conseqüentemente, uma maior capacidade de realizar adequadamente as tarefas propostas e de interpretar os resultados obtidos.

Assim, ao longo deste estágio tornou-se possível consolidar estes conhecimentos teóricos ao pô-los em prática, o que se tornou numa oportunidade muito enriquecedora para o meu futuro profissional.

### **2.3.2. Formação complementar**

No LACUC foi-nos proposto a possibilidade de realizar formação complementar ao estágio, sendo, no entanto, opção de cada estagiário aceitar ou não. No meu caso, sendo que nos foi dada esta possibilidade e sendo uma pessoa aberta e disposta a novas aprendizagens e formações que possam enriquecer-me tanto pessoal como profissionalmente, tive uma formação na área das colheitas de produtos biológicos. Para a realização desta colheita há a necessidade de o profissional que a realiza estar devidamente habilitado para a fazer, bem como, para conservar e acondicionar a amostra colhida.<sup>1</sup> Há também protocolos de proteção que se devem cumprir, como a utilização adequada do Equipamento de Proteção Individual (EPI).<sup>2</sup>

Assim, tive a oportunidade de realizar colheitas de exsudato nasofaríngeo colhido por zaragatoa para deteção de infeção por SARS-Cov-2, sempre com supervisão de um profissional qualificado e de acordo com as normas da Direção Geral de Saúde (DGS). De realçar que esta oportunidade que o LACUC me deu contribuiu muito para o meu percurso, enriquecendo o meu currículo e formação profissional.

### **2.3.3. Realização de Trabalhos Teóricos**

No último mês do estágio verificou-se uma acentuada diminuição do trabalho diário do LACUC, com isso surgiu a necessidade de colmatar os tempos mais parados com uma proposta para a realização de trabalhos teóricos relacionados com o diagnóstico de doenças onde são imprescindíveis vários testes realizados nos laboratórios de Análises Clínicas. Com a realização destes trabalhos foi-me possível, por um lado, rever e aprofundar muitos conceitos e técnicas e, por outro lado, adquirir novos conhecimentos que considero importantes no meu futuro profissional. Para além disso, foi-nos proposto também que realizássemos uma apresentação oral desses trabalhos para todos os elementos da equipa do laboratório, tornando-se numa mais-valia uma vez que pudemos partilhar os nossos

conhecimentos com a equipa técnica do laboratório e também melhorar a nossa forma de comunicar para outros profissionais de saúde.

Portanto, considero que com esta oportunidade me foi possível expandir as minhas competências de pesquisa, síntese e de comunicação oral.

## **2.4. Ameaças**

### **2.4.1. Situação pandémica COVID-19**

Durante o período de estágio no LACUC, este esteve exclusivamente dedicado ao rastreio, diagnóstico e monitorização da infeção por SARS-CoV-2, o que nos restringiu as áreas de atuação das análises clínicas apenas à área da virologia. Isto deveu-se principalmente ao aparecimento da variante Ómicron do SARS-CoV-2 que culminou num aumento muito significativo do número de novos casos de COVID-19 em Portugal, pelo que era necessário estar focado nas necessidades da população.

Uma vez que o número de amostras diárias que chegavam ao LACUC, para realização de Testes Moleculares de Amplificação de Ácidos Nucleicos (TAAN)<sup>3</sup>, mais propriamente de RT-PCR, era muito elevado, tornava-se impossível conciliar a realização destes testes e a realização de outras análises clínicas que, por norma, também são realizadas neste laboratório. Assim sendo, todas os aparelhos relacionados com as outras análises clínicas estiveram parados e não nos foi possível durante o período de estágio utilizá-los, pelo que ao longo do estágio as atividades realizadas se tornaram muito monótonas.

Posto isto, concluo que a COVID-19 se tornou numa ameaça ao meu estágio visto que impediu a realização de outro tipo de análises, que se não fosse a situação pandémica nos teria sido possibilitada.

### **3. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O estágio curricular realizado no LACUC foi o meu primeiro contacto com as Análises Clínicas, constituindo assim uma oportunidade para descobrir o quotidiano desta saída profissional.

Com este estágio foi possível integrar e consolidar conhecimentos teóricos obtidos ao longo do MICEF bem como adquirir novos conhecimentos que culminam num maior enriquecimento pessoal e profissional. Para além disso, torna-se perceptível que apenas o conhecimento adquirido ao longo da nossa formação académica não é suficiente para o mundo de trabalho e, portanto, reforça-se mais uma vez a ideia de que a formação deve fazer parte do nosso futuro profissional.

Por último, considero que a escolha do LACUC para a realização de estágio foi uma decisão muito acertada que me enriqueceu bastante e onde espero ter deixado um contributo positivo pelo trabalho desempenhado.

#### **4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. DGS - DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - COVID-19: Diagnóstico Laboratorial. 2020) 1–7.
2. DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE - Prevenção e Controlo de Infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19): Equipamentos de Proteção Individual (EPI). 2020) 1–7.
3. LABORATORIAIS, Testes - Covid-19: Estratégia Nacional de Testes para Sars-CoV-2. July (2021) 1–19.



## **PARTE II**

### **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

Farmácia Saúde



Orientado por Dr. Nélio Oliveira

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**API** – Princípio Ativo

**COVID-19** – *Coronavirus Disease 2019*

**FFUC** – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**FS** – Farmácia Saúde

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** – Medicamentos Não Sujeito a Receita Médica

**MSRM** – Medicamento Sujeito a Receita Médica

**SARS-CoV-2** – Síndrome Respiratória Aguda Grave – Coronavírus 2

**SWOT** – *Strengths, Weakness, Opportunities and Threats* / Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças

## I. INTRODUÇÃO

O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária representa a etapa final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), e a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) permite que esta etapa tão crucial para o nosso futuro, enquanto profissionais de saúde, possa ser feita numa farmácia à nossa escolha.

Considero que o papel do farmacêutico deveria ser mais reconhecido e, para isso, devemos lutar por deixar de ser vistos como “simples” dispensadores de medicação ao balcão, tendo nós, jovens farmacêuticos, de demonstrar a capacidade de desenvolver os diversos serviços farmacêuticos com os conhecimentos que nos foram transmitidos ao longo de 5 anos de faculdade. Acho fundamental termos um papel ativo na comunidade e como especialistas do medicamento devemos saber aconselhar, identificar, avaliar e indicar as melhores opções para os nossos utentes.

Assim, escolhi a Farmácia Saúde (FS), na Figueira da Foz, para a realização do meu estágio curricular, por um lado porque já tinha sido a minha escolha para a realização do estágio de verão, por outro lado porque é uma farmácia que reconhece e valoriza o papel que o farmacêutico tem na promoção e educação da saúde e prevenção da doença. Além disso, esta farmácia também luta pela implementação dos serviços farmacêuticos, que se refletem numa mais-valia para colmatar as necessidades dos nossos utentes. A direção técnica da FS está entregue à Dra. Anabela Mascarenhas que é cumulativamente proprietária juntamente com o Engenheiro Flávio Maia.

Realizei o estágio em Farmácia Comunitária durante o período de 4 de abril de 2022 e 22 de julho de 2022, sob orientação do Dr. Nélcio Oliveira, farmacêutico adjunto da FS, que me elaborou um plano de estágio muito organizado, completo e enriquecedor.

## 2. ANÁLISE SWOT

A elaboração deste relatório de estágio pressupõe a realização de uma análise SWOT onde serão abordados, a nível da dimensão interna, os Pontos Fortes (*Strengths*) e os Pontos Fracos (*Weaknesses*) enquanto que, a nível da dimensão externa, serão abordadas as Oportunidades (*Opportunities*) e as Ameaças (*Threats*), que se destacaram no decorrer do estágio na FS. Na Tabela I encontram-se esquematizados os tópicos abordados na análise SWOT que, de seguida, serão devidamente fundamentados.

**Tabela I – Análise SWOT**

<p>Localização da Farmácia</p> <p>Integração e Apoio da Equipa</p> <p>Serviços Farmacêuticos Prestados</p> <p>Diversidade de Funções Executadas</p> <p>Utentes Fidelizados</p> <p>Colaboração com Outros Profissionais de Saúde</p> <p>Produtos Ortopédicos</p> <p>Laboratório de Medicamentos e Produtos Manipulados</p> <p>Realização de Consulta Farmacêutica</p>	<p>Associação entre os Nomes Comerciais e o Nome do Princípio Ativo</p>
<p><b>Pontos Fortes</b></p>	<p><b>Pontos Fracos</b></p>
<p><b>Oportunidades</b></p> <p>Aplicação de Conhecimentos Teóricos de MICE</p> <p>Formação Contínua</p> <p>Preparação de Medicamentos e Produtos Manipulados</p> <p>Realização de Preparação Individualizada da Medicação</p> <p>Participação na Cedência de Medicação Hospitalar</p> <p>Realização de Testes de Antigénio de Uso Profissional</p>	<p><b>Ameaças</b></p> <p>Medicamentos Esgotados</p> <p>Venda de MNSRM em grandes superfícies</p> <p>Tentativas Constantes de Aquisição de MSRM sem prescrição Médica</p> <p>Consulta Farmacêutica Não Comparticipada</p>

## **2.1. Pontos Fortes**

### **2.1.1. Localização da Farmácia**

A Farmácia Saúde (FS) fica localizada no centro comercial E.Leclerc, na Figueira da Foz, onde se localizam vários espaços comerciais, sendo, por isso, um local com elevada afluência, e ainda mais na altura do verão em que se nota uma grande presença de emigrantes e pessoas de todo o país que se deslocam nas suas férias para a Figueira da Foz. Inicialmente, com a insegurança do início de estágio, via esta heterogeneidade de utentes como algo “ameaçador”, porque tinha algum receio do que me poderia aparecer. Contudo, com o decorrer do estágio, é perceptível que este é um ponto forte uma vez que nos leva a contactar com casos bastante distintos, permitindo uma maior aplicação de conhecimentos e que se torna num local de trabalho onde é possível sermos desafiados todos os dias por sermos confrontados com diferentes realidades.

### **2.1.2. Integração e Apoio da Equipa**

A equipa da FS permite uma rápida e fácil integração para a realização do estágio, respeitando as nossas inseguranças e medos iniciais e estando sempre disponível para nos ajudar. É uma equipa grande, dinâmica, comunicativa, decidida e com um enorme espírito de equipa e entreatajuda, sendo constituída por Farmacêuticos, Técnicos de Farmácia e Técnicos Auxiliares de Farmácia. Com uma equipa, como a da FS, é possível um estagiário adquirir a confiança que precisa nos tempos iniciais de estágio, especialmente quando iniciamos o atendimento ao balcão e ainda estamos muito inseguros. A equipa da FS torna essa fase num processo mais simples e mais seguro, uma vez que está sempre alguém prontamente disponível para ajudar os estagiários no momento que for necessário. Com a ajuda da equipa, os estagiários conseguem ainda aprofundar e assimilar uma diversidade de conhecimentos, bem como ter a oportunidade de adquirir novas aprendizagens.

### **2.1.3. Serviços Farmacêuticos Prestados**

A FS tem uma variada área de intervenção na saúde pública e, para mim, isso é um dos pontos mais fortes desta farmácia. O seu foco são os utentes e a sua saúde e bem-estar e isso está sempre em primeiro lugar. Assim sendo, a FS dispõe dos seguintes serviços farmacêuticos: Consulta Farmacêutica; Produção de Medicamentos Manipulados; Preparação Individualizada da Medicação (PIM); Revisão da Medicação; Dispensa de Medicamentos Hospitalares; Troca e Recolha de Seringas; Realização de Teste de Antigénio para deteção da Sars-Cov-2; Realização de vários testes laboratoriais, tais como, avaliação da glicémia, teste de *Combur* para deteção

de infeções urinárias, avaliação do perfil lipídico completo, avaliação do INR, avaliação da Pressão Arterial, entre outros. Assim, ao longo do meu estágio, foi possível responder à maioria das necessidades dos utentes que chegavam ao balcão.

#### **2.1.4. Diversidade de Funções Executadas**

O facto da FS possuir bastantes serviços farmacêuticos, permite que os estagiários, ao longo do estágio, possam realizar várias funções, muito para além do atendimento ao balcão. O meu plano de estágio foi muito bem traçado para que eu pudesse passar por todos os serviços. O *BackOffice* foi realizado no estágio de verão, que realizei no período de julho e agosto 2021 na mesma farmácia e, portanto, no estágio curricular estive apenas uma semana no *BackOffice* para relembrar os conhecimentos anteriormente adquiridos, passando depois para o atendimento ao balcão onde estive a maior parte do estágio. Ao longo do tempo de estágio fui tendo a oportunidade de passar pelo Laboratório de Produtos Manipulados da FS onde pude ajudar na manipulação de diversos produtos, pela Preparação Individualizada da Medicação que na sua maioria se destina a idosos institucionalizados, embora também tenhamos um grupo de utentes particulares que nos confiam a preparação da sua medicação e ainda pude assistir à realização da Consulta Farmacêutica que tem como objetivo otimizar a terapêutica dos utentes, com principal foco nos doentes polimedicados.

#### **2.1.5. Uteses Fidelizados**

A FS privilegia o acompanhamento farmacoterapêutico dos seus utentes e, com isso, são muitos os que vão com elevada frequência à farmácia, uma vez que gostam do atendimento que ali é prestado, sabendo que têm alguém que se preocupa em avaliar e detetar erros que a medicação deles pode apresentar. Assim a FS conseguiu alcançar a fidelização de vários utentes, resultando assim num melhor e mais fácil acompanhamento destes, uma vez que, neste casos, temos o histórico praticamente completo, o que permite detetar e resolver sempre que há algum problema. Por exemplo, quando há falhas relacionadas às prescrições habituais, aquando da introdução de novos medicamentos, quando o doente nos fala de algum sintoma que apareceu recentemente podemos, com o historial, conseguir identificar a causa com base na nova medicação que tenha iniciado, conseguimos detetar quando o doente está a levar medicação em excesso e pode estar a automedicar-se indevidamente e, conseguimos ajudar quando ocorre um imprevisto e lhes falta a medicação habitual.

Assim, considero que esta fidelização é um ponto forte da FS permitindo que possamos prestar o melhor acompanhamento aos nossos utentes.

### **2.1.6. Colaboração com outros profissionais de saúde**

Ao longo do estágio tive a percepção de que os colaboradores da FS são conhecidos por, quando detetam algum problema que comprometa a saúde do doente ou a falha na terapêutica, fazer o que está ao alcance para resolver o problema e ajudar o utente, embora muitas vezes não esteja ao nosso alcance. Um exemplo disso é quando os doentes deixam terminar a medicação e chegam à farmácia já sem medicação e aquando do atendimento nos apercebemos que se trata de um medicamento esgotado e, que por essa falha da parte do laboratório que o produz, não temos em *stock*, ou quando já é tarde e não temos algum medicamento que é extremamente necessário o doente tomar e já não vamos conseguir receber dos fornecedores para o próprio dia. A solução na FS nesses casos passa por entrar em contacto com os colegas de outras farmácias para tentar perceber se alguém tem disponível o medicamento necessário para que não haja falha na toma da medicação. Outro exemplo em que está presente a colaboração com outros profissionais de saúde é quando nos chegam prescrições com medicamentos que já foram retirados do mercado, devido à desatualização dos sistemas usados nas clínicas médicas ou prescrições que, na opinião do farmacêutico, não fazem sentido e aí tentamos perceber o que se passou e tentamos entrar em contacto com os respetivos médicos. Infelizmente o contacto médico-farmacêutico, nem sempre é bem sucedido, mas já temos alguns médicos que são bastante acessíveis e que estão disponíveis para discutir a prescrição com o farmacêutico e ajustar ou alterar o que é necessário, em prol do bem-estar e saúde do utente.

### **2.1.7. Produtos Ortopédicos**

Na realização deste estágio percebi que existe um mundo de produtos ortopédicos que desconhecia totalmente, e na FS existe uma gama variada destes produtos dando resposta a uma grande parte da população que os procura, pois, tratando-se de produtos, muitas das vezes, com preços avultados nem todas as farmácias têm disponível. Portanto, considero que a existência destes produtos na FS é um ponto forte que me permitiu aprofundar os meus conhecimentos nesta área, devido à heterogeneidade de pedidos que nos chegam, pois são produtos que na maioria das vezes têm de ser adaptados para cada utente, sendo necessário tirarmos medidas. Por exemplo, no caso de joelheiras, há a necessidade de tirar as medidas da coxa, da zona do joelho e na zona abaixo do joelho para que possamos adaptar o produto à medida do utente de forma a responder adequadamente às suas necessidades.

### **2.1.8. Laboratório de Medicamentos e Produtos Manipulados**

Segundo o Decreto-lei n.º95/2004, de 22 de abril um “medicamento manipulado” é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” que podem ser classificados como “Fórmula magistral” que diz respeito à preparação do medicamento “segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina” ou como “Preparado oficial” que corresponde a “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário”<sup>1</sup>. Na FS todos os medicamentos manipulados são realizados segundo as boas práticas exigidas e descritas na Portaria n.º594/2004, de 2 de Junho<sup>2</sup>, e o cálculo do valor dos manipulados é efetuado com base na Portaria n.º769/2004, de 1 de Julho, que engloba o valor dos honorários, o preço das matérias primas e o preço do material da embalagem<sup>3</sup>. Com a realização do estágio na FS e, conseqüentemente, na vertente de produtos manipulados, foi ainda possível ficar a conhecer a existência de uma lista de manipulados que podem ser comparticipados pelo Estado, aquando de uma prescrição adequadamente elaborada, de forma a colmatar a desigualdade de acesso a estes produtos, que algumas vezes são produtos com um valor que acarreta dificuldades de acesso à população com insuficiência económica, lista essa que consta no Despacho n.º 18694/2010, de 16 de dezembro<sup>4</sup>.

A posse, por parte da FS, de um Laboratório de Produtos Manipulados é um grande ponto forte desta farmácia, uma vez que permite dar resposta a muitos utentes que não têm nenhuma solução disponível no mercado, bem como permite uma adequada resposta na área de veterinária, uma vez que não há muitas opções disponíveis no mercado, e há uma grande necessidade de se recorrer à manipulação para colmatar estas falhas. Ao longo do estágio, houve um grande surto de escabiose na região centro do país, que afetou várias pessoas, hospitais, instituições e lares de idosos. Foi a FS que apresentou, nessa altura, a resposta necessária ao combate desta doença, uma vez que, já existe bastante resistência aos tratamentos disponíveis no mercado. Assim, o Laboratório de Manipulados da FS conseguiu responder à necessidade dos utentes manipulando para o seu tratamento cápsulas de ivermectina e pomada de permetrina ou pomada de enxofre, ajudando assim os utentes na melhoria dos seus sintomas e cura da doença. Destaco o papel crucial que a FS representa na preocupação com a saúde pública, permitindo, neste caso a prevenção da disseminação da escabiose que se estava a alastrar imenso na comunidade da região centro.

Assim, o Laboratório de Manipulados da FS, representa uma mais-valia para todos os utentes que dele necessitem, apresentando já bastante reconhecimento com a receção de pedidos de todas as zonas do país, produzindo, não só medicamentos, mas também uma



enorme variedade de suplementos alimentares com vista à prevenção da doença, ou seja, manutenção da saúde e bem-estar.

### **2.1.9. Realização de Consulta Farmacêutica**

Atualmente, não são muitas as farmácias que possuem o serviço de Consulta Farmacêutica, penso que muito devido ao facto de em Portugal não se valorizar o trabalho de um Farmacêutico e o papel que este pode ter na avaliação da medicação de um doente polimedicado, e também por ser um serviço pago e não participado. Na FS é valorizado o papel que o Farmacêutico pode ter na comunidade e, portanto, há acesso à Consulta Farmacêutica que é realizada por farmacêuticos devidamente formados e certificados para o fazer. Por norma, sempre que temos um novo utente para a realização de PIM este é encaminhado para a Consulta Farmacêutica, pois tratam-se, muitas vezes, de utentes polimedicados, que precisam de uma avaliação da sua terapêutica atual de forma a otimizá-la. Considero a realização destas consultas um ponto extremamente forte da FS e os estagiários têm então a oportunidade de acompanhar e perceber a estruturação, empenho e responsabilidade que exigem estas consultas.

## **2.2. Pontos Fracos**

### **2.2.1. Associação Entre os Nomes Comerciais e o Nome do Princípio Ativo (API)**

A adaptação ao atendimento ao balcão, para além de outros desafios, apresenta uma enorme dificuldade nomeadamente tendo em conta que estamos preparados para ouvir o nome de um API, como aprendemos na faculdade, no entanto, frequentemente nos mencionam o nome comercial, uma vez que a maioria das pessoas apenas sabe esse nome. E, inicialmente, isso é bastante complicado de associar pois é muita informação nova que temos de assimilar ao mesmo tempo: é um programa informático novo, é um atendimento personalizado que realizamos pela primeira vez, é toda a teoria que aprendemos ao longo de 5 anos que estamos a colocar em prática e, inicialmente, há bastantes desafios que nos são impostos. O facto de sentir, por parte dos utentes, a obrigação de que um estagiário saiba, instantaneamente, para o que é o seu medicamento ao dizerem o nome comercial, é algo que nos deixa inicialmente inseguros, porque os utentes ficam a achar que não sabemos, mas simplesmente estamos só a tentar chegar ao nome do API para conseguirmos assimilar e responder. Obviamente que se o utente mencionasse o nome do API seria mais fácil e rápido, mas uma vez que isso não acontece, é algo que vai sempre repercutir-se nos estágios

curriculares. Talvez se nos fossemos cruzando com estes nomes comerciais ao longo do curso pudesse haver uma melhoria deste ponto fraco. Contudo, ao longo do estágio é uma dificuldade que se vai tornando cada vez menos notória, porque com a experiência vamos começando a saber associar os nomes comerciais aos nomes dos APIs.

## **2.3. Oportunidades**

### **2.3.1. Aplicação dos Conhecimentos Teóricos de MICF**

A realização do estágio em Farmácia Comunitária permite-nos pôr em prática muitos dos conhecimentos adquiridos ao longo do plano curricular de MICF, sendo que este estágio tem uma enorme importância para finalizarmos em grande o nosso percurso académico, uma vez que se tem a oportunidade de assimilar e dar uso a todos os conhecimentos até então adquiridos.

### **2.3.2. Formação contínua**

No decorrer do estágio tive a oportunidade de assistir a várias formações que vão sendo realizadas pelos diversos laboratórios de produtos vendidos na farmácia. Considero que estas formações são uma arma valiosa para os estagiários pois são nos apresentados produtos, muitos que desconhecíamos, e são nos mencionadas as suas indicações, as posologias e as características de cada produto, o que nos ajuda imenso no momento do atendimento ao balcão e nos casos em que é necessário a intervenção e indicação do farmacêutico.

Estas formações são algo que temos de ter bem presente ao longo do nosso percurso profissional, pois iremos trabalhar numa área que, felizmente, está em constante evolução e há sempre o aparecimento de novos produtos e APIs. É por isso, crucial a presença e participação nestas formações que são promovidas pelos laboratórios e outras entidades.

### **2.3.3. Preparação de Medicamentos e Produtos Manipulados**

Os estagiários da FS têm a valiosa oportunidade de realizar a manipulação de medicamentos e outros produtos de saúde. No meu caso foi-me dada a oportunidade de manipular diversas fórmulas farmacêuticas, segundo a respetiva ficha de preparação (Anexo A), tais como, cápsulas de minoxidil, cápsulas de ivermectina, cápsulas de multivitamínicos, xarope de trimetoprim, xarope de claritromicina, pomada de permetrina, pomada de lanolina, ureia e vaselina, entre outras. Tive ainda a oportunidade de manipular alguns produtos de veterinária, tais como, cápsulas de nitrofurantoína, que apenas existe disponível no mercado a

dosagem de 100mg, no entanto, o animal necessitava de uma dosagem de 50mg e, portanto, foi necessário recorrer à manipulação para resolver esta necessidade, e cápsulas de ácido ursodesoxicólico que também variam muito as dosagens, de animal para animal, no caso do manipulado de ácido ursodesoxicólico que realizei era necessário uma dosagem de 60mg, e no mercado apenas está disponível a dosagem de 250mg.

Para além disso, as farmacêuticas Marta Matias e Aline Gregório, que trabalham diariamente no laboratório, têm vindo a desenvolver diversas formulações em várias áreas de promoção da saúde, como na área da dermocosmética, tendo já desenvolvido um sabonete sólido de corpo e cabelo, que tive a oportunidade de manipular. Este sabonete, para além de, possuir na sua constituição componentes muito menos agressivos para o couro cabeludo e pele, e de ser um produto que é personalizado tendo em conta as características e necessidades de cada utente, foi desenvolvido com o objetivo de minimizar o uso de champôs líquidos que implicam um enorme recurso ao uso de plástico para as suas embalagens. Assim, o sabonete desenvolvido pelo Laboratório de Manipulados da FS não utiliza plástico na sua embalagem, o que o torna um produto ecológico, reduzindo assim o impacto negativo para o ambiente. As farmacêuticas, desenvolveram ainda nesta área, um amaciador sólido, personalizado com base nas necessidades do cabelo de cada utente, que também tive a oportunidade de manipular, um esfoliante corporal sólido e ainda um bálsamo labial reparador.

#### **2.3.4. Realização de Preparação Individualizada de Medicação (PIM)**

A PIM é outro dos serviços farmacêuticos que o estágio na FS permite realizar, por forma a adquirir conhecimentos de todo o processo envolvente. Considero que a PIM é um serviço bastante importante que permite ao farmacêutico ter um papel na segurança de que o doente irá realizar a terapêutica da forma como lhe foi prescrita. A FS faz a PIM para alguns lares da região da Figueira da Foz, que é realizada na máquina da PIM (Anexo B), e para alguns utentes particulares, que é realizada uma a uma nos organizadores que a farmácia dispõe para o serviço (Anexo C), o que exige ainda mais atenção na sua preparação. A PIM na FS é realizada segundo a norma geral de PIM da Ordem dos Farmacêuticos<sup>5</sup>. A realização deste serviço exige uma enorme organização prévia ao dia da produção propriamente dita, uma vez que se tem de garantir que todos os medicamentos necessários à realização da mesma vão estar em quantidade suficiente para realizar a PIM, assim dias antes é realizada a faturação dos medicamentos em falta e são transportados para o armazém, na sala da PIM. Desta forma, é necessário, que haja farmacêuticos responsáveis por organizar este serviço e, no caso da FS, são três as farmacêuticas responsáveis. Na PIM há alguns medicamentos que não são passíveis

de serem inseridos no processo uma vez que compromete a sua estabilidade e, nesse caso, esses medicamentos são cedidos à parte, com o devido aconselhamento e lembrete de como e quando se deve tomar esse medicamento. Numa das semanas da realização da PIM, tive a oportunidade de acompanhar as farmacêuticas, sendo que, inicialmente são confirmadas todas as condições necessárias à produção e aquando da validação das mesmas inicia-se a produção. Para a realização da PIM, tendo em conta o avultado número de preparações, a FS dispõe de uma máquina desblistadora (Anexo D) de modo a ajudar a desblistar as elevadas quantidades de comprimidos/cápsulas necessárias para a realização da PIM. Finda a produção da PIM para todos os utentes, realiza-se a verificação da medicação utente a utente, de forma a diminuir a possibilidade de erro, sendo uma etapa crítica deste serviço, em que se tem de se estar completamente focado.

### **2.3.5. Participação na Cedência de Medicamentos Hospitalares**

Com o aparecimento da pandemia COVID-19, surgiu a necessidade de articulação entre as instituições de saúde, permitindo que os medicamentos até então de dispensa exclusiva em meio hospitalar pudessem ser dispensados na farmácia comunitária da área de residência do utente, para que estes não tivessem de se deslocar aos hospitais. Assim, aquando da chegada desta medicação à farmácia, esta deve ser confirmada por um farmacêutico de forma a garantir que a medicação vem toda como descrito na folha que acompanha a medicação e são logo registados o lote e a validade para que, no momento da dispensa, esses dados já estejam prontos a colocar no sistema. No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de assistir a várias dispensas de medicação hospitalar, onde o farmacêutico presta o aconselhamento necessário ao doente e esclarece dúvidas e questões acerca do tratamento, bem como avalia se houve aparecimento de algum sintoma ou efeito adverso ou, por outro lado, se tudo está a correr como previsto. Considero que este serviço é uma mais-valia para os utentes, de maneira que não se veem obrigados a fazer quilómetros para o hospital de origem para levantar apenas a sua medicação e, quando acompanhado do devido e correto aconselhamento farmacêutico, considero que possa ser um serviço que se deve manter, pois pela experiência ao longo do estágio, foi possível verificar a satisfação notória dos utentes e que os tratamentos têm sido realizados de forma adequada.

### **2.3.6. Realização de Testes de Antigénio de Uso Profissional**

A FS é vista como a Farmácia que dispõe de todos os serviços necessários para responder as necessidades dos utentes, e como tal, foi também uma farmácia que ajudou na

testagem massiva à COVID-19. Uma vez que tinha realizado, no estágio prévio, a formação teórica e prática para realizar colheita de amostras de exsudato da nasofaríngeo com vista ao diagnóstico de COVID-19, a FS permitiu que eu participasse neste serviço, tendo-me dado a oportunidade de exercer o meu papel como futura farmacêutica, respondendo às necessidades da comunidade. Mais uma vez, se comprova que a FS permite que o estagiário experiencie todos os serviços de que dispõe, desde que se demonstre disponível, se sinta seguro para isso e que disponha de formação necessária para a sua realização, quando aplicável.

## **2.4. Ameaças**

### **2.4.1. Medicamentos Esgotados**

Infelizmente, a constante falha de produção de medicamentos pelos laboratórios responsáveis, é uma realidade que se vive em Farmácia Comunitária. Penso que não tive uma semana ao longo do meu estágio em que não houvesse, pelo menos um medicamento que estivesse esgotado, e isso é algo que considero muito negativo, uma vez que, por um lado, há casos em que não existem mais opções terapêuticas no mercado e, por outro lado, existem casos em que se tratam de utentes idosos que não percebem o porquê de não haver o medicamento e que são muito reticentes a trocar o seu laboratório habitual, ainda para mais quando é um estagiário a sugerir-lo. E assim, na minha opinião, em alguns destes casos acaba mesmo por haver falha na adesão à terapêutica tendo em conta este grande problema. Isto é algo que não deveria acontecer e que, na FS, tentamos sempre que nos é possível evitar e inclusivamente já foram manipulados medicamentos para colmatar estas falhas. Para além disso, sabemos que há medicação que apresenta margens terapêuticas estreitas e que não é indicado andar sempre a trocar de laboratório, no entanto, esta ameaça obriga a que muitas vezes as pessoas andem a trocar constantemente os laboratórios da sua medicação habitual.

### **2.4.2. Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) em grandes superfícies**

O facto de haver a permissão que grandes superfícies vendam MNSRM de forma livre e sem aconselhamento é, na minha opinião, um perigo para a saúde pública, resultando num aumento da automedicação. Acho que, embora seja considerada medicação de venda livre, sem necessidade de avaliação médica, deveria haver sempre um aconselhamento adequado por parte de um profissional de saúde. No entanto, pelos utentes, percebe-se que isso não acontece, pois quando tentamos elucidar que a opção que nos pedem não é a mais correta, tendo em consideração o histórico do perfil farmacoterapêutico do utente, ou tentamos

alertar para os efeitos adversos decorrentes da toma da medicação em questão, muitas vezes respondem que a medicação que querem “até” se vende no “supermercado” e, portanto, não faz mal nenhum tomar, porque nunca ninguém lhes disse nada quando o compraram lá ou porque simplesmente associam a que ao se vender numa grande superfície é porque é algo que não apresenta efeitos prejudiciais para a saúde. Portanto, considero que a venda de MNSRM em grandes superfícies é uma grande ameaça para a saúde pública e coloca em questão o aconselhamento e o papel do farmacêutico.

### **2.4.3. Constantes Tentativas de Aquisição de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) sem prescrição médica**

Na FS as regras e leis são estritamente cumpridas e, portanto, não se vendem MSRM quando os utentes não têm a respetiva receita médica, exceto raras exceções justificáveis, como o caso de utentes que fazem medicação crónica e que têm como o comprovar e que avaliando o seu histórico percebemos que realmente já terminou a medicação e não podem falhar uma toma, pois pode comprometer a sua saúde e pôr em risco a sua vida. No entanto, devido ao facto de outras farmácias não trabalharem assim, somos constantemente bombardeados ao balcão com pedidos de MSRM sem a respetiva receita e, muitas vezes, somos tratados de forma menos educada porque, na FS, negamos, obviamente, essa venda injustificada. Para mim, isto é, sem dúvida uma ameaça, uma vez que, se há regras, são para se cumprirem e se todos trabalhássemos de forma correta para a manutenção da saúde, os utentes não tinham sequer oportunidade de nos tratarem com desprezo e, como acontece muitas vezes que nos dizem que o medicamento em questão é MNSRM porque compram sempre sem receita médica quando não o é. Julgo também, que os colegas farmacêuticos deveriam questionar o seu papel na travagem da progressão das resistências aos antibióticos, e pergunto-me como é possível profissionais de saúde com o conhecimento que têm e sabendo o perigo que pode advir, no futuro, devido à falta de antibióticos tendo em conta a resistência microbiana aos mesmos, podem ceder um antibiótico sem haver uma avaliação médica e estudo de necessidade prévia. É uma questão que não consigo entender, mas deixo neste relatório para que os colegas que o leiam, possam pensar e refletir acerca do futuro que estamos a traçar, e que todas as nossas decisões tomadas no presente vão impactar a saúde do futuro.

#### **2.4.4. Consulta Farmacêutica Não Comparticipada**

Ao longo do meu estágio cruzei-me com bastantes utentes que considero candidatos ao serviço de Consulta Farmacêutica, pois cada vez mais os doentes recorrem a diferentes médicos, resultando na toma de imensa medicação que poderia ser evitada se houvesse uma avaliação completa da medicação que fazem. Quando temos histórico conseguimos avaliar e evitar a duplicação da terapêutica, mas muitas vezes os doentes acabam por fazer medicamentos da mesma classe concomitantemente porque é passado por diferentes médicos e vão a diferentes farmácias, sem que haja uma interligação de todos os dados. Para além disso, quando se questiona os utentes acerca se o seu médico de família tem conhecimento da quantidade de medicação que estão a tomar, respondem que o médico de família não tem tempo e que nem pergunta nada relacionado com isso e, infelizmente, a realidade é que os médicos não têm efetivamente tempo para avaliar e conseguir rastrear toda a medicação que os doentes fazem, principalmente quando os dados de saúde do serviço público e privado não estão interligados. Portanto, considero que o papel do farmacêutico, principalmente com a implementação da consulta farmacêutica, pode colmatar este problema. No entanto, nem toda a gente está disposta a pagar um valor por isso, mesmo sendo um valor baixo, como é no caso da FS, e, portanto, aqui poderia e deveria ser tomada alguma medida a nível do Ministério da Saúde que permitisse um acesso mais facilitado a estas consultas. Se as farmácias puderam realizar testes de antigénio comparticipados pelo Estado, talvez se pudesse analisar a hipótese destas consultas terem um plano semelhante, certa de que isso reduziria os custos ao sistema de saúde uma vez que as pessoas fariam apenas a medicação que lhes era necessária e os farmacêuticos conseguiriam identificar e eliminar as cascatas de prescrição que levam as pessoas a consultar mais médicos e a mais prescrições.

Assim, deixo aqui a minha opinião em relação à Consulta Farmacêutica que considero que seria muito importante ser um serviço com acesso a comparticipação, especialmente para os idosos polimedicados, na esperança que venha a ser reconhecida como um serviço de excelência para a otimização das terapêuticas dos doentes, melhoria da sua qualidade de vida e, conseqüente, redução de custos para o Sistema Nacional de Saúde.

### **3. INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA – CASOS PRÁTICOS**

#### **Caso Prático 1**

Senhora de 48 anos recorre à nossa farmácia por estar com um episódio de escabiose, já tendo realizado tratamento com Acarilbial® sem sucesso, e com pomada de enxofre também sem sucesso, refere que já não aguenta o prurido constante e que está aflita pois há 3 semanas que está assim. Menciona ainda que uma amiga diz ter feito um tratamento da nossa farmácia que funcionou muito bem. Percebi que certamente se referia à ivermectina oral e pomada de permetrina, elucidando a senhora que realmente tínhamos o tratamento eficaz contra a escabiose, mas que iríamos precisar da receita médica para produzir os manipulados. A senhora ligou então ao seu médico, que já estava a par do caso, e que, abertamente, ouviu a minha opinião de tratamento que, por acaso não tinha conhecimento que realizávamos, agradeceu a nossa disponibilidade em informar, e referiu para a senhora passar no centro de saúde que lhe iria prescrever esse tratamento.

Para além disso, reforcei ainda a necessidade de todo o cuidado que deveria ter com o seu meio envolvente, tais como, a lavagem das roupas da cama, roupas interiores e mantas a uma temperatura superior a 60°C ou colocar num saco preto fechado durante 7 dias por forma a eliminar todos os parasitas e ovos que possam ter ficado nestas roupas, desinfetar os estofos do carro, desinfetar as superfícies e vestir roupa lavada todos os dias.

Posteriormente, a senhora veio então pedir que manipulássemos as cápsulas de ivermectina, na dosagem adequada ao seu peso, e a pomada de permetrina a 5%. Cerca de 3 semanas depois, numa das suas idas à farmácia relembrou este episódio referindo que realmente o tratamento foi muito eficaz e teve logo melhorias significativas, tendo conseguido a cura da escabiose.

#### **Caso Prático 2**

Senhora de 27 anos refere que apresenta uma infeção urinária porque ultimamente tem tido recorrentemente, apresenta imensa dor, com dificuldade em estar em pé, e que precisa “daquelas” saquetas que só traz duas (Fosfomicina Monuril®)<sup>6</sup> que lhe alivia imenso os sintomas e é o que tem feito quando lhe dão os primeiros sintomas, como o aumento de frequência urinaria e dor ao urinar. Rapidamente informei que o que me pedia se tratava de um antibiótico e, como tal um MSRM, ao qual a senhora respondeu que eu poderia ceder porque na farmácia onde costuma ir lhe vendem sempre e que já tomou várias vezes e faz-lhe bem. Após alguma insistência por parte da utente para a cedência, esta permitiu que a informasse acerca dos problemas de resistência associada ao uso inadequado de antibióticos,



mais grave ainda a sua cedência sem prescrição médica. Mencionei que não lhe iria ceder um antibiótico sem a receita médica, que teria de recorrer ao serviço de urgência, porque infeções urinárias necessitam de ser avaliadas por um médico ainda para mais, a senhora referia-se a esta situação como algo recorrente. A senhora acabou por entender a situação e informou que iria deslocar-se às urgências.

### **Caso Prático 3**

Utente de 55 anos recorre à farmácia porque está com dor muito intensa num dente, refere suspeita de abscesso e que já marcou consulta no dentista para daí a 5 dias. Pedi à utente que baixasse a máscara para poder verificar se se tratava de um abscesso e, imediatamente percebi pelo inchaço que apresentava no lado esquerdo da face que se tratava de uma infeção pelo que referi à doente que nada do que eu pudesse ceder iria tratar o problema. Averigui com a utente se seria possível passar pela clínica dentária para que lhe fosse prescrito o antibiótico que iria necessitar de realizar para que depois, daí a 5 dias, o abscesso já tenha tido tempo de diminuir e a médica dentista pudesse tratar a doente e, assim, evitar também que a doente estivesse com dor mais 5 dias sem necessidade. Entretanto a doente solicitou na mesma algo que lhe aliviasse a dor, pelo que cedi Dentispray® (benzocaína 50mg/ml)<sup>7</sup> para aplicação na área afetada, referindo que poderia realizar 1 pulverização no máximo 4 vezes por dia.

### **Caso Prático 4**

Senhora de 36 anos recorre à farmácia por apresentar dificuldades em dormir, refere que não pretende nenhum medicamento que cause dependência, que quer algo natural. Refere que já tomou gomas de melatonina que a ajudaram imenso a adormecer, mas que depois tem constantes despertares noturnos o que perturba a qualidade do seu sono. Esclareço que, as gomas de melatonina têm realmente ação muito boa na indução do sono, mas que não têm efeito ao longo de toda a noite. Contudo informei acerca da existência de um suplemento alimentar à base de Melatonina (1,9mg), obtida de extratos de plantas, e de Vitamina B6, na forma de comprimidos com dupla camada (ArkoSono® Forte 8H)<sup>8</sup> que vai produzir um efeito, não só na indução do sono através da sua camada de libertação rápida, mas também vai permitir uma libertação prolongada da melatonina ao longo da noite para que não tenha os despertares noturnos, devido à tecnologia do comprimido ser de dupla-camada. A utente referiu que queria experimentar, pois estava a precisar mesmo de dormir uma noite inteira,

cedi então o ArkoSono® Forte 8H, indicando que deveria tomar 1 comprimido cerca de 1 hora antes de se deitar.

### **Caso Prático 5**

Utente, do sexo feminino, 49 anos, recorre ao conselho farmacêutico, uma vez que precisa de fazer suplementação com magnésio, mas diz já ter experimentado várias das formulações disponíveis no mercado, mas não se sente bem a tomar nenhum pois desregula-lhe o intestino de tal forma que cada vez que toma sofre com diarreias. Provavelmente este efeito secundário podia surgir devido ao facto da maioria das formulações disponíveis no mercado terem presente o magnésio citrato que tem efetivamente o efeito de provocar diarreia devido ao citrato. Assim, sugeri que experimentasse uma opção valiosa que a FS disponibiliza, os medicamentos e suplementos manipulados, uma das nossas formulações é precisamente as cápsulas de magnésio, no entanto, é utilizado o magnésio glicina, que é uma forma mais específica que não apresenta a diarreia como efeito secundário. No entanto, sugeri que, inicialmente apenas levasse uma quantidade pequena, para que pudesse perceber se com este manipulado se sentia bem. A senhora rapidamente se prontificou para levar uma amostra para experimentar se se daria bem com a nossa formulação. Após 1 semana, a senhora voltou à farmácia bastante satisfeita, porque finalmente tinha encontrado o magnésio certo para ela, pois não teve nenhum episódio de diarreia com a sua toma e solicitou que manipulássemos uma maior quantidade para realizar a sua suplementação por mais tempo.

### **Caso Prático 6**

Senhora de 55 anos refere que pela altura da Primavera tem frequentemente crises de sinusite, no entanto, este ano o que a anda a incomodar é mesmo um desconforto a nível ocular, com constante lacrimejo, perguntei se apresentava também uma intensificação de outros sintomas como espirros ou rinorreia, para perceber se se tratava de uma crise de rinite alérgica, mas a senhora referiu que não. Ao observar apercebo-me que a senhora tem a região palpebral bastante avermelhada, mas integra. Questionei se apresentava comichão e/ou dor nessa zona, e se no olho sentia alguma sensação de areias ou ardor, pelo que a senhora me informou que apenas tinha comichão na zona da pálpebra, que não sentia dor e que internamente não apresentava nenhum desconforto era só mesmo na zona externa ao olho.

Por se tratar de uma zona tão próxima do olho, cedi Recugel®<sup>9</sup>, com indicação para aplicar na zona afetada várias vezes ao dia, conforme necessário, uma vez que mesmo que

entrasse em contacto com a zona ocular não haveria problema, indiquei ainda que, se não melhorasse, teria de recorrer a uma consulta de oftalmologia.

### **Caso Prático 7**

Senhor de 72 anos refere que no último mês tem apresentado um aumento acentuado da frequência urinária, apresenta desconforto e dificuldade ao iniciar a micção, algo que o incomoda. Refere ainda que na “outra” farmácia lhe cederam Urispás<sup>®</sup>, cloridrato de flavoxato<sup>10</sup>, que aliviou ligeiramente a situação só que terminou a caixa e quer mais uma porque sente um grande desconforto. Perante esta situação expliquei que não lhe poderia ceder Urispás<sup>®</sup> uma vez que se trata de um MSRM e que nem os meus colegas lhe deviam ter cedido tal medicação, uma vez que se trata de um utente do sexo masculino e que perante um caso destes deve ser imediatamente reencaminhado para o médico para despiste de Hiperplasia Benigna da Próstata.

### **Caso Prático 8**

Utente do sexo masculino, 30 anos, recorre à farmácia devido à presença de “bichinhos” na região anal da filha de 6 anos, imediatamente percebi que se tratava de uma parasitose, pelo que questionei como eram os bichos e se havia mais algum sintoma associado. O senhor referiu que eram uns “bichinhos” brancos muitos fininhos com mais ou menos 1 cm. Ao avaliar a situação e tratando-se de uma oxiuríase, informei o senhor que ter-se-ia de recorrer ao tratamento da menina e de todos os seus coabitantes, que no caso, seria o pai, a mãe e um irmão de 18 anos. Assim, indiquei para a menina Pantelmin<sup>®</sup> solução oral (mebendazol 20mg/ml), e para os restantes Pantelmin<sup>®</sup> (mebendazol 100mg) em comprimidos<sup>11</sup>, referindo que, no caso da menina de 6 anos deveria fazer 5ml da solução de manhã e à noite durante 3 dias, e no caso dos adultos deveriam efetuar a toma de 1 comprimido de manhã e 1 comprimido à noite durante três dias. Para além disso, uma vez que se trata de uma parasitose já instalada, referi que deveriam de repetir todos o tratamento após 2 semanas, por forma a garantir que não ocorresse reinfestação. Para além disso, informei de todos os cuidados adicionais que deveriam realizar, tais como, a lavagem das roupas da cama, roupas interiores, mantas e brinquedos a uma temperatura superior a 60°C ou colocar num saco preto fechado durante 7 dias, por forma a eliminar todos os parasitas e ovos que possam ter ficado nestas roupas.

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Posto isto, considero que a realização deste estágio foi, sem dúvida, uma experiência extremamente enriquecedora e que me permitiu uma finalização do percurso acadêmico bastante completa e com a oportunidade de vivenciar a estrutura de vários serviços farmacêuticos que se podem prestar em Farmácia Comunitária, provando a importância do papel do Farmacêutico na promoção e educação para a Saúde.

A realização do estágio em Farmácia Comunitária é, na minha opinião, um ponto fulcral no nosso percurso académico pois é aqui que realmente conseguimos aplicar tudo o que fomos aprendendo ao longo da formação teórica e, por isso, considero que a escolha da Farmácia Saúde foi a mais acertada que poderia ter feito, uma vez que tive um acompanhamento contínuo de cada elemento da equipa, levando comigo um conjunto de conhecimento e experiências essenciais para o meu futuro profissional e o conceito de que a formação e novas aprendizagens ao longo do percurso profissional é a chave para conseguirmos dar o melhor aconselhamentos aos nossos utentes.


Assim, termino com a certeza de que o Farmacêutico é um dos pilares fundamentais de um sistema de saúde completo e de que a comunicação entre os vários profissionais de saúde, como médicos e farmacêuticos e entre os próprios farmacêuticos com o objetivo de proteger a saúde da comunidade, é uma mais-valia. Assim como considero a integração do Farmacêutico nas instituições de saúde e, conseqüente, formação de equipas multidisciplinares, um parâmetro fundamental para a melhoria da Saúde Pública e diminuição dos custos do sistema de saúde.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 95 — 22 de Abril de 2004 DIÁRIO DA REPÚBLICA — I SÉRIE-A 2439 - 2004) 2439–2441.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria n.º 594/2004, 2004-06-02. **Legislação Farmacêutica Compilada**. 129:2004) 3441–5.
3. INFARMED - Portaria n.º 769 / 2004 , de 1 de Julho. **Legislação Farmacêutica Compilada**. 2004) 4–7.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Despacho n.º 18694/2010. **Diário da República**. 2:2010) 61028–61029.
5. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - n.º 30-NGE-00-010-02 - Preparação Individualizada de Medicação. **Norma Geral**. 2018) 9–10.
6. INFARMED - RCM Fosfomicina Monuril. **I. INFARMED - RCM Fosfomicina Monuril** (2020).
7. INFARMED - RCM Dentispray. (2019).
8. **ArkoSono Forte** - [Consult. 29 jul. 2022] Disponível em: <https://www.arkopharma.com/pt-PT/arkosonor-forte-8h>
9. **Recugel** - [Consult. 29 jul. 2022] Disponível em: <https://www.bausch.com.pt/produtos/saude-ocular/olho-seco/recugelr-gel-ofthalmico/>
10. INFARMED - RCM Urispás. (2018).
11. INFARMED - RCM Pantelmin. (2022).

## 6. ANEXOS

### Anexo A – Exemplo de Ficha de Preparação de um Medicamento Manipulado

	<b>Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados</b>	Data: 24/08/2022 Página 1 de 2
---	--	-----------------------------------

**Medicamento:** Cápsulas de API 2,5mg

Teor em substância(s) activa(s): Cada cápsula contém API 2,5mg (180 cápsulas)  
 Forma farmacêutica: Cápsulas  
 Data de preparação: 24/08/2022  
 Número de lote: 1241/22

Matérias-Primas	Lote	Origem	Farmacopeia	Qde. Para uma cápsula	Qde. calculada	Qde. pesada	Rubrica do operador e data	Rubrica do Supervisor e data
API			Ph Eur	0,0025g	0,450g			
Excipiente N°01			Ph Eur	Qbp 0,23cc	24,0 g (180 caps)			
Riboflavina			Ph Eur	qb	0,02g			

**Preparação:**

1. Pulverizar em almofariz de porcelana a API;
2. Colocar num almofariz e juntar ao excipiente nº01 previamente pesado;
3. Adicionar 0,02g de Riboflavina e misturar até homogeneização entre os pós e tamisar;
4. Transferir para o encapsulador e proceder a capsulação;
5. Realizar o controlo de qualidade;
6. Embalar e rotular.

**Operador:**

Embalagem acondicionamento primário					
Tipo	Material	Capacidade	Lote	Origem	Operador
Frasco	plástico	150cc			

**Prazo de utilização e condições de conservação:**

**Condições de conservação:** Conservar à temperatura ambiente em frasco bem fechado e ao abrigo da luz.

**Prazo de utilização:** 6 meses

**Verificação**

Ensaio	Especificação	Resultado	Operador
Peso médio	200mg ( +- 10%)	Conforme	
Aspeto	Mistura de pós com aspeto homogéneo	Conforme	

**Aprovado** 
**Rejeitado** 
**Supervisor:** \_\_\_\_\_ 24/08/2022

Utente	Nome:		Telefone:	
	Morada:			

Prescritor	Nome:		Telefone:	
	Morada:			

Anotações	
-----------	--

**Cálculo do preço de venda**

**Matérias-Primas**

Matérias-primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		Quantidade a usar	Factor multiplicativo	Valor da matéria-prima utilizada na preparação
	Quantidade de adquirida	Preço de aquisição (s/IVA)	Quantidade de unitária	Preço			
API	100g	25,73	1g	0,26	0,45	2,5	0,29
Riboflavina	100g	17,9	1g	0,72	0,02g	2,8	0,04
Excipiente nº01	1 kg	32,49	1g	0,03	24g	1,9	1,37
Cápsulas nº2	1000	17,8	1	0,02	180 cáps	1,2	4,32
<b>Subtotal A</b>							<b>6,02</b>

**Honorários de manipulação**

	Forma farmacéutica	Quantidade	F (€)	Factor multiplicativo	Valor
Valor referente à quantidade	cápsulas	Até 50 caps	5,11	4,5	23
Valor adicional		130	5,11	0,01	6,64
<b>Subtotal B</b>					<b>29,64</b>

**Material de embalagem**

Material de embalagem	Preço de aquisição (s/IVA)	Quantidade	Factor multiplicativo	Valor
Frasco 100mL Plástico	0,805	1	1,2	0,97 €
<b>Subtotal C</b>				<b>0,97 €</b>

**Preço de venda ao público do medicamento manipulado**

	Valor
(A + B + C) x 1,3	36,63 x 1,3
+ IVA	47,62 x 1,06
<b>D</b>	<b>50,48 €</b>

**Dispositivos auxiliares de administração**

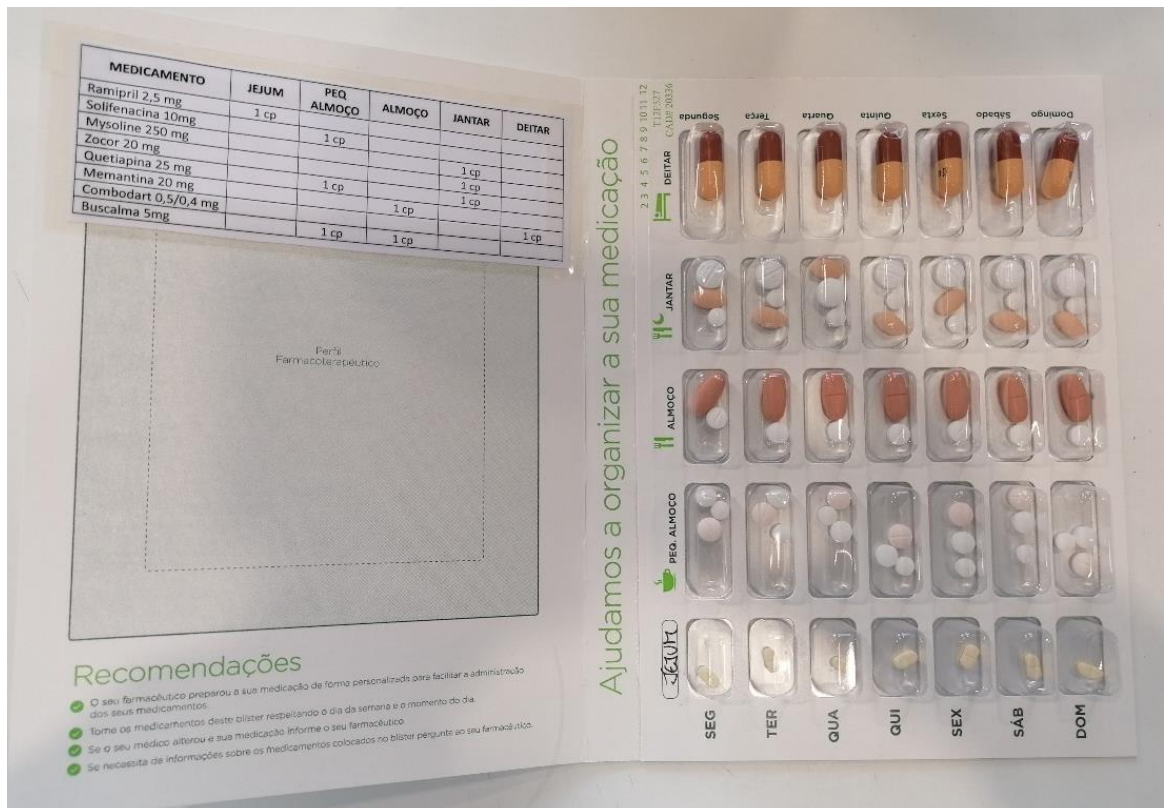
Dispositivo	Preço unitário	Quantidade	Valor
			<b>E</b>
			<b>D + E</b>

Operador: \_\_\_\_\_ Supervisor: \_\_\_\_\_ 24/08/2022

## Anexo B – Máquina de Preparação Individualizada da Medicação



## Anexo C – Organizador Individual de PIM





## Anexo D – Máquina Desblistadora



# **PARTE III**

## **MONOGRAFIA**

### **“Antidiabéticos Orais como Estratégia Terapêutica na Osteoartrite”**

Sob Orientação da Professora Doutora Cátia Moreira de Sousa

## RESUMO

A osteoartrite é uma das doenças músculo-esqueléticas mais prevalentes a nível mundial. É uma doença que provoca variadas limitações no dia-a-dia dos doentes, sendo a dor um sintoma constante e limitante. Além disso, ainda não existe cura nem tratamentos que previnam o seu desenvolvimento e progressão. A Diabetes *Mellitus* Tipo 2 (DM2) é uma das doenças que tem tendência a aumentar a sua incidência. Um dos fatores associado a isso são os maus hábitos alimentares e o sedentarismo, que são cada vez mais adotados pela população. Isso, traduz-se, conseqüentemente, num aumento da obesidade que é um dos principais fatores que predispõe à resistência insulínica e, progressivamente, ao desenvolvimento da DM2. Portanto, a OA e a DM2 são ambas doenças com elevada prevalência a nível mundial e que podem estar associadas, tendo em conta que partilham fatores de risco idênticos e que a DM2 está associada ao desenvolvimento de casos mais graves de OA. Isso pode ser explicado pelos elevados níveis de glicose nos condrócitos e pela maior expressão de produtos de glicação avançada (AGEs), em doentes diabéticos, que provocam a degradação da cartilagem. Os antidiabéticos orais, usados para o tratamento da DM2, têm vindo a ser amplamente investigados acerca do seu papel na OA. E, efetivamente, tem sido demonstrado um efeito condroprotetor, através de estudos usando modelos *in vitro* e *in vivo*. A prevenção da degradação da matriz extracelular da cartilagem tem sido associada, principalmente, à ação destes fármacos, por interferirem nas vias de sinalização do NF- $\kappa$ B e da AMPK.

**PALAVRAS-CHAVE:** Antidiabéticos Orais, Osteoartrite, Diabetes *Mellitus* tipo 2, Terapêutica, Cartilagem.

## **ABSTRACT**

Osteoarthritis is one of the most prevalent musculoskeletal diseases worldwide. It's a disease responsible for several limitations in patients' daily lives, with pain as a constant and limiting symptom. Also, there is still no cure or treatments to prevent its development and progression. Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is one of the diseases that tends to increase its incidence. One factor associated with this are the poor eating habits and sedentary lifestyle, which are increasing among the population. This consequently leads to an increase in obesity, one of the main factors that predisposes to insulin resistance and, progressively, to the development of T2DM. Therefore, OA and T2DM are highly prevalence diseases worldwide and that may be associated, given that they share identical risk factors and that T2DM is associated with the development of more severe cases of OA. This might be explained through glucose high levels in chondrocytes and by higher expression of advanced glycation products (AGEs), in diabetic patients, that cause cartilage degradation. Oral antidiabetic drugs, used for the treatment of T2DM, have been extensively investigated about their role in OA. And, effectively, a chondroprotective effect has been demonstrated by studies using *in vitro* and *in vivo* models. The prevention of cartilage extracellular matrix degradation has been associated mainly to the action of these drugs on the NF- $\kappa$ B and AMPK signaling pathway.

**KEYWORDS:** Oral Antidiabetic Agents, Osteoarthritis, Type II Diabetes Mellitus, Therapeutic, Cartilage.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ACAN** – Agrecano

**ADAMTS** – Desintegrina - Metaloproteanase com Domínio Idêntico à Trombospondina

**ADAMTS-4** – Desintegrina - Metaloproteanase com Domínio Idêntico à Trombospondina 4

**ADAMTS-5** – Desintegrina - Metaloproteanase com Domínio Idêntico à Trombospondina 5

**ADO** – Antidiabéticos Orais

**AGEs** – Produtos Finais de Glicação Avançada

**AMPK** – Proteína Cinase Ativada por Adenosina Monofosfato

**AP-1** – Proteína Ativadora 1

**ATP** – Adenosina Trifosfato

**COL2A1** – Colagénio Tipo II Alfa 1

**COX-2** – Cicloxigenase-2

**DM2** – Diabetes *Mellitus* Tipo 2

**DMM** – Destabilização do Menisco Medial

**DPP-4** – Dipeptil-Peptidase 4

**ERK1/2** – Cinase 1/2 Regulada por Sinal Extracelular

**GIP** – Peptídeo Insulinotrópico Glicose-dependente

**GLP-1** – Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon

**GLUT-1** – Transportado de Glicose 1

**iDPP-4** – Inibidor da Dipeptil-Peptidase 4

**IL-1 $\beta$**  – Interleucina 1 beta

**IL-29** – Interleucina-29

**IL-6** – Interleucina-6

**iNOS** – Sintase Indutível do Óxido Nítrico

**iSGLT2** – Inibidores das Proteínas de Transporte de Sódio/Glucose

**JNK** – Cinase do Terminal Amínico da Proteína *c-Jun*

**MAPK** – Proteína Cinase Ativadas por Mitogénios

**MEC** – Matriz Extracelular da Cartilagem

**MMP-1** – Metaloprotease de matriz 1

**MMP-13** – Metaloprotease de matriz 13

**MMP-3** – Metaloprotease de matriz 3

**MMP-9** – Metaloprotease de matriz 9

**MMPs** – Metaloproteases de matriz

**NF-κB** – Fator Nuclear-KapaB

**NO** – Óxido Nítrico

**Nrf2** – Fator Eritróide Nuclear 2 Associado ao Fator 2

**OA** – Osteoartrite

**PMM** – Meniscectomia Medial Parcial

**PPARγ** – Recetor γ Ativador da Proliferação do Peroxissoma Nuclear

**RAGE** – Recetor dos Produtos Finais de Glicação Avançada

**ROS** – Espécies Reativas de Oxigénio

**SUR** – Recetor da Sulfonilureia

**TNF-α** – Fator de Necrose Tumoral alfa

## I. OSTEOARTRITE

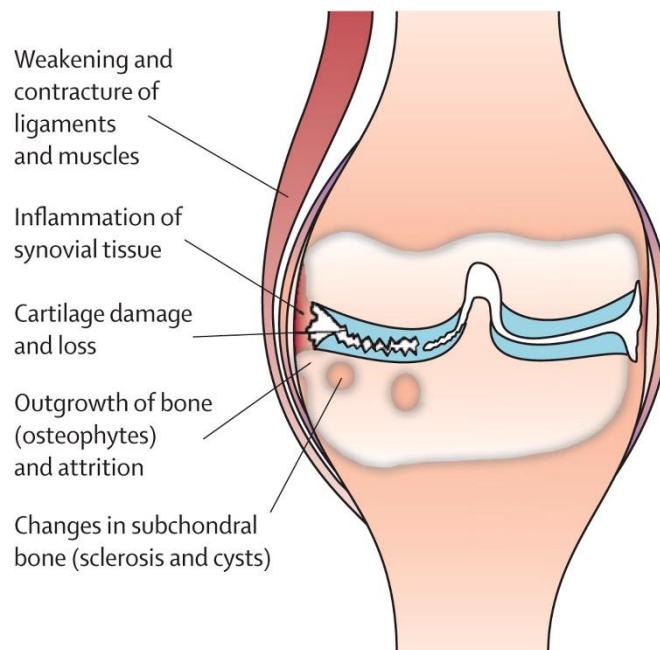
A osteoartrite (OA) apresenta um enorme impacto na saúde individual e populacional uma vez que é considerada a doença musculoesquelética mais prevalente do mundo<sup>1</sup>, estimando-se que, a nível mundial, cerca de 240 milhões de indivíduos apresentem atualmente OA sintomática<sup>2,3</sup>.

A OA é uma doença articular crónica, progressiva, que surge numa ou em várias articulações sinoviais, sendo que pode incluir articulações pequenas, como é o caso das mãos, e articulações grandes, como é o caso do joelho e do quadril, resultando de um conjunto constituído por múltiplos fatores que danificam toda a articulação, apresentando maior prevalência em doentes com idade avançada<sup>4,5,6</sup>. Os casos mais graves da doença ocorrem quando há envolvimento das articulações do joelho e do quadril<sup>5</sup>.

A OA manifesta-se através de dor, rigidez articular, edema, redução da força muscular e limitações na função articular, podendo afetar a saúde mental, a qualidade do sono e a proatividade no trabalho<sup>5,7,2</sup>, sendo uma das principais causas de incapacidade<sup>8</sup>. Ao longo dos últimos anos a OA tem ganho um papel de destaque devido ao aumento do envelhecimento da população, dos maus hábitos alimentares, que resultam em obesidade, e do sedentarismo, o que se traduz numa maior incidência desta doença e, conseqüentemente, num aumento de custos e desafios para os sistemas de saúde<sup>8,9</sup>.

Há vários fatores de risco que podem desencadear uma maior predisposição para o aparecimento de OA, sendo que os principais fatores de risco não modificáveis são a idade, o género e fatores genéticos. Temos também fatores de risco sistémicos como a obesidade, o metabolismo ósseo<sup>10</sup> e a inflamação sistémica de baixo grau<sup>4</sup>. Para além disso, o facto de o indivíduo ter sofrido uma lesão articular prévia e/ou apresentar fatores anatómicos impactantes na forma e alinhamento das articulações também são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de OA, uma vez que o desalinhamento da articulação provoca um progressivo aumento do grau de carga focal, que pode levar à falha articular<sup>7,11,12</sup>.

Embora a patogénese da OA ainda não seja totalmente compreendida, pensa-se que esta comece com uma degradação da cartilagem da articulação de forma localizada e não uniforme, seguindo-se por um espessamento do osso subcondral, de novos crescimentos ósseos nas proximidades da articulação, denominados de osteófitos, bem como de uma inflamação de baixo grau (Figura 1). Para além disso, pensa-se que fatores que alteram o fenótipo dos condrócitos por forma a que eles sintetizem proteínas que provocam a degradação da matriz extracelular articular e, conseqüentemente, a degeneração da cartilagem, sejam os responsáveis pelo desenvolvimento inicial da OA<sup>13,7</sup>.

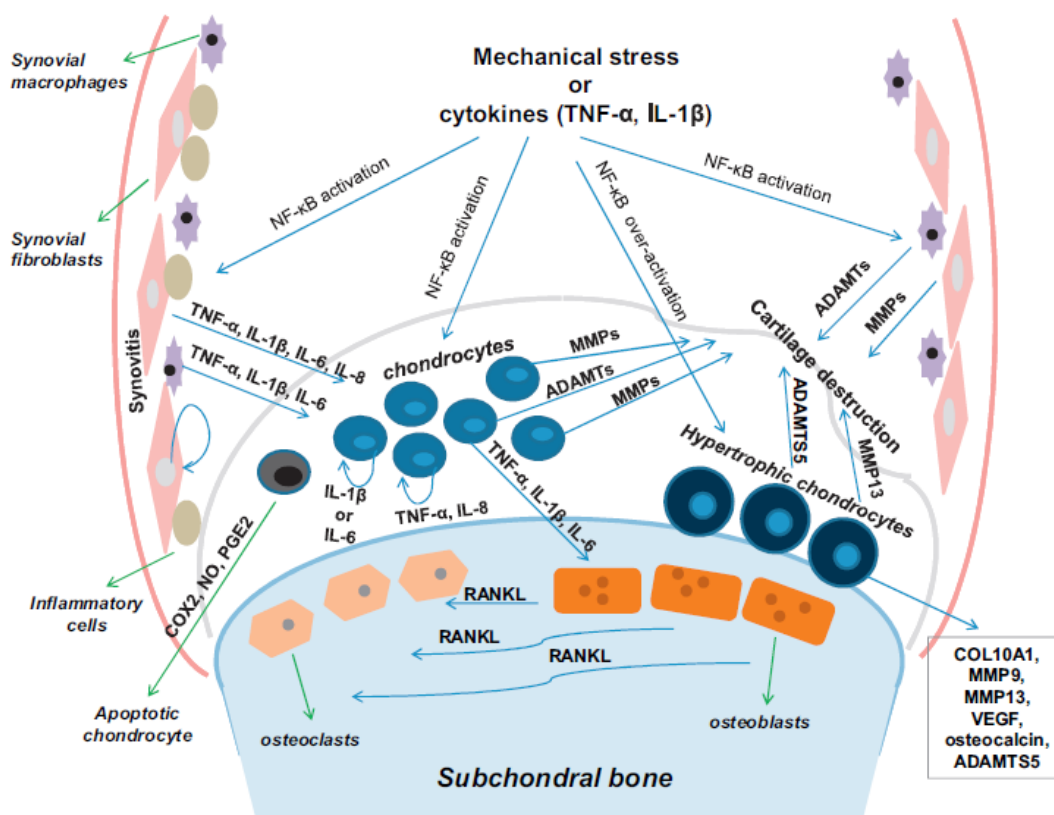


**Figura 1** – Representação esquemática de uma articulação osteoartrítica em que é possível visualizar os diferentes tecidos que se encontram envolvidos no desenvolvimento de alterações clínicas e estruturais da OA. Reproduzido com autorização<sup>7</sup>.

Uma das vias de sinalização com maior impacto no desenvolvimento da OA e que pode ser usada como estratégia terapêutica para o tratamento da OA, é a via de sinalização do Fator Nuclear-KapaB (NF-κB). Esta via normalmente é induzida por mediadores pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) ou a interleucina-1-beta (IL-1β), ou por stress mecânico ou com o próprio envelhecimento, resultando na expressão de várias proteases, como as metaloproteases de matriz (MMPs) e as agrecanases, desintegrina - metaloproteanase com domínio idêntico à trombospondina (ADAMTS), que levam à degradação da matriz. Para além disso, a ativação da via de sinalização NF-κB, induz a expressão de mediadores pró-inflamatórios como por exemplo a sintase indutível do óxido nítrico (iNOS) e, conseqüentemente, óxido nítrico (NO), a ciclooxigenase-2 (COX-2), o TNF-α, a IL-1β e a interleucina-6 (IL-6) que, por sua vez, irão promover a expressão de enzimas catabólicas, como as mencionadas anteriormente, que irão degradar o colagénio e diminuir a síntese de proteoglicanos, atuando, assim, como um feedback positivo na ativação do NF-κB. Para além disso, os mediadores inflamatórios e catabólicos induzidos pelo NF-κB promovem o dano articular, inflamação e a apoptose de condrócitos. Ao longo do desenvolvimento da OA, todas as alterações que se vão desenvolvendo levam a uma ativação persistente da via de sinalização NF-κB, que induz uma alteração do fenótipo dos condrócitos, resultando na expressão de diversos fatores, como colagénio X (COL10A1), metaloprotease de matriz 9 (MMP-9), metaloprotease de matriz 13 (MMP-13), fator de crescimento endotelial vascular



(VEGF), marcadores de hipertrofia de osteocalcina e desintegrina - metaloproteanase com domínio idêntico à trombospondina 5 (ADAMTS-5), tornando-se um ciclo vicioso que leva à progressão da OA (Figura 2).<sup>14</sup>



**Figura 2** – Representação esquemática da importância da via de sinalização NF-κB no desenvolvimento da OA. Reproduzido com autorização<sup>14</sup>.

Atualmente, o diagnóstico da OA é realizado através de evidências radiográficas e com base em sintomas clínicos. Contudo existe uma relação desproporcional entre anormalidades radiográficas e o desenvolvimento de sintomas clínicos o que dificulta o diagnóstico<sup>5,7,15</sup>.

Relativamente à estratégia terapêutica para a OA, embora atualmente ainda não haja cura para esta doença, realizam-se intervenções por forma a reduzir os fatores de risco modificáveis (como a perda de peso e a prática de exercício físico), em termos de medidas não farmacológicas. Como primeira linha de tratamento normalmente são utilizados o paracetamol e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), podendo ser realizada terapia intra-articular (principalmente no decorrer de crises inflamatórias em que se recorre a uma injeção intra-articular de corticosteroides, no entanto sabe-se que a sua eficácia é limitada e de curta duração) e cirurgia. Um indivíduo com OA grave normalmente necessita de uma substituição articular por forma a reduzir a dor e incapacidade<sup>11,16</sup>. Portanto, o tratamento inicial da OA passa por aliviar a dor e a rigidez, que são os sintomas que predominam, enquanto que, ao

longo do tempo, o foco passa para a manutenção do funcionamento físico, numa tentativa de atrasar a ação debilitante provocada por esta doença e de melhorar a qualidade de vida dos doentes. A participação dos doentes com OA em programas de autogestão da dor, que pretendem ensinar os doentes a controlar os sintomas e promover o bem-estar, permite-lhes melhorar a dor e a incapacidade sendo, por isso, uma estratégia benéfica para a melhoria da sua qualidade de vida<sup>7,17</sup>.

## 2. DIABETES MELLITUS TIPO 2

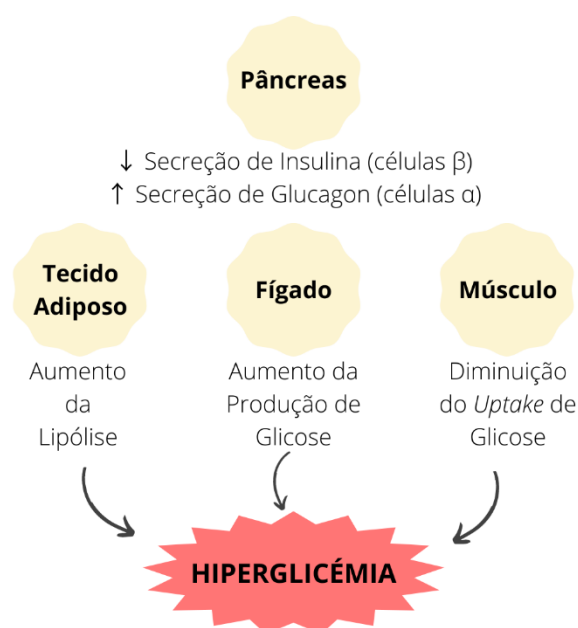
A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma das grandes preocupações de saúde pública a nível global, pois a incidência e prevalência da DM2 aumentaram significativamente devido ao aumento da obesidade, à predominância de estilos de vida sedentários e ao progressivo envelhecimento da população<sup>18,19</sup>. Segundo a Federação Internacional de Diabetes estima-se que em 2035, 592 milhões de adultos de 20 a 70 anos em todo o mundo sejam diagnosticados com DM2<sup>18</sup>. Portanto, é importante conhecer os fatores de risco para a DM2, por forma a que os indivíduos possam estar atentos e adotem medidas de prevenção. Assim sendo, consideram-se como fatores de risco: o facto de possuir uma idade superior a 45 anos, apresentar um parente de primeiro grau com diagnóstico de DM2, possuir excesso de peso e, principalmente, elevada obesidade abdominal, praticar maus hábitos alimentares, e ainda, no caso de mulheres, ter história clínica de diabetes gestacional ou ter síndrome de ovários policísticos<sup>20,21</sup>.

A DM2 é uma doença que se caracteriza por uma deficiente secreção de insulina causada por disfunção das células  $\beta$  pancreáticas geralmente num contexto pré-existente de resistência à insulina nos órgãos-alvo<sup>18,19</sup>. Existem três principais tipos de diabetes sendo eles a diabetes mellitus tipo 1, a DM2 e a diabetes gestacional, sendo que a DM2 representa mais do que 90% de todos os casos, portanto, é a mais prevalente<sup>18</sup>. A DM2 pode levar, progressivamente, a complicações crónicas que englobam a nefropatia, a neuropatia e a retinopatia diabética, bem como a complicações cardiovasculares e renais que podem pôr em risco a vida do doente<sup>21</sup>.

Num indivíduo normal, após uma refeição há uma estimulação da secreção de insulina, pelas células  $\beta$  das ilhotas de Langerhans, e uma inibição da secreção de glucagon, pelas células  $\alpha$  das ilhotas de Langerhans, devido à hiperinsulinemia e à hiperglicemia. Sabe-se que 60 a 70% da secreção da insulina está dependente da libertação de incretinas pelas células L e K intestinais, como o peptídeo I semelhante ao glucagon (GLP-I) e o polipeptídeo inibitório glicose-dependente (GIP), respetivamente. A produção hepática de glicose é inibida pela alteração dos níveis de glicose, insulina e glucagon, enquanto que é estimulada a captação de

glicose pelo músculo, inibindo a lipólise, levando a uma redução de ácidos gordos livres no sangue, potenciando o efeito da insulina no fígado e músculo<sup>18</sup>.

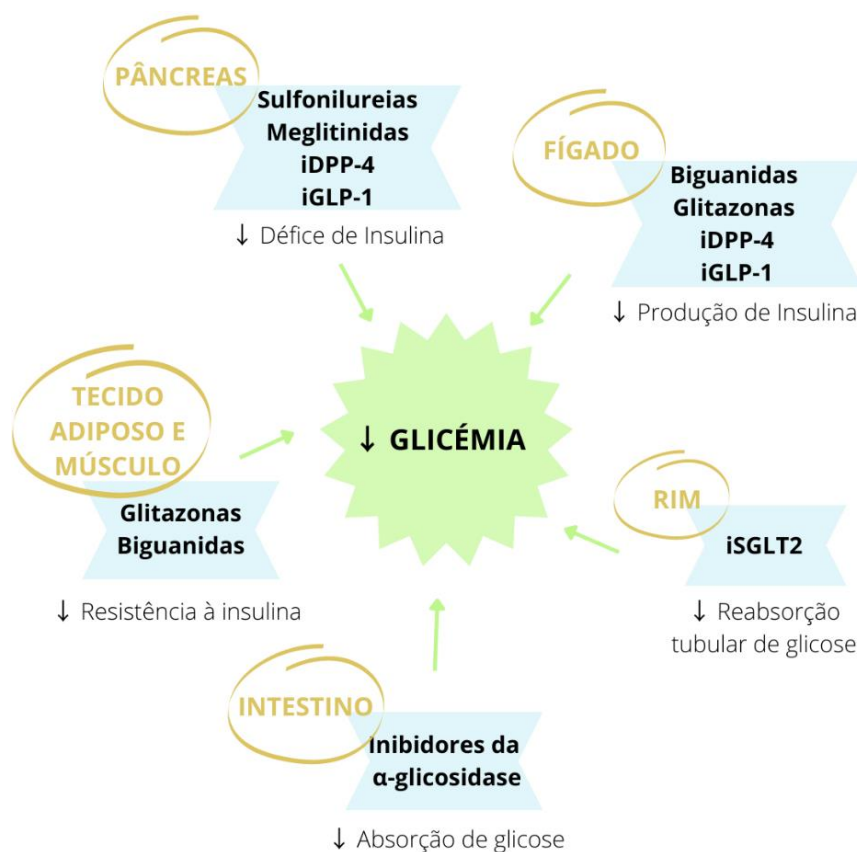
No entanto, em indivíduos com DM2, há alterações de todas estas respostas fisiológicas havendo uma alteração prejudicial na secreção de insulina. Para além disso, os níveis plasmáticos de glucagon são mais elevados em jejum e não há inibição da sua secreção, pelas células  $\alpha$  das ilhotas de Langerhans, após uma refeição. Num doente com DM2 também não há inibição da produção de glicose hepática após a refeição, bem como há um aumento da sua produção basal. Há deficiência na captação de glicose pelo músculo e um aumento da lipólise que, conseqüentemente, leva a um aumento de ácidos gordos livres no sangue em jejum, que não diminuem após a refeição. Já a libertação das incretinas pelas células intestinais mantém-se normal ou ligeiramente diminuída, contudo, devido à presença de resistência, das células  $\beta$  pancreáticas, em resposta ao efeito estimulador das incretinas, não conseguem exercer o seu efeito na estimulação da secreção de insulina (Figura 3)<sup>18,21,22</sup>.



**Figura 3** – Representação esquemática das alterações das respostas fisiológicas que ocorrem nos indivíduos com DM2.

O tratamento da DM2, tem como objetivo a prevenção das complicações micro e macrovasculares, como a retinopatia diabética que pode levar a cegueira, a nefropatia diabética que pode levar a insuficiência renal, a neuropatia diabética que pode levar a perda de sensibilidade nas extremidades e a alterações da função motora, as amputações devido ao pé diabético e os eventos cardiovasculares, como o enfarte agudo do miocárdio<sup>23</sup>.

Atualmente existem várias opções de medicamentos orais para o tratamento de DM2, sendo que os podemos classificar segundo diversas classes, que incluem os fármacos insulino-secretores onde se inserem as sulfonilureias (como glipizida e gliclazida), as meglitinidas (como a nateglinida), os inibidores da dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4) (como a alogliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina e gemigliptina) e os agonistas do recetor do GLP-1 (como o liraglutido e o dulaglutido) que provocam uma redução do défice de insulina. Para além disso, incluem os fármacos insulino-sensibilizadores que engloba as biguanidas (como a metformina) e as tiazolidinedionas (glitazonas) (como a pioglitazona) que reduzem a resistência à insulina presente nos doentes diabéticos. Temos ainda os inibidores das proteínas de transporte de sódio/glicose (iSGLT2) (como a dapagliflozina e a empagliflozina) que provocam uma diminuição da reabsorção tubular de glicose e os inibidores da alfa-glicosidase (como a acarbose) que promovem uma diminuição da absorção de glicose (Figura 4)<sup>21</sup>.



**Figura 4** – Representação esquemática dos vários mecanismos pelos quais os diferentes grupos de Antidiabéticos Orais (ADO) podem atuar para o tratamento da DM2.

As sulfonilureias, atuam através da ligação ao recetor da sulfonilureia (SUR), com canais de potássio sensíveis à adenosina trifosfato (ATP), que se encontra na membrana plasmática das células beta pancreáticas. Esta ligação provoca o encerramento destes canais, reduzindo o efluxo de potássio, com conseqüente despolarização da membrana. Esta despolarização

permite a abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem aumentando o influxo de cálcio o que permite um aumento da secreção de insulina<sup>21,22,24</sup>. As meglitinidas apresentam um mecanismo de ação semelhante ao das sulfonilureias<sup>21,22</sup>.

Os agonistas do recetor do GLP-I permitem mimetizar a hormona endógena GLP-I, que é secretado pelas células L do intestino. Após uma refeição, há a libertação de duas hormonas incretinas para o sangue que são a GLP-I e o GIP, que atuam sobre as células beta pancreáticas, estimulando a secreção de insulina, e sobre as células alfa pancreáticas, inibindo a secreção de glucagon, o que permite regular os níveis de glicose no sangue<sup>21,22</sup>. Estes fármacos atuam de uma forma glicose-dependente, isto é, apenas atuam quando os níveis de glicose no sangue se encontram elevados, reduzindo o risco de hipoglicémia. O tempo de semivida do GLP-I é muito curto, cerca de 1 a 2 minutos, uma vez que existe um rápido metabolismo pelas enzimas DPP-4, portanto, a utilização de inibidores da DPP-4 (iDPP-4) tem como mecanismo o aumento da atividade do GLP-I, por aumento do tempo de semivida desta incretina no organismo<sup>21</sup>.

As biguanidas, mais concretamente, a metformina, contrariamente aos insulino-secretores, não atua diretamente na secreção da insulina. A metformina atua principalmente através da diminuição da produção hepática de glicose, por inibição da neoglicogénese e da glicogenólise. Para além disso, atua na redução da absorção da glicose a nível intestinal, promove a estimulação da atividade do recetor da insulina no músculo, aumentando a captação periférica de glicose e promove um aumento da síntese de glicogénio através da estimulação da atividade da enzima glicogénio sintase<sup>21,24</sup>.

As tiazolidinedionas são agonistas do recetor  $\gamma$  ativador da proliferação do peroxissoma nuclear (PPAR $\gamma$ ), que é um recetor específico para manter a homeostase da glicose. Esta classe de fármacos permite melhorar a sensibilidade das células à ação da insulina, reduzindo a insulinoresistência. Para além disso, inibe a lipólise, diminui a circulação de ácidos gordos não esterificados por estimulação da lipogénese e diminui a neoglicogénese<sup>21,24</sup>.

Os iSGLT2 inibem as proteínas de transporte de sódio/glicose presentes no túbulo contornado proximal que se traduz numa diminuição da reabsorção de glicose e num aumento da excreção de glicose na urina, com consequente, diminuição da hiperglicemia<sup>21</sup>.

Os inibidores da alfa-glicosidase retardam a digestão do amido e da sacarose, uma vez que bloqueiam competitivamente as enzimas alfa glicosidase, dificultando a clivagem dos oligossacáridos em monossacáridos, pelo que atrasam a absorção dos hidratos de carbono, provenientes de uma refeição, no trato gastrointestinal, e, assim, a glicose proveniente dos alimentos passa de uma forma mais lenta para a corrente sanguínea, permitindo uma redução da hiperglicemia pós-prandial<sup>21,24</sup>.

### 3. RELAÇÃO ENTRE OSTEOARTRITE E DIABETES MELLITUS TIPO 2

A OA e a DM2 são doenças progressivas, comuns e que apresentam uma incidência crescente<sup>25</sup>. O aumento da incidência e prevalência de DM2 leva, conseqüentemente, ao aumento de casos de OA, uma vez que os doentes com DM2 apresentam um aumento do risco para o desenvolvimento de manifestações reumáticas específicas associadas à diabetes, como por exemplo, a redução da mobilidade articular e a síndrome do canal cárpico<sup>25,26</sup>. Sabe-se também que a DM2 associada à obesidade juntamente com o sedentarismo pode predispor à OA<sup>26</sup>. Ambas as doenças apresentam semelhanças entre si, desde o facto de serem ambas de natureza crónica, apresentarem elevada prevalência e até partilharem fatores de risco idênticos, como a idade e a obesidade, podendo tudo isto ser uma explicação para o aumento da prevalência de OA em doentes diabéticos<sup>16,25</sup>.

Estudos epidemiológicos descrevem uma forte associação entre a DM2 e a OA. Uma vez que ambas as doenças têm em comum o fator de risco obesidade, pensa-se que o aumento da carga mecânica nas articulações, especialmente dos joelhos, devido ao excesso de peso, possa ser um dos principais mecanismos que explicam o aparecimento de OA em doentes com DM2<sup>27</sup>. Para além disso, também indicam que, doentes com DM2 são mais suscetíveis a sentir dor musculoesquelética, sendo mais frequente no sexo feminino<sup>26,27</sup>. Há ainda estudos que reportam que a DM2 potenciou o risco de desenvolver OA grave, com conseqüente, necessidade de recorrer a artroplastia, sugerindo que a DM2 pode ser considerado um fator de risco independente para a OA<sup>16</sup>.

É importante perceber de que modo os fatores metabólicos influenciam o desenvolvimento da OA, pois sabe-se que a OA não aparece apenas nas articulações de sustentação de peso, pode também aparecer OA da mão, entre outras, pelo que a ligação entre a OA e DM2 não se baseia apenas em fatores mecânicos. Para além disso, a síndrome metabólica está maioritariamente presente em indivíduos com OA comparativamente a indivíduos sem OA, sendo que os indivíduos com OA apresentam maiores níveis de glicémia em jejum do que os indivíduos sem OA. É possível verificar também que, em indivíduos diabéticos, existe maior prevalência de OA radiográfica quando comparado a indivíduos não diabéticos<sup>16</sup>.

Existem evidências experimentais que demonstraram a hipótese de a hiperglicemia provocar efeitos adversos no metabolismo dos condrócitos, uma vez que, doentes com DM2 podem apresentar uma alteração da estrutura da matriz extracelular da cartilagem (MEC) devido ao aumento da acumulação de produtos finais de glicação avançada (AGEs)<sup>28</sup>, que são macromoléculas heterogêneas que resultam da reação de glicação não enzimática de

proteínas, lípidos e ácidos nucleicos e, portanto, nos doentes diabéticos, há um aumento da produção e, conseqüente, acumulação de AGEs, devido à alteração do metabolismo da glicose<sup>29</sup>. Os AGEs na cartilagem podem levar ao endurecimento da matriz, alterando o normal amortecimento das articulações quando sujeitas a carga mecânica, bem como podem levar à sinalização de condrócitos para aumentar a expressão de MMPs, através de recetores de AGEs (RAGE), potenciando a degradação da matriz da cartilagem<sup>28</sup>. A hiperglicemia leva também a um estado de inflamação sistémica de baixo grau o que resulta num agravamento da OA<sup>30</sup>.

Através de um estudo realizado com recurso a cartilagem de joelho humano, foi possível demonstrar que, quando os condrócitos de um indivíduo com OA são expostos a elevados níveis de glicose, estes não conseguem modular o conteúdo proteico do transportador de glicose I (GLUT-1), de modo a diminuir a acumulação intracelular de glicose. Para além disso, a exposição dos condrócitos de um indivíduo com OA a elevados níveis de glicose leva a uma produção acentuada e persistente de espécies reativas de oxigénio (ROS), que danificam diretamente os condrócitos e estimulam os processos catabólicos que levam à progressão da OA. Já no caso de doentes que não possuem OA, verifica-se igualmente um aumento da produção de ROS, quando há uma exposição a elevadas quantidades de glicose, no entanto, após este aumento, a produção de ROS volta a níveis normais. Contudo, se ocorrerem exposições prolongadas e recorrentes a altas concentrações de glicose em condrócitos normais, como é o caso de doentes com diabetes mal controlada e sem OA, pode ocorrer efeitos adversos derivados do aumento de ROS, tal como se verificou nos condrócitos com OA<sup>31</sup>.

Portanto, a DM2 pode ser considerada como um forte preditor para a progressão e desenvolvimento de OA grave. Resumindo, a relação entre OA e DM2 pode ser explicada por três pontos fundamentais, o primeiro, tem a ver com o facto de os condrócitos expressarem o GLUT-1, pelo que, altos níveis de glicose no sangue, implicam altos níveis de glicose nos condrócitos, comprometendo a síntese de colagénio tipo II nos condrócitos, passando a produzir ROS, com conseqüente, degradação da cartilagem<sup>16,31,32</sup>. O segundo ponto, está relacionado com AGEs, induzidos por um estado de hiperglicemia sustentada, que, através da ligação ao RAGE, presente na membrana dos condrócitos, promovem a ativação de vias que desencadeiam a degradação da MEC, tal como a produção de metaloprotease de matriz I (MMP-1)<sup>16,32,33</sup>. Por último, o terceiro ponto que explica esta relação está associado à polineuropatia sensitiva e motora, que é uma das complicações resultantes da DM2, que provoca lesões nos nervos periféricos, resultando em fraqueza muscular, dormência, dor e

formigueiro que levam a um crescente risco de quedas e a um inadequado uso da articulação, o que contribui para o desenvolvimento da OA<sup>16,32,34</sup>.

## 4. ANTIDIABÉTICOS ORAIS COM POTENCIAL TERAPÊUTICO NA OA

### 4.1. Biguanidas

#### 4.1.1. Metformina

A metformina é o fármaco de primeira linha no tratamento da DM2, sendo que geralmente é bem tolerada. Há vários processos metabólicos e celulares que podem ser influenciados pela metformina, como é o caso, da inflamação, da diminuição da autofagia, da senescência celular, do dano oxidativo e da apoptose<sup>6,35</sup>.

A proteína cinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) é considerada um dos principais reguladores do equilíbrio energético e do metabolismo, sendo que uma desregulação desta proteína está relacionada a várias doenças associadas à idade, que englobam a diabetes, a OA, a aterosclerose, as doenças neurodegenerativas e cardiovasculares e o cancro<sup>35</sup>. Sabe-se que, um fator que pode perturbar a homeostase da cartilagem articular, bem como a manutenção do fenótipo dos condrócitos, é a deficiência de AMPK, que pode desencadear um aumento da atividade catabólica e, conseqüente, apoptose de condrócitos<sup>36</sup>.

Assim, e tendo em conta que a metformina é um fármaco capaz de ativar a AMPK, esta pode impedir a inflamação e progressão da OA, uma vez que pode levar a uma reversão de respostas catabólicas, que ocorrem quando existe uma diminuição acentuada da atividade da AMPK, como é possível observar na cartilagem osteoartrítica de joelho de humanos e de murganhos e em condrócitos após uma lesão biomecânica ou em resposta ao tratamento com IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ <sup>37,38,39</sup>.

Num dos estudos realizados para investigar os efeitos da metformina no desenvolvimento e progressão da OA, foram realizadas cirurgias de destabilização do menisco medial (DMM) em murganhos, avaliou-se também o papel da metformina por meio da ativação de AMPK utilizando como modelo murganhos com *knockout* da AMPK  $\alpha$ 1, e ainda se realizou um ensaio num modelo primata não humano, submetido a uma meniscectomia medial parcial (PMM) para conseguir averiguar o efeito da metformina na OA, em animais de maior porte. No modelo de murganho sujeito a cirurgia de DMM, num grupo, foi realizada administração de metformina com início 2 semanas antes da cirurgia, outro grupo iniciou a administração de metformina 2 semanas após a cirurgia, e houve ainda um terceiro grupo que não realizou nenhum tratamento com metformina. Alguns dos parâmetros a ser avaliados por análises



histológicas incluíram a avaliação da degradação da cartilagem articular, a formação de osteófitos e a ocorrência de hiperplasia do tecido sinovial. Foi possível verificar que, nos grupos que realizaram administrações de metformina, com início 2 semanas antes ou 2 semanas após a cirurgia de DMM, ocorreu uma redução parcial, contudo significativa, na degradação da cartilagem articular, bem como uma inibição da formação de osteófitos e do desenvolvimento de hiperplasia do tecido sinovial. Para além disso, avaliou-se também o papel da metformina na regulação da atividade da AMPK $\alpha$ 1 no tecido da cartilagem articular e foi possível verificar que a metformina, quando administrada 2 semanas antes ou 2 semanas após a cirurgia de DMM, conseguiu aumentar significativamente a expressão de AMPK $\alpha$ 1 fosforilada em condrócitos. No entanto, a metformina não manteve este efeito condroprotetor no modelo de murganhos com *knockout* da AMPK $\alpha$ 1, o que sugere que este efeito da metformina é mediado pela AMPK. Para além do efeito condroprotetor, foram realizados alguns testes por forma a avaliar se a metformina permitiria uma redução da sensibilidade à dor da OA, pelo que se conseguiu concluir que, em murganhos submetidos a DMM, com a administração de metformina, iniciada 2 semanas antes ou 2 semanas após a cirurgia, foi possível aumentar significativamente o limiar de resposta de retirada da pata, comparando com o grupo que não realizou tratamento com metformina, que demonstraram uma redução do limiar de resposta de retirada de pata, assim, o tratamento com metformina traduziu-se numa redução da sensibilidade à dor da OA em murganhos submetidos a DMM. Contudo, no modelo de murganhos com *knockout* da AMPK $\alpha$ 1, o uso de metformina não apresentou um efeito significativo na reversão do limiar de resposta de retirada da pata, bem como, não demonstrou um papel importante na redução da sensibilidade à dor. Em relação ao ensaio no modelo de primatas não humanos submetidos a uma cirurgia de PMM, foi possível verificar que a metformina apresentou um papel importante na progressão da OA, permitindo um retardo no seu desenvolvimento. Verificou-se que, aquando do tratamento com metformina, houve menor expressão de lesões da cartilagem, uma redução da massa óssea subcondral, e uma maior espessura da cartilagem, 7 meses após a cirurgia, quando comparado com a ausência de tratamento com metformina. Para além disso, foi também possível avaliar a sensibilidade à dor em primatas não humanos submetidos a cirurgia de PMM, pelo que se verificou que, realizando tratamento com metformina, houve um aumento considerável de duração do tempo em pé e de caminhada, 7 meses após a cirurgia<sup>35</sup>.

Foi também realizado um estudo em que o objetivo se focou em averiguar o papel da metformina, por administração intragástrica e intra-articular, na degradação da cartilagem e na sensibilidade à dor num modelo de murganhos submetidos a DMM. Ao avaliar o efeito da metformina na degradação da cartilagem, foi possível verificar que com este tratamento houve

uma atenuação dos danos na cartilagem, quando comparado ao grupo sem tratamento. Para além disso, avaliou-se a sensibilidade à dor, modulada pela metformina, através da avaliação do limiar de retirada de pata, sendo possível verificar que nos murganhos, submetidos a cirurgia de DMM, tratados com metformina intragástrica e intra-articular, houve um aumento do limiar de retirada de pata, quando comparado com os murganhos, submetidos a cirurgia de DMM, não tratados com metformina<sup>39</sup>.

Outro estudo realizado em murganhos submetidos a cirurgia de DMM, permitiu avaliar o mecanismo da metformina na redução de produção de enzimas que provocam a degradação da MEC e na indução da sua síntese. Assim, e sabendo que as MMPs influenciam a degradação da matriz da cartilagem, como a MMP-13, que é considerada a principal enzima que promove a degradação de colagénio tipo II na matriz da cartilagem, e a metaloprotease de matriz 3 (MMP-3) que pode regular a atividade de outras MMPs e também pode levar à degradação do colagénio tipo II, foi possível verificar que, em murganhos tratados com metformina, estes apresentaram uma diminuição significativa da proporção de MMP-13 e MMP-3 que, efetivamente reduziu a degradação de colagénio tipo II, permitindo a manutenção da estrutura da MEC e, por conseguinte, a redução da progressão da OA. Para além disso, a metformina promoveu a síntese de MEC, por parte dos condrócitos, através do aumento da expressão de marcadores condrogénicos, em condrócitos primários tratados com IL-1 $\beta$ . Por forma a determinar o papel da metformina na regulação do envelhecimento dos condrócitos, avaliou-se a expressão da proteína p16<sup>INK4a</sup> em cartilagem de murganhos que realizaram a cirurgia de DMM e em condrócitos primários estimulados com IL-1 $\beta$ . Em ambos os modelos, verificou-se um aumento da expressão de p16<sup>INK4a</sup>. No entanto, o tratamento com metformina em ambos os modelos, diminuiu significativamente a expressão de p16<sup>INK4a</sup>. Este estudo demonstrou que o tratamento com metformina promoveu o aumento da fosforilação da AMPK e a diminuição da fosforilação da proteína ribossomal S6, em ambos os modelos, *in vitro* e *in vivo*<sup>6</sup>.

No que diz respeito a estudos em humanos, foi realizado um estudo de coorte observacional prospetivo com o objetivo de avaliar se o uso da metformina se poderia associar a uma perda de volume de cartilagem bem como ao risco de artroplastia total do joelho, em indivíduos obesos com OA do joelho. Assim, a administração de metformina em doentes obesos com OA do joelho demonstrou benefícios a longo prazo para a articulação do joelho, com uma redução da taxa de perda de volume da cartilagem medial, bem como a diminuição significativa da necessidade de realizar artroplastia total do joelho devido à OA<sup>40</sup>.

Outro estudo de coorte de base populacional foi realizado com o intuito de avaliar a associação existente entre a prescrição de metformina e a artroplastia total do joelho ou quadril em doentes com OA e DM2, tendo sido constatado que o tratamento com metformina

em doentes com DM2 está associado a uma redução da necessidade de substituição articular resultante da OA<sup>41</sup>.

Houve ainda um estudo de coorte, realizado em humanos, para investigar se a terapia conjunta de metformina com inibidores da COX-2 permitiria reduzir a taxa de cirurgia de substituição articular, relativamente à monoterapia com inibidores da COX-2. Verificou-se que, a terapia concomitante de metformina com inibidores da COX-2, em doentes diabéticos com OA, representou uma diminuição das taxas de cirurgia de substituição articular quando comparada à monoterapia com inibidores da COX-2<sup>42</sup>.

Portanto, todos estes estudos sugerem que, a metformina pode ser um fármaco destinado ao tratamento de doentes com OA, não só pelo seu efeito condroprotetor, mas também porque melhora os sintomas da OA, como a dor, que é um dos fatores responsáveis pela recorrência aos serviços de saúde. Para além disso, de todos os medicamentos que estão atualmente a ser testados nos ensaios clínicos para o tratamento de OA, nenhum deles tem por base a sinalização da AMPK, pelo que a utilização da metformina pode vir a representar uma nova classe de fármacos destinada ao tratamento da OA, pela sua ação na ativação da sinalização AMPK<sup>35</sup>. No entanto, são necessários mais estudos, nomeadamente ensaios clínicos controlados e randomizados, para avaliar a eficácia e a segurança da metformina em doentes com OA.

## **4.2. Inibidores da DPP-4**

### **4.2.1. Alogliptina**

Zhang *et al.* (2019) realizaram um estudo com o intuito de avaliar o efeito da alogliptina na degradação da MEC em condrócitos primários estimulados com TNF- $\alpha$ , como modelo *in vitro* de OA. Após a realização de tratamento com alogliptina, verificou-se uma redução da expressão de MMPs, logo, uma diminuição da degradação de colagénio tipo II, e houve ainda uma diminuição da expressão dos genes desintegrina - metaloproteanase com domínio idêntico à trombospondina 4 (ADAMTS-4) e ADAMTS-5 com redução da degradação de agregano, em condrócitos primários humanos, de maneira dependente da concentração. Para além disso, reduziu significativamente os níveis de proteína p38 fosforilada e reduziu a ativação de IKK $\alpha/\beta$  e I $\kappa$ B $\alpha$ , induzidas pelo TNF- $\alpha$ . Foi também demonstrado que o uso de alogliptina diminuiu significativamente os níveis nucleares da subunidade p65 do NF- $\kappa$ B e a sua atividade transcricional.

Portanto, a alogliptina é um fármaco promissor no tratamento da OA direcionado para a prevenção da degradação da MEC uma vez que inibe a ativação de NF- $\kappa$ B<sup>43</sup>.

#### 4.2.2. Vildagliptina

Jianping *et al.* (2019) realizaram um estudo com o intuito de avaliar o papel da vildagliptina, um iDPP-4, na senescência celular, em condrócitos primários humanos, estimulados com TNF- $\alpha$ , como modelo *in vitro* de OA. Foi possível verificar que, a estimulação dos condrócitos primários humanos com TNF- $\alpha$ , aumentou significativamente a expressão de DPP-4 e dos marcadores de senescência celular nos condrócitos. No entanto, o tratamento com a vildagliptina, atenuou a senescência celular de forma dependente da concentração, reduzindo a expressão de marcadores de senescência. Para além disso, foi ainda possível verificar que este efeito condroprotetor da vildagliptina parece ser dependente da ativação da AMPK, promovendo, assim, a ativação da Sirtuína I, que atenua na senescência induzida pelo TNF- $\alpha$ <sup>44</sup>.

Wang *et al.* (2019) realizaram um estudo com o intuito de avaliar o efeito da vildagliptina, na degradação dos principais componentes da MEC, o colagénio tipo II e o agregano, em condrócitos primários estimulados com IL-1 $\beta$ , como modelo *in vitro* de OA. Com este estudo, estes autores demonstraram que a vildagliptina conseguiu reduzir a expressão de MMP-3 e MMP-13 induzida por IL-1 $\beta$ , e conseqüentemente, promoveu uma redução da degradação de colagénio tipo II, de forma dependente da concentração, em condrócitos primários humanos. Para além disso, a vildagliptina provocou uma redução significativa na expressão de ADAMTS-4 e ADAMTS-5 induzida pela IL-1 $\beta$ , que são as principais agreganases responsáveis pela degradação do agregano da MEC. Portanto, o tratamento com vildagliptina permitiu também uma diminuição da degradação de agregano em condrócitos humanos primários<sup>45</sup>. Por outro lado, a vildagliptina reduziu a produção de ROS induzida pela IL-1 $\beta$ , de forma dependente da concentração. A vildagliptina reduziu a fosforilação da Cinase do Terminal Amínico da Proteína *c-Jun* (JNK) e ativação da proteína ativadora I (AP-1) e do NF- $\kappa$ B em condrócitos primários estimulados com IL-1 $\beta$ <sup>45</sup>.

Assim, a vildagliptina poderá representar uma possível opção terapêutica promissora na OA, na prevenção da degradação da MEC articular, uma vez que regula negativamente a expressão de MMPs e de ADAMTS, reduz a formação de ROS e inibe a ativação de vias de sinalização inflamatória JNK/AP-1 e NF- $\kappa$ B<sup>45</sup>.

#### 4.2.3. Saxagliptina

Para além de existirem diversos fatores envolvidos na progressão da OA, sabe-se que a idade é um dos fatores mais importantes a considerar, uma vez que, com o envelhecimento há uma acumulação de AGEs na cartilagem, que são muito resistentes à degradação. Em

condições fisiológicas normais, os AGE promovem a regeneração de condrócitos uma vez que estes ativam o RAGE. No entanto, quando ocorre uma ativação exacerbada deste recetor nos condrócitos devido ao aumento significativo de AGE, Huang *et al.* (2017) demonstraram que, há uma alteração do metabolismo dos condrócitos com uma intensificação da atividade catabólica, principalmente devido ao aumento significativo de MMP-3 e MMP-13, que vai levar à degradação da cartilagem<sup>46</sup>.

Ning HU *et al.* (2019) realizaram um estudo com o intuito de avaliar o efeito da saxagliptina, um iDPP-4, na degradação dos principais componentes da MEC, o colagénio tipo II e o agregano, em condrócitos primários estimulados com AGEs, como modelo *in vitro* de OA. O tratamento com saxagliptina permitiu diminuir significativamente a expressão de MMP-1, MMP-3 e MMP-13 induzida por AGEs, bem como conseguiu reverter a degradação de colagénio tipo II, em condrócitos primários humanos, de forma dependente da concentração. Para além disso, a saxagliptina parece ser um fármaco com efeito na degradação do agregano, uma vez que permitiu reduzir, de forma dependente da concentração, a expressão de ADAMTS-4 e ADAMTS-5, induzida por AGEs, em condrócitos primários humanos. Outros efeitos muito importantes que são possíveis observar com o tratamento com a saxagliptina foi redução de ROS, induzida por AGEs, e o aumento dos níveis de glutathiona, em condrócitos primários humanos, de maneira dependente da concentração, pelo que é um importante mecanismo para repor o equilíbrio entre oxidantes e antioxidantes em doentes com OA. Para além disso, o tratamento com saxagliptina permitiu ainda inibir a fosforilação de p38 e interferir na fosforilação e degradação de I $\kappa$ B $\alpha$ , induzidos por AGEs, de maneira dependente da concentração, em condrócitos primários humanos<sup>47</sup>.

#### 4.2.4. Linagliptina

Ying *et al.* (2022) realizaram um estudo com o objetivo de investigar o potencial efeito da Linagliptina, um iDPP-4, na proteção da degradação de componentes da MEC, na linha celular C28/12 estimulada com Interleucina-29 (IL-29). O tratamento com Linagliptina demonstrou aumentar a expressão dos genes colagénio tipo II alfa I (*Col2a*) e agregano (*Acan*), que codificam a expressão de componentes da MEC e que haviam sido diminuídos pelo tratamento com IL-29, bem como demonstrou aumentar a expressão do SOX-9 que regula positivamente a expressão destes genes, permitindo manter a homeostase da MEC. O tratamento com IL-29 também reduziu os níveis nucleares do fator eritróide nuclear 2 associado ao fator 2 (Nrf2), enquanto que a Linagliptina aumentou esses níveis. Através do silenciamento do fator de transcrição Nrf2, verificou-se que os efeitos da Linagliptina no

*Col2a1*, *Acan* e *SOX-9* foram eliminados, demonstrando, assim, a importância deste fator na ação do fármaco. Para além disso, a estimulação da linha celular com IL-29 provocou um aumento da expressão de DPP-4 nos condrócitos<sup>48</sup>.

Assim, a Linagliptina demonstrou representar uma estratégia terapêutica promissora para o tratamento da OA, uma vez que nas cartilagens osteoartríticas há uma regulação negativa dos genes *Col2a1* e *Acan*, que levam à degradação da cartilagem, que é revertida pela Linagliptina via Nrf2 e *SOX-9*<sup>48</sup>. No entanto, são necessários mais estudos para validar este efeito.

#### **4.2.5. Gemigliptina**

Mohetaer *et al.* (2018) realizaram um estudo com o intuito de avaliar o efeito inibitório da gemigliptina, um inibidor altamente seletivo da DPP-4, contra a degradação do colagénio tipo II, em condrócitos primários estimulados com IL-1 $\beta$ , como modelo *in vitro* de OA. O tratamento com gemigliptina induziu uma diminuição da degradação de colagénio tipo II, bem como uma inibição da expressão de MMP-1, MMP-3 e MMP-13, induzidas pela IL-1 $\beta$ , em condrócitos primários humanos, de maneira dependente da concentração. Adicionalmente, a gemigliptina diminuiu a fosforilação de IKK- $\alpha/\beta$  e I $\kappa$ B $\alpha$ , induzida por IL-1 $\beta$ , bem como a degradação do I $\kappa$ B $\alpha$ , a translocação nuclear da subunidade p65 do NF- $\kappa$ B e a sua atividade transcricional, em condrócitos primários humanos. Neste estudo, foi também possível verificar que o tratamento com gemigliptina diminuiu a fosforilação de p38, induzida pela IL-1 $\beta$ , em condrócitos primários humanos<sup>49</sup>.

### **4.3. Tiazolidinedionas**

#### **4.3.1. Pioglitazona**

A pioglitazona, um agonista do PPAR $\gamma$ , representa outro ADO que pode ser importante para utilizar em doentes com OA, uma vez que apresenta um efeito protetor na cartilagem<sup>50</sup>.

Zhang *et al.* (2016) realizaram um estudo com o intuito de avaliar o efeito da pioglitazona no mecanismo de apoptose e degeneração induzida por AGEs, em condrócitos primários e em murganhos. No estudo *in vitro*, o tratamento com a pioglitazona diminuiu a expressão de caspase-3 clicada, PARP clivada e MMP-13 e a apoptose dos condrócitos bem como aumentou a expressão de PPAR $\gamma$  induzida por AGEs. Para além disso, a pioglitazona demonstrou diminuir a fosforilação de cinase 1/2 regulada por sinal extracelular (ERK1/2) e

p38, bem como a degradação do I $\kappa$ B $\alpha$  e a translocação nuclear da subunidade p65 do NF- $\kappa$ B estimulados por AGEs. No estudo *in vivo*, a administração oral de pioglitazona diminuiu significativamente as lesões articulares provocadas por AGEs em murganhos. Para além disso, demonstrou-se que, com a administração oral de pioglitazona, houve uma redução da expressão de MMP-13 na camada superficial da cartilagem articular e um aumento da expressão de colagénio tipo II<sup>50</sup>.

Li *et al.* (2016) realizaram um estudo com o intuito de avaliar a influência dos AGEs na degeneração da cartilagem e determinar o papel da pioglitazona no modelo de OA induzida por AGE, em coelhos. Este estudo, permitiu verificar que, a administração de pioglitazona, promoveu uma diminuição da gravidade das lesões osteoartríticas e permitiu uma redução da degeneração da cartilagem nos coelhos. Com o tratamento foi também possível reduzir as ulcerações e erosões mais superficiais, apresentando ulcerações mais leves e um amolecimento da cartilagem e, conseqüentemente, uma melhoria da morfologia da cartilagem. Para além disso, a pioglitazona diminuiu os níveis de TNF- $\alpha$  e MMP-13, induzida por AGEs, no líquido sinovial e na cartilagem<sup>51</sup>.

Leszek *et al.* (2016) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar os efeitos antidegenerativos que a pioglitazona poderá apresentar, num modelo de OA induzida por fármacos, em coelhos. Foi possível confirmar o efeito positivo da pioglitazona na redução de alterações degenerativas da cartilagem do coelho, sendo que o grupo de coelhos tratados com pioglitazona apresentou uma estrutura cartilaginosa adequada<sup>52</sup>.

## 5. CONCLUSÕES

Tendo em conta, que Portugal começa a ser um país cada vez mais envelhecido e, com isso, um maior risco para o aumento e desenvolvimento de casos de OA, penso que a procura por estratégias que ajudem estes doentes deve começar a ganhar um maior destaque. É necessário arranjar respostas, além da terapêutica sintomática e da intervenção cirúrgica. Devemos apostar cada vez mais na prevenção das doenças, por forma a promover uma melhoria da qualidade de vida dos doentes. Com a análise dos diversos estudos abordados ao longo da monografia é notório que temos aqui várias classes terapêuticas com um enorme potencial na prevenção da degradação da MEC, com consequente, atraso no desenvolvimento da OA.

Assim, averiguou-se que a Metformina consegue o seu potencial terapêutico pela ação que tem na ativação da sinalização AMPK, já a Alogliptina e a Gemigliptina são fármacos promissores para o tratamento da OA pelo seu papel na inibição da ativação da via NF-κB.

A Vildagliptina e a Saxagliptina representam outra estratégia terapêutica promissora através do papel no bloqueio da ativação da via NF-κB, bem como na diminuição de ROS nos condrócitos. Já a Linagliptina demonstrou um efeito condroprotetor através da expressão dos genes Col2a1 e Acan e do aumento do fator de transcrição SOX-9, via Nrf2.

Por fim, a Pioglitazona representa outra escolha promissora para o tratamento da OA pelo seu papel na inibição da via NF-κB, bem como pela sua propriedade antidegenerativa que permitiu reduzir as alterações da cartilagem, melhorando a estrutura cartilaginosa.

Contudo, obviamente, há a necessidade de aumentar o investimento em estudos mais rigorosos, para termos conclusões mais robustas e com boas evidências científicas que permitam que os ADO possam, efetivamente, ser utilizados na prática clínica para o tratamento da OA.



## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BORTOLUZZI, Alessandra; FURINI, Federica; SCIRÈ, Carlo A. - Osteoarthritis and its management - Epidemiology, nutritional aspects and environmental factors. **Autoimmunity Reviews**. ISSN 18730183. 17:11 (2018) 1097–1104. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.002.
2. ALLEN, K. D.; THOMA, L. M.; GOLIGHTLY, Y. M. - Epidemiology of osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**. ISSN 15229653. 30:2 (2022) 184–195. doi: 10.1016/j.joca.2021.04.020.
3. VOS, T. *et al.* - Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet**. ISSN 1474547X. 388:10053 (2016) 1545–1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
4. MARTEL-PELLETIER, Johanne *et al.* - Osteoarthritis. **Nature Reviews Disease Primers**. ISSN 2056676X. 2:2016). doi: 10.1038/nrdp.2016.72.
5. SCHETT, Georg *et al.* - Vascular cell adhesion molecule 1 as a predictor of severe osteoarthritis of the hip and knee joints. **Arthritis and Rheumatism**. ISSN 00043591. 60:8 (2009) 2381–2389. doi: 10.1002/art.24757.
6. FENG, Xiaofeng *et al.* - Metformin attenuates cartilage degeneration in an experimental osteoarthritis model by regulating AMPK/mTOR. **Aging**. ISSN 19454589. 12:2 (2020) 1087–1103. doi: 10.18632/aging.102635.
7. BIJLSMA, Johannes W. J.; BERENBAUM, Francis; LAFEBER, Floris P. J. G. - Osteoarthritis: An update with relevance for clinical practice. **The Lancet**. ISSN 1474547X. 377:9783 (2011) 2115–2126. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
8. MARTEL-PELLETIER, Johanne; WILDI, Lukas M.; PELLETIER, Jean Pierre - Future therapeutics for osteoarthritis. **Bone**. ISSN 87563282. 51:2 (2012) 297–311. doi: 10.1016/j.bone.2011.10.008.
9. DOBSON, G. P. *et al.* - Defining the osteoarthritis patient: back to the future. **Osteoarthritis and Cartilage**. ISSN 15229653. 26:8 (2018) 1003–1007. doi: 10.1016/j.joca.2018.04.018.
10. MUSUMECI, Giuseppe *et al.* - Osteoarthritis in the XXIst century: Risk factors and behaviours that influence disease onset and progression. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 16:3 (2015) 6093–6112. doi: 10.3390/ijms16036093.

11. LOESER, Richard F.; COLLINS, John A.; DIEKMAN, Brian O. - Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. **Nature Reviews Rheumatology**. ISSN 17594804. 12:7 (2016) 412–420. doi: 10.1038/nrrheum.2016.65.
12. FELSON, David - Osteoarthritis of the knee. **The New England Journal of Medicine**. ISSN 17528526. 2007:2007) 841–848.
13. LANE, Nancy E. - Osteoarthritis of the Hip. **The New England Journal of Medicine**. ISSN 00071447. 1:5185 (2007) 1564. doi: 10.1136/bmj.1.5185.1564.
14. RIGOGLOU, Stella; PAPAVALASSILOU, Athanasios G. - The NF-κB signalling pathway in osteoarthritis. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**. ISSN 18785875. 45:11 (2013) 2580–2584. doi: 10.1016/j.biocel.2013.08.018.
15. EDITOR, Chief; Carlos J. Lozada - Osteoarthritis. (2021).
16. SCHETT, Georg *et al.* - Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: Results from a longitudinal cohort study. **Diabetes Care**. ISSN 01495992. 36:2 (2013) 403–409. doi: 10.2337/dc12-0924.
17. ABRAMOFF, Benjamin; CALDERA, Franklin E. - Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. **Medical Clinics of North America**. ISSN 15579859. 104:2 (2019) 293–311. doi: 10.1016/j.mcna.2019.10.007.
18. DEFRONZO, Ralph A. *et al.* - Type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Disease Primers**. ISSN 2056676X. 1:July (2015) 1–23. doi: 10.1038/nrdp.2015.19.
19. CHATTERJEE, Sudesna; KHUNTI, Kamlesh; DAVIES, Melanie J. - Type 2 diabetes. **The Lancet**. ISSN 1474547X. 389:10085 (2017) 2239–2251. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2.
20. VIJAN, Sandeep - In the clinic: Type 2 Diabetes. **Annals of Internal Medicine**. ISSN 15393704. 171:9 (2019) ITC65–ITC80. doi: 10.7326/AITC201911050.
21. PADHI, Santwana; NAYAK, Amit Kumar; BEHERA, Anindita - Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. **Biomedicine and Pharmacotherapy**. ISSN 19506007. 131:2020) 110708. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110708.
22. VIRALLY, M. *et al.* - Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. **Diabetes and Metabolism**. ISSN 12623636. 33:4 (2007) 231–244. doi: 10.1016/j.diabet.2007.07.001.
23. TAYLOR, Simeon I.; YAZDI, Zhinous Shahidzadeh; BEITELSHEES, Amber L. -

Pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. **Journal of Clinical Investigation**. ISSN 15588238. 131:2 (2021) 1–14. doi: 10.1172/JCI142243.

24. CARLES, Michel *et al.* - Use of oral antidiabetic agents. **Praticien en Anesthesie Reanimation**. ISSN 12797960. 12:6 (2008) 448–455. doi: 10.1016/j.pratan.2008.10.010.

25. NEUMANN, J. *et al.* - Type 2 diabetes patients have accelerated cartilage matrix degeneration compared to diabetes free controls: data from the Osteoarthritis Initiative. **Osteoarthritis and Cartilage**. ISSN 15229653. 26:6 (2018) 751–761. doi: 10.1016/j.joca.2018.03.010.

26. MOLSTED, S.; TRIBLER, J.; SNORGAARD, O. - Musculoskeletal pain in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**. ISSN 01688227. 96:2 (2012) 135–140. doi: 10.1016/j.diabres.2011.12.022.

27. NIELEN, J. T. H. *et al.* - Association of type 2 diabetes mellitus with self-reported knee pain and clinical knee osteoarthritis: The Maastricht Study. **Diabetes and Metabolism**. ISSN 18781780. 44:3 (2018) 296–299. doi: 10.1016/j.diabet.2018.01.013.

28. BERENBAUM, Francis *et al.* - Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. **Nature Reviews Rheumatology**. ISSN 17594804. 14:11 (2018) 674–681. doi: 10.1038/s41584-018-0073-x.

29. SEMBA, Richard D.; NICKLETT, Emily J.; FERRUCCI, Luigi - Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype? **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**. ISSN 10795006. 65 A:9 (2010) 963–975. doi: 10.1093/gerona/gdq074.

30. BERENBAUM, Francis - Diabetes-induced osteoarthritis: From a new paradigm to a new phenotype. **Annals of the Rheumatic Diseases**. ISSN 00034967. 70:8 (2011) 1354–1356. doi: 10.1136/ard.2010.146399.

31. ROSA, Susana C. *et al.* - Impaired glucose transporter-1 degradation and increased glucose transport and oxidative stress in response to high glucose in chondrocytes from osteoarthritic versus normal human cartilage. **Arthritis Research and Therapy**. ISSN 14786354. 11:3 (2009) 1–11. doi: 10.1186/ar2713.

32. ZHUO, Qi *et al.* - Metabolic syndrome meets osteoarthritis. **Nature Reviews Rheumatology**. ISSN 17594790. 8:12 (2012) 729–737. doi: 10.1038/nrrheum.2012.135.

33. STEENVOORDEN, Marjan M. C. *et al.* - Activation of receptor for advanced glycation end products in osteoarthritis leads to increased stimulation of chondrocytes and

synoviocytes. **Arthritis and Rheumatism**. ISSN 00043591. 54:1 (2006) 253–263. doi: 10.1002/art.21523.

34. CALLAGHAN, Brian C. *et al.* - Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. **The Lancet Neurology**. ISSN 14744422. 11:6 (2012) 521–534. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70065-0.

35. LI, Jun *et al.* - Metformin limits osteoarthritis development and progression through activation of AMPK signalling. **Annals of the Rheumatic Diseases**. ISSN 14682060. 79:5 (2020) 635–645. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216713.

36. WANG, Junjie *et al.* - AMPK: Implications in osteoarthritis and therapeutic targets. **American Journal of Translational Research**. ISSN 19438141. 12:12 (2021) 7670–7681.

37. TERKELTAUB, Robert *et al.* - Chondrocyte AMP-activated protein kinase activity suppresses matrix degradation responses to proinflammatory cytokines interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor  $\alpha$ . **Arthritis and Rheumatism**. ISSN 00043591. 63:7 (2011) 1928–1937. doi: 10.1002/art.30333.

38. ZHOU, Sheng *et al.* - AMPK deficiency in chondrocytes accelerated the progression of instability-induced and ageing-associated osteoarthritis in adult mice. **Scientific Reports**. ISSN 20452322. 7:September 2016 (2017) 1–14. doi: 10.1038/srep43245.

39. LI, Hui *et al.* - Exploration of metformin as novel therapy for osteoarthritis: Preventing cartilage degeneration and reducing pain behavior. **Arthritis Research and Therapy**. ISSN 14786362. 22:1 (2020) 1–11. doi: 10.1186/s13075-020-2129-y.

40. WANG, Yuanyuan *et al.* - Association between metformin use and disease progression in obese people with knee osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative - A prospective cohort study. **Arthritis Research and Therapy**. ISSN 14786362. 21:1 (2019) 1–6. doi: 10.1186/s13075-019-1915-x.

41. ZHU, Z. *et al.* - Association of metformin with total joint replacement due to osteoarthritis among patients with type 2 diabetes - A 14 years population-based real world cohort study. **Osteoarthritis and Cartilage**. ISSN 10634584. 29:2021 (2021) S431–S432. doi: 10.1016/j.joca.2021.02.513.

42. LU, Chieh Hua *et al.* - Combination COX-2 inhibitor and metformin attenuate rate of joint replacement in osteoarthritis with diabetes: A nationwide, retrospective, matched-cohort study in Taiwan. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 13:1 (2018) 1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0191242.

43. ZHANG, Panpan *et al.* - Protective effects of alogliptin against TNF- $\alpha$ -induced degradation of extracellular matrix in human chondrocytes. **International Immunopharmacology**. ISSN 18781705. 68:24 (2019) 179–184. doi: 10.1016/j.intimp.2018.11.007.
44. BI, Jianping *et al.* - Protective effect of vildagliptin on TNF- $\alpha$ -induced chondrocyte senescence. **IUBMB Life**. ISSN 15216551. 71:7 (2019) 978–985. doi: 10.1002/iub.2049.
45. WANG, Zhirong *et al.* - Vildagliptin reduced extracellular matrix degradation in human primary chondrocytes. **European Journal of Pharmacology**. ISSN 18790712. 844:November 2018 (2019) 49–55. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.11.020.
46. HUANG, Wenzhou *et al.* - Autophagy Protects Advanced Glycation End Product-Induced Apoptosis and Expression of MMP-3 and MMP-13 in Rat Chondrocytes. **BioMed Research International**. ISSN 23146141. 2017:2017). doi: 10.1155/2017/6341919.
47. HU, Ning *et al.* - Saxagliptin suppresses degradation of type II collagen and aggrecan in primary human chondrocytes: a therapeutic implication in osteoarthritis. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**. ISSN 2169141X. 47:1 (2019) 3239–3245. doi: 10.1080/21691401.2019.1647223.
48. LI, Ying *et al.* - Linagliptin ameliorated interleukin-29-induced reduction of extracellular matrix genes through the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/sry-type high-mobility-group box (SOX)-9 axis in an in vitro study on C-28/12 chondrocytes. **Bioengineered**. ISSN 21655987. 13:2 (2022) 3775–3784. doi: 10.1080/21655979.2022.2031407.
49. MOHETAER, Momin *et al.* - Protective effects of gemigliptin against type II collagen degradation in human chondrocytes. **Biomedicine and Pharmacotherapy**. ISSN 19506007. 104:137 (2018) 590–594. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.018.
50. ZHANG, Hai Bin *et al.* - Pioglitazone inhibits advanced glycation end product-induced matrix metalloproteinases and apoptosis by suppressing the activation of MAPK and NF- $\kappa$ B. **Apoptosis**. ISSN 1573675X. 21:10 (2016) 1082–1093. doi: 10.1007/s10495-016-1280-z.
51. LI, Y. *et al.* - Establishment of a rabbit model to study the influence of advanced glycation end products accumulation on osteoarthritis and the protective effect of pioglitazone. **Osteoarthritis and Cartilage**. ISSN 15229653. 24:2 (2016) 307–314. doi: 10.1016/j.joca.2015.08.001.
52. MYSLIWIEC, Leszek *et al.* - Effect of methylprednisolone, hyaluronic acid and pioglitazone

on histological remodeling of temporomandibular joint cartilage in rabbits affected by drug-induced osteoarthritis. **Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczałnej**. ISSN 17322693. 70:2016) 74–79. doi: 10.5604/17322693.1194616.